

## 1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

**Relifex 500 mg filmtabletta**

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg nabumeton filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Sötétvörös színű, karamell ízű és illatú, hosszúkás, egyik oldalán mélynyomású „Relifex”, másik oldalán mélynyomású „500” jelzéssel ellátott filmbevonatú tabletták. Törési felülete fehér színű.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Arthrosis akut és krónikus kezelése, rheumatoid arthritis akut és krónikus kezelése és periartikuláris elváltozások akut kezelése.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A tablettákat szétrágás nélkül, egészben kell lenyelni.

Felnőttek: A javasolt napi adag 1 g (2 tabletták), mely 2 g-ig emelhető akár egyszeri, akár többszöri dózisban adva.

Gyermekeknek: A nabumeton alkalmazásáról nem áll rendelkezésre klinikai vizsgálati adat.

Időseknek: Idős betegek steady state plazmakoncentrációja általában magasabb, mint a fiatal egészségeseké. E korcsoportban az ajánlott napi adag 1g, egyes esetekben napi 500 mg is elegendő lehet.

Károsodott veseműködés esetén: <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>-ig általában nem szükséges az adag módosítása, de a beteget a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).

Enyhe és mérsékelt májkárosodás esetén: Általában nem szükséges az adag módosítása. Krónikus gyulladással járó betegségekben azonban a májenzim-értékek, különösen az alkalikus-foszfátáz fluktuálnak. Nincs bizonyíték arra, hogy a Relifex ezt fokozná. A beteget a kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell.

A nemkívánatos hatások előfordulása minimálisra csökkenthető, ha a tünetek kezelésére a legkisebb hatásos dózist a lehető legrövidebb ideig alkalmazzák. (lásd a 4.4 pont)

### 4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Aktív vagy a kórelőzményben szereplő visszatérő peptikus fekély vagy vérzés (kettő vagy több különálló bizonyított fekély vagy vérzéses epizód). NSAID-kezeléssel kapcsolatos gasztrointesztinális vérzés vagy perforáció a kórelőzményben.
- Súlyos májkárosodás (pl.: cirrózis).
- Súlyos szívelégtelenség.
- Gyermekek, terhesség és szoptatás időszaka (lásd 4.2 pont, ill. 4.6 pont).
- Relatív ellenjavallat: súlyos veseelégtelenség (lásd 4.4 pont), haemorrhagiás diathesis

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Bizonyítottan acetilszalícilsav-túlérzékeny, valamint egyéb nem szteroid gyulladásgátlóra érzékeny betegek hasonlóképpen reagálhatnak a nabumetonra is.

Azokat a betegeket, akiknek az anamnézisében peptikus fekély szerepel, rendszeresen, fokozottan ellenőrizni kell, a tünetek esetleges kiújulása miatt.

A Relifex és más NSAID gyógyszerek (beleértve a COX-2 –gátlókat) együttdása kerülendő.

Idősek: Az NSAID-okkal kapcsolatos mellékhatások (különösen a gasztrointesztinális vérzések és a perforáció) gyakoribbak és súlyosabbak idős korban és a perforáció néha fatális lehet.

A gasztrointesztinális vérzés, ill. a fekély vagy perforáció, melynek kimenetele fatális lehet, kockázata fennáll, és a kezelés folyamán bármikor előfordulhat előzetes figyelmeztető tünetek vagy erre utaló kórelőzmény nélkül. A többi NSAID gyógyszerrel összehasonlítva a nabumeton ritkábban okoz perforációt, fekélyt és vérzéseket

A gasztrointesztinális vérzés, fekély és perforáció kockázata az NSAID adag emelésével növekszik azon betegnél, akik kórelőzményében fekély szerepel, különösen ha ez vérzéssel vagy perforációval járt együtt (lásd 4.3 pont), valamint időseknél. Ezen betegek kezelését a legkisebb adaggal kell kezdeni. Ezeknél a betegeknél, és azoknál akiknek egyidejűleg kis dózisu szalicilsav vagy más a gasztrointesztinális kockázatot fokozó gyógyszer együttes adása szükséges megfontolandó a kezelés kiegészítése olyan gyógyszerekkel, melyek segítenek a nemkívánt hatások megelőzésében (pl. mizoprosztol vagy protonpumpa inhibitorok), (lásd 4.3 pont). A klinikai vizsgálok megerősítették, hogy a nabumeton esetén az adagok emelése nem jár együtt a mellékhatások számának növekedésével a terápia dózistartományon belül.

Azoknál a betegeknél, akik kórtörténetében gasztrointesztinális szövődmények szerepelnek, különösen idős korban, szokatlan hasi tüneteknek jelentkezhetnek, elsősorban a kezelés kezdetén-

Ha a Relifex alkalmazása kapcsán GI vérzés vagy fekély kialakulását észlelik, a kezelést abba kell hagyni.

NSAID-okat csak körültekintéssel szabad adni azon a betegeknél, akik kórtörténetében GI betegség (mint pl. colitis ulcerosa vagy Crohn-betegség) szerepel, mivel azok fellángolásával lehet számolni (lásd 4.8 pont).

NSAID-szerek alkalmazásával összefüggésben nagyon ritkán, súlyos - esetenként fatális kimenetelű - bőrreakciókat, exfoliatív dermatitist, Steven-Johnson szindrómát, toxikus epidermalis necrolysis-t jelentettek (lásd 4.8 pont). A kezelés kezdetén ezek a reakciók nagyobb gyakorisággal fordulnak elő, az esetek többsége a kezelés első hónapjában jelentkeznek. A Relifex kezelést azonnal abba kell hagyni, bőrkiütés, nyálkahártya-elváltozások vagy a túlérzékenység bármely más tüneteinek első megjelenésekor. Az NSAID-okkal kapcsolatos bőr, nyálkahártya tünetek miatti intoleranciában szenvedő betegek a nabumetonra nagymértékű tolerabilitást mutattak. Egy ilyen betegeken végzett klinikai vizsgálatban az 1 g nabumeton-t a betegek 95%-a, a 2 g nabumeton-t a betegek 80%-a tolerálta.

Asthma bronchiale, krónikus légúti fertőzések, hipertónia, cardialis vagy hepaticus insuffitientia esetén a betegeket csak fokozott elővigyázattal szabad kezelni.

Súlyosabb vesekárosodás esetén (kreatinin clearance  $\leq 30$  ml/perc) a kezelés előtt és alatt hetenként, majd kellő időközönként a laborértékeket ellenőrizni kell. Romlás esetén a kezelés leállítása indokolt. A májműködés egyes paramétereinek, különösen az alkalikus foszfatáz aktivitásának ingadozását gyakran észlelik idült gyulladással megbetegedésekben szenvedő betegeken; nincs bizonyíték arra, hogy a Relifex fokozná ezeket a változásokat.

A nemkívánatos mellékhatások előfordulása minimálisra csökkenthető, ha a tünetek kezelésére a legkisebb hatásos dózist a lehető legrövidebb ideig alkalmazzák. (lásd a 4.2 pontot és alább a gasztrointesztinális és kardiovaszkuláris kockázatokat).

#### *Kardiovaszkuláris és cerebrovaszkuláris hatások*

Hipertónia és/vagy enyhe/közepesen súlyos pangásos szívelégtelenség előzetes fennállása esetén a beteget folyamatosan ellenőrizni kell és tanácsokkal kell ellátni, mivel NSAID-ok alkalmazásával kapcsolatosan előfordult folyadékretenció és ödéma.

Klinikai és epidemiológiai vizsgálatokból származó adatok szerint egyes NSAID-ok alkalmazása során kis mértékben fokozódhat az artériás thrombotikus események (pl. miokardiális infarktus, stroke) kialakulásának kockázata, különösen nagyobb adagok hosszabb ideig történő alkalmazása esetén. A nabumeton tekintetében nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy ezt a kockázatot ki lehessen zárni.

Nem megfelelően beállított hipertónia, pangásos szívelégtelenség, diagnosztizált ischaemiás szívbetegség, perifériás artériás betegség és/vagy cerebrovaszkuláris betegség esetén a nabumetonnal történő kezelést csak gondos mérlegelés után szabad megkezdeni. Hasonlóan megfontolandó olyan betegek kezelése, akiknél kardiovaszkuláris betegségekre hajlamosító tényezők (pl. hipertónia, hiperlipidémia, diabetes mellitus, dohányzás) fennállnak.

Kortikoszteroidok és nem szteroid gyulladásgátlók együttadásakor a gasztrointesztinális vérzés és fekély kialakulásának a kockázata megnő.

Trombocita aggregáció gátlók és szelektív szerotonin reuptake gátlók a gasztrointesztinális vérzés és fekély kialakulásának a kockázata megnő.

Más NSAID-okhoz hasonlóan a nabumeton is károsíthatja a fogamzóképeséget (lásd 4.6 pont).

#### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Mivel a Relifex fő metabolitja a keringésben erősen fehérjéhez kötött, azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg warfarint és egyéb orális antikoagulánsokat, vagy más fehérjékhez kötődő készítményeket, mint pl. szulfonamidokat, hidantoin tartalmú görcsgátló szereket vagy szulfonilurea tartalmú vércukorszint-csökkentőket kapnak, hatásfokozódás miatt rendszeresen figyelni kell ezen gyógyszerek esetleges túladagolásának jeleit.

A nabumeton nem változtatja meg a warfarin farmakokinetikáját és a krónikus warfarin kezelésben részesülő betegek INR értékei nem módosultak a Relifex együttes alkalmazásakor.

Az adagolást szükség esetén módosítani kell.

Kortikoszteroidok és nem szteroid gyulladásgátlók együttadásakor a gasztrointesztinális vérzés és fekély kialakulásának a kockázata megnő. (lásd 4.4 pont)

Trombocita aggregáció gátlók és szelektív szerotonin reuptake gátlók a gasztrointesztinális vérzés és fekély kialakulásának a kockázata megnő. (lásd 4.4 pont)

Alumínium-hidroxid gél, paracetamol és acetilszalicilsav nem befolyásolta a Relifex biohasznosulását önkéntesekben.

Általánosságban a nem szteroid gyulladásgátlók gyógyszerkölsönhatásba léphetnek – a vesefunkciót csökkentve – az alábbi terápiás kezelésben alkalmazott gyógyszerekkel:

- vérnyomáscsökkentők, beleértve a diuretikumokat,
- szívglikozidok,
- metotrexát,
- lítium.

Habár a nabumeton nem hat a vesefunkcióra, ezért nem várható interakció a fent említett készítményekkel. Mivel azonban célzott interakciós vizsgálatokat nabumetonnal és ezen gyógyszerekkel nem végeztek, ezért a fenti készítményekkel együttes adagolás fokozott elővigyázatosságot igényel.

#### **4.6 Terhesség és szoptatás**

##### *Terhesség*

Terhesség harmadik trimeszterében nem javallt, mivel nem áll rendelkezésre megfelelő klinikai adat, ill. tapasztalat.

A proszttaglandin szintézis gátlása nemkívánt módon befolyásolhatja a terhességet és/vagy az embryofoetalis fejlődést. Epidemiológiai vizsgálatok a vetélés, a szívfejlődési rendellenesség és a gastroschisis megnövekedett kockázatára utalnak a terhesség korai szakaszában alkalmazott proszttaglandin szintézis gátlókkal kapcsolatban. A kardiovaszkuláris fejlődési rendellenesség abszolút kockázata kevesebb, mint 1%-ról kb. 1,5%-ra emelkedett. A kockázat a dózissal és a kezelés időtartamával növekszik. Állatokban a proszttaglandin szintézis gátlók alkalmazása a pre- és

posztimplantációs veszteség és az embryofoetalis letalitás növekedését okozta. Továbbá olyan állatok esetében, melyeknek az organogenezis alatt prosztaglandin szintézis gátlókat adtak a különböző fejlődési rendellenességek – beleértve a kardiovaszkulárisokat is – megnövekedett előfordulási arányáról számoltak be.

A terhesség harmadik trimeszterében valamennyi prosztaglandin szintézist gátló szer a károsan befolyásolhatja a magzatot:

- cardiopulmonalis toxicitás (a ductus arteriosus korai záródása és pulmonalis hipertónia);
- valamint veseműködési zavar kockázatának teszi ki, mely utóbbi oligo-hydroamnionnal járó veseelégtelenséghez vezethet.

valamint az anyát és az újszülöttet a terhesség végén

- a vérzési idő lehetséges megnyúlása, anti-aggregációs hatás (ami már nagyon alacsony adagoknál jelentkezhet);
- valamint a méhösszehúzódások gátlása fenyegeti, ami késleltetett vagy elhúzódó szüléshez vezethet.

A nabumeton, mint minden más gyógyszer, amely gátolja a ciklooxygenáz/prosztaglandin szintézist, károsíthatja a fogamzó képességet és nem ajánlott olyan nőknek, akik teherbe kívánnak esni. Azon nők esetében, akiknek nehézségük van a fogamzással vagy infertilitás miatt vizsgálják őket, meggondolandó a nabumeton kezelés abbahagyása.

