

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NABUSER 1 g compresse rivestite.

NABUSER 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

I medicinali contenenti Nabumetone sono controindicati nei pazienti con una storia di ipersensibilità al nabumetone o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1) –

Nabumetone non deve essere somministrato a pazienti che hanno manifestato asma, orticaria, o reazioni allergiche dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o altri FANS. In tali pazienti sono state segnalate reazioni di tipo anafilattico gravi, raramente fatali ai FANS.

- Nabumetone è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica.
- Nabumetone è controindicato nei pazienti con una storia di sanguinamento o perforazione gastrointestinale, correlate ad una terapia precedente con FANS.
- Nabumetone è controindicato nei pazienti con storia di ulcera peptica / emorragia ricorrente o attiva (due o più episodi distinti di comprovata ulcerazione o sanguinamento).
- Nabumetone è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza e nelle donne che allattano.
- Nabumetone è controindicato nei pazienti con grave insufficienza cardiaca, e nei pazienti con emorragia cerebrovascolare o di altra natura in atto.

Il prodotto non deve essere somministrato in caso di discrasie ematiche di rilievo, in corso di trattamento con anticoagulanti in quanto ne sinergizza l'azione. 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 per 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.

L'uso di nabumetone con FANS concomitanti inclusi cicloossigenasi-2 inibitori selettivi deve essere evitato.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per il minor tempo necessario per controllare i sintomi.

Anziani:

Anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente sanguinamento e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedi sezione 4.2).

Sanguinamento 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 stati segnalati sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale è più alto con l'aumentare della dose di FANS, in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione, e negli anziani (vedere paragrafo 4.3). Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. La terapia di combinazione con agenti protettori (ad esempio misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerata per questi pazienti e anche per pazienti che necessitano di basse dosi di acido acetilsalicilico o altri farmaci che possono aumentare il rischio gastrointestinale (vedi sotto e sezione 4.5). I pazienti con una storia di malattia peptica gastrointestinale, soprattutto se anziani, devono essere allertati di riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale indicativo di ulcerazione (soprattutto sanguinamento gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento. Deve essere usata cautela nei pazienti che assumono farmaci concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, i FANS, inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) o agenti antiaggreganti piastrinici come l'acido acetilsalicilico e clopidogrel (vedere paragrafo 4.5). Quando si verificano sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono nabumetone il trattamento deve essere interrotto. I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché la loro condizione può essere aggravata (vedi paragrafo 4.8).

In una analisi di entrambi i dati pre e post-registrativi degli studi clinici con nabumetone, le frequenze cumulative medie di perforazioni, ulcere o sanguinamenti gastrointestinali (PUBs) nei pazienti trattati da 3 a 6 mesi, 1 anno e 2 anni sono state rispettivamente dello 0,3%, 0,5% e 0,8%. Anche se queste cifre sembrano basse, il medico prescrittore deve essere consapevole che queste reazioni avverse (ADR) possono verificarsi anche in assenza di malattia peptica precedente.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari:

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono richieste per i pazienti con una storia di ipertensione e/o di insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché sono stati segnalati, in associazione alla terapia con FANS, ritenzione idrica 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, arteriopatia periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con nabumetone soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento a lungo termine in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Reazioni cutanee:

Gravi reazioni cutanee, tra cui dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono mettere in pericolo la vita o essere fatali, sono state segnalate raramente in associazione con l'uso dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) incluso nabumetone (vedere paragrafo 4.8). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati in merito ai segni e ai sintomi e si deve attuare un attento monitoraggio al fine di verificare l'insorgenza di reazioni cutanee. Se si manifestano segni e sintomi riconducibili a queste reazioni, la somministrazione di nabumetone deve essere immediatamente interrotta e si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo (se opportuno). I pazienti sembrano essere a più alto rischio nelle prime fasi della terapia, l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro i primi due mesi di trattamento. Il trattamento con Nabumetone deve essere interrotto alla prima comparsa di eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità. Se il paziente ha sviluppato una reazione cutanea grave come SJS, TEN o DRESS associata all'uso di nabumetone, il trattamento con nabumetone non dovrà mai più essere ripreso in questo paziente.

Compromissione della fertilità femminile

L'uso di nabumetone può alterare la fertilità e non è consigliato in donne che cercano una gravidanza. Nelle donne che hanno difficoltà a concepire o che sono sottoposte ad accertamenti per infertilità, dovrebbe essere considerata l'interruzione di nabumetone.

Altro:

I FANS possono mascherare i segni o sintomi di una infezione (febbre, dolore e gonfiore).

I casi di visione offuscata o ridotta attività visiva sono stati riportati con l'uso di FANS, incluso nabumetone. I pazienti che presentano questi eventi devono essere sottoposti ad un esame oftalmologico.

Deve essere usata cautela quando si somministra nabumetone a pazienti con:

- Asma, orticaria o altre pregresse reazioni di tipo allergico, indotte da acido acetilsalicilico o da altri FANS. Poiché in tali pazienti durante la somministrazione di altri FANS sono stati riportati attacchi di asma fatali, la prima somministrazione di nabumetone deve essere supervisionata da un medico.
- LES e malattia mista del tessuto connettivo: nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) e patologie miste del tessuto connettivo, è possibile un aumentato rischio di meningite asettica (vedere paragrafo 4.8).
- Compromissione epatica grave. Come con altri FANS, sono stati segnalati anomalie dei test di funzionalità epatica, rari casi di ittero e insufficienza epatica (alcune delle quali ad esito fatale). Un paziente con segni / sintomi che suggeriscono disfunzione epatica, o che ha mostrato un test di funzionalità epatica anormale durante la terapia con nabumetone deve essere valutato per il rischio di sviluppo di una reazione epatica più grave. Nabumetone deve essere interrotto se si verifica una tale reazione.
- Compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml / min): test di laboratorio devono essere eseguiti prima dell'inizio del trattamento e entro alcune settimane dall'inizio della terapia. Ulteriori test devono essere effettuati, se necessario; se la compromissione peggiora, la sospensione della terapia può essere necessaria. In caso di compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 49 ml / min) vi è un aumento del 50% di 6-MNA plasmatico libero e può essere necessaria la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.5).

Durante trattamenti prolungati con **NABUