

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

#### **NABUSER®**

1 g compresse rivestite

1 g granulato per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita contiene:

Principio attivo: nabumetone mg 1000.

Una bustina contiene:

Principio attivo: nabumetone mg 1000.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite

Granulato per sospensione orale

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide, osteoartrosi, spondilite anchilosante, artropatia gottosa, reumatismo extraarticolare. Afezioni periarticolari, come: borsiti, tendiniti, sinoviti e tenosinoviti, periartrite scapolomeroale. Processi infiammatori acuti inclusi quelli muscolo-scheletrici, lesioni da sport.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: una compressa o una bustina da 1g la sera. In casi gravi e persistenti o in corso di esacerbazioni acute si possono aggiungere 1/2 compressa o 1/2 bustina, o 1 compressa o 1 bustina da 1 g la mattina. Nel caso di affezioni acute, come le lesioni da sport, si consiglia una dose di attacco di una compressa o una bustina seguita dalla posologia standard. Nell'anziano la dose totale giornaliera non deve superare 1g (in alcuni casi 500 mg, 1/2 compressa o 1/2 bustina possono dare risultati soddisfacenti). Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere sezione 4.4). Le bustine devono essere sempre sciolte prima dell'uso in mezzo bicchiere d'acqua. La sospensione così ottenuta va mescolata con un cucchiaino e va assunta subito dopo. Le bustine sono particolarmente adatte all'impiego in tutti i pazienti che presentano difficoltà alla deglutizione. Allo stato attuale non esistono dati relativi all'impiego nei pazienti con età inferiore ai 14 anni. La contemporanea assunzione di cibo non influenza l'assorbimento di NABUSER®.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso uno dei componenti. Il prodotto non deve essere somministrato in caso di ulcera gastroduodenale e di grave insufficienza epatica, di discrasie ematiche di rilievo, in soggetti con storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento), in corso di trattamento con anticoagulanti in quanto ne sinergizza l'azione. Esiste la possibilità di ipersensibilità crociata con acido acetilsalicilico o altri farmaci antiinfiammatori non steroidei, pertanto il **NABUSER®** non deve essere somministrato ai pazienti nei quali tali sostanze provochino sintomi di asma, riniti od orticaria. **NABUSER®** è controindicato in gravidanza e durante l'allattamento. Il prodotto, inoltre, non va somministrato in età pediatrica. Il prodotto non deve essere somministrato in caso di severa insufficienza cardiaca.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere sezione 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

**NABUSER®** deve essere usato con cautela e sotto controllo medico in quei pazienti con anamnesi positiva per disturbi gastrointestinali (emorragie gastrointestinali, ulcera peptica) a seguito di terapia con altri farmaci antiinfiammatori non steroidei. Data l'occasionale tendenza dei farmaci di questo gruppo terapeutico ad indurre ritenzione di liquidi, l'impiego del nabumetone richiede precauzione in soggetti con

insufficienza cardiaca congestizia incipiente o già in atto ed in quelli affetti da ipertensione. Come per gli altri antiinfiammatori non steroidei, si possono occasionalmente verificare alterazioni della vista. In questi casi occorre consultare il medico. Usare con cautela in pazienti affetti da insufficienza renale e/o epatica, da ipertensione arteriosa e da insufficienza cardiaca, in corso di terapia diuretica ed in genere nei pazienti in età avanzata, particolarmente nel corso di terapie a lungo termine. Si tenga presente che la somministrazione in asmatici o soggetti predisposti può dar luogo a crisi di broncospasmo ed eventualmente a shock ed altri fenomeni allergici. Durante trattamenti prolungati con **NABUSER**<sup>®</sup>, come con altri antiinfiammatori non steroidei, sono indicati, come misura precauzionale, controlli periodici della crasi ematica e della funzionalità epatica e renale. La formulazione bustine contiene saccarosio. Di ciò si dovrà tenere conto in caso di pazienti diabetici ed in quelli sottoposti a regime dietetico ipocalorico. L'uso di **NABUSER**<sup>®</sup>, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza. La somministrazione di **NABUSER**<sup>®</sup> dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità. L'uso di **NABUSER**<sup>®</sup> deve essere evitato in concomitanza di FANS inibitori selettivi della COX-2. Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento piu' breve possibile che occorre per controllare i sintomi. Anziani: I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedi sezione 4.2). Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali. Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi sezione 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è piu' alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la piu' bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedi sotto e sezione 4.5). Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento. Cautela deve essere prestata ai pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina (vedi sezione 4.5). Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono **NABUSER**<sup>®</sup> il trattamento deve essere sospeso. I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedi sezione 4.8 - effetti indesiderati). Occorre cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS, sono state riportate ritenzione idrica ed edema. Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari: Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema. Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere un rischio simile per il nabumetone. I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con nabumetone soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo). Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedi 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a piu' alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. **NABUSER**<sup>®</sup> deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dato che il prodotto si lega alle proteine plasmatiche, si deve tenere conto di ciò in quei pazienti che ricevono una terapia concomitante a base di farmaci che si legano alle proteine come: sulfaniluree, sulfonamidi, derivati sulfamidici in genere, idantoina. Va evitata l'associazione con altri farmaci antiinfiammatori non steroidei e con corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4). Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli

anticoagulanti, come il warfarin (vedi sezione 4.4). Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4).

Come con altri antiinfiammatori non steroidei, anche se non sono disponibili esperienze al riguardo, il nabumetone potrebbe elevare i livelli ematici di glucosidi cardioattivi, di sali di litio e metotrexato e diminuire l'efficacia terapeutica di diuretici ed antiipertensivi. Se usato contemporaneamente a diuretici risparmiatori di potassio, il nabumetone potrebbe dar luogo ad iperkaliemia.

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi puo' portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono **NABUSER**<sup>®</sup> in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

#### 4.6 **Gravidanza e allattamento**

**NABUSER**<sup>®</sup> non va somministrato in gravidanza e durante l'allattamento. Gravidanza.

L'inibizione della sintesi di prostaglandine puo' interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. E' stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrio-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che puo' progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a :

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che puo' occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

#### 4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Usare cautela in quei pazienti la cui attività richiede vigilanza nel caso che essi notassero confusione mentale, vertigini o sonnolenza durante la terapia.

#### 4.8 **Effetti indesiderati**

Gastrointestinali: gli eventi avversi piu' comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi sezione 4.4). Dopo somministrazione di **NABUSER**<sup>®</sup> sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedi sezione 4.4- speciali avvertenze e precauzioni d'impiego). Meno frequentemente sono state osservate gastriti. In associazione al trattamento con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca. Reazioni bollose includenti Sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica (molto raramente). A carico della cute, raramente: prurito, eritema e rash. A carico del sistema nervoso centrale, raramente: cefalea, vertigini, affaticamento, sonnolenza e insonnia. Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) puo' essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere Sezione 4.4).

#### 4.9 **Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, praticare subito una lavanda gastrica ed una appropriata terapia sintomatica. **NABUSER**<sup>®</sup> non è dializzabile.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica:** Antiinfiammatorio ed antireumatico non steroideo

**Codice ATC:** MO1AX01

Il **NABUSER**<sup>®</sup> è un antiinfiammatorio non steroideo, con attività analgesica ed antipiretica. Il nabumetone, dal punto di vista chimico, è un composto neutro privo di radicali acidi, che viene metabolizzato a livello epatico dopo assorbimento intestinale. Negli studi farmacologici si è dimostrato che l'azione del nabumetone si estrinseca per mezzo del suo principale metabolita, sia nell'animale che nell'uomo: l'acido 6-metossi-2-naftilacetico, inibitore della sintesi prostaglandinica; il **NABUSER**<sup>®</sup> di per sé presenta invece una scarsa attività su tale sintesi.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di farmacocinetica eseguiti nell'animale e nell'uomo, hanno confermato che il **NABUSER**<sup>®</sup> supera intatto lo stomaco, viene assorbito a livello intestinale e metabolizzato a livello epatico. Il suo principale metabolita, l'acido 6-metossi-2-naftilacetico, dopo somministrazione orale, raggiunge e mantiene per molte ore concentrazioni attive a livello ematico. L'acido 6-metossi-2-naftilacetico viene poi escreto nelle urine come derivato glucuronato. Il metabolita attivo, l'acido 6-metossi-2-naftilacetico, a causa di un elevato legame con le proteine, non è dializzabile. Gli studi condotti con la tecnica dei radio traccianti hanno dimostrato che l'80% della radioattività viene escreta nelle urine ed il 10 % nelle feci, a conferma del buon assorbimento. Sia l'acido 6-metossi-2-naftilacetico che il suo glucuronide hanno una emivita di circa 1 giorno. Non è stato evidenziato accumulo, anche dopo somministrazioni ripetute e la biodisponibilità non è influenzata dal cibo. Nei pazienti anziani, le concentrazioni plasmatiche, alle condizioni di equilibrio, sono generalmente più elevate di quelle osservate in soggetti giovani. Tuttavia l'incidenza di effetti collaterali è del tutto sovrapponibile. Tale dato viene confermato dal fatto che l'aumento della dose di nabumetone da 1 g a 2 g al giorno non comporta un aumento clinicamente rilevante dell'incidenza degli effetti collaterali.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi tossicologici, condotti su diverse specie animali (topo, ratto, cane e scimmia), hanno evidenziato la buona tollerabilità del **NABUSER**<sup>®</sup> dopo somministrazione orale sia acuta che cronica. La DL50 os nel topo è risultata superiore a 5 g/kg e nel ratto compresa fra 2 e 5 g/kg. Gli studi sulla riproduzione, condotti nel ratto e nel coniglio, hanno dimostrato che il nabumetone è sprovvisto di effetti teratogeni e non influenza lo sviluppo fetale; solo nel coniglio ed ai dosaggi più alti (300 mg/Kg/die) il farmaco ha influito negativamente sul processo di impianto, determinando delle perdite embrionali precoci di non trascurabile entità. Negli studi di mutagenesi e di carcinogenesi, il nabumetone non ha evidenziato nè potere mutageno nè carcinogeno. Gli studi specifici effettuati sul ratto sono stati indicativi di una buona tollerabilità gastrica ed in seguito gli studi di farmacologia clinica hanno confermato una bassa incidenza di microemorragie e di effetti lesivi a livello gastroenterico quando il **NABUSER**<sup>®</sup> è impiegato a dosi terapeutiche.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse: sodio carbossimetilamido; sodio laurilsolfato; magnesio stearato; cellulosa microcristallina; idrossipropilmetilcellulosa; titanio biossido (E171); macrogol 400; macrogol 6000.

Bustine: idrossipropilmetilcellulosa; silice colloidale; sodio laurilsolfato; aroma menta; saccarosio.

### 6.2 Incompatibilità

Nessuna.

### 6.3 Periodo di validità

36 mesi.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna particolare precauzione per la conservazione.

### 6.5 Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione

Astuccio da 30 compresse rivestite in blister opaco.

Astuccio da 30 bustine in accoppiato carta/alluminio/politene.

- 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**  
Nessuna istruzione in particolare.
- 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
Pharmaday Pharmaceutical Srl Unipersonale - Via Vistarino, 14/F - 27010 – Copiano (PV)
- 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
**NABUSER®** 1 g compresse rivestite, 30 compresse: AIC n. 026673057  
**NABUSER®** 1 g granulato per sospensione orale, 30 bustine: AIC n. 026673069
- 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
Prima Autorizzazione: 30 luglio 1987  
Ultimo Rinnovo: 01 giugno 2010
- 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**  
Giugno 2010