Szoptatás időszakában szedése nem javallt, mivel nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem ismert, hogy befolyásolná a gépjárművek, ill. gépek kezeléséhez szükséges képességet.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A Relifex alkalmazása során a következő mellékhatásokat észlelték eddig:

*A gyakoriság jelölése:*

Gyakori :  $\geq 1/100$  -  $< 10$

Nem gyakori  $\geq 1/1000$ -  $< 1/100$ ,

Ritka  $\geq 1/10\ 000$ -  $< 1/1000$ ,

*Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:*

*Ritka:* trombocitopénia

*Idegrendszeri betegségek és tünetek :*

Gyakori: aluszékonyság

Nem gyakori : nyugtalanság, depresszió

Ritka confusio

*Szembetegségek és szemészeti tünetek*

*Gyakori:* homályos látás

*A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:*

*Gyakori:* tinnitus

*Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:*

Gyakori: hasi fájdalom, nausea, diarrhoea, flatulentia, dyspepsia, székrekedés, szájszárazság, véres széklet

Nem gyakori : gyomorfekély

*Vese és húgyúti betegségek és tünetek:*

*Ritka:* nephrosis-szindróma, veseelégtelenség, menorrhagia,

*A bőr és bőralatti szövet betegségei és tünetei:*

Gyakori: pruritus, bőrkiütés

Nem gyakori: fényérzékenység, urticaria

Ritka: erythema multiforme (Stevens-Johnson szindróma) toxikus epidermalis necrosis, alopecia, pseudoporphyria

*Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:*

Gyakori: Ödéma, fejfájás, szédülés, fáradtság, álmatlanság

Nem gyakori: dyspnoe, angioödéma,

Ritka: anafilaktoid reakció, anafilaxia, interstitialis pneumonia

*Máj- és epebetegségek illetve tünetek:*

Ritka: cholestasis okozta sárgaság, emelkedett májfunkciós értékek, májkárosodás,

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások gasztrointesztinális természetűek.

A peptikus fekély, perforáció vagy gasztrointesztinális vérzés, melynek kimenetele fatális lehet, elsősorban időseknél fordul elő (lásd 4.4 pont) Hányinger, hányás hasmenés, flatulencia székrekedés, dyspepsia, hasi fájdalom, melaena, haematemesis, fekélyes stomatitis, colitis ulcerosa vagy Crohn-betegség fellángolását (lásd 4.4 pont) figyelték meg az alkalmazást követően. Gastritist ritkábban jelentettek.

Ödéma, hipertónia és szívelégtelenség előfordulásáról számoltak be NSAID alkalmazásával kapcsolatban.

Klinikai és epidemiológiai vizsgálatokból származó adatok szerint egyes NSAID-ok alkalmazása során kis mértékben fokozódhat az artériás trombotikus események (pl. miokardiális infarktus, stroke) kialakulásának kockázata, különösen nagyobb adagok hosszabb ideig történő alkalmazása esetén. (lásd 4.4 pont)

## **4.9 Túlادagolás**

A készítménynek nincs specifikus antidotuma.

A túlادagolás kezelése orálisan, osztott adagokban, akár 60 g-ig terjedő mennyiségű aktív szénnel történhet, megfelelő szupportív terápiával kiegészítve.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Nem szteroid gyulladásgátlók és reuma- ellenes készítmények

ATC kód: M01A X01

A nabumeton savas csoportot nem tartalmazó, nem szteroid gyulladásgátló szer.

A prosztoglandin-szintézis aránylag gyenge gátlószere.

### **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

*Felszívódás*

A gyomor-bélcsatornából felszívódva a májban gyorsan a fő aktív metabolitjává, a 6-metoxi-2-naftil-ecetsavvá alakul, ami a prosztoglandin-szintézis hatásos inhibitora.

*Elimináció:*

Főként a vesén át ürül. Plazmafelezési ideje kb. 24 óra. Veseelégtelenség esetén, továbbá időskorban a felezési idő megnő. Enyhe és mérsékelt májelégtelenség esetén az egyszeri adag alkalmazása után a nabumeton átalakulása az aktív metabolittá átlagosan 46 %-kal volt alacsonyabb, mint a normális májműködésű betegekben.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Nincsenek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mag: magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát, hipromellóz, karboximetil-keményítő-nátrium, mikrokristályos cellulóz

Bevonat: szacharin-nátrium, karamell aroma, vörös „Opadry OY-7629”, (sárga vasoxid, titán-dioxid, makrogol, carmine BPC, talkum, metocel), karnauba viasz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem érártelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírás**

Legfeljebb 25°C-on, a fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

20 db filmtabletta PVC/PVDV/Alu buborékcsoomagolásban és dobozban.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások

**Megjegyzés** ✖ (egy keresztes)

**Osztályozás: II. csoport**

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

## **7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Meda Pharma Hungary Kft  
1139 Budapest Váci út 91

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

OGYI-T-2234/01.

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

1993. január 1. / 2009. december 30.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

2009. december 30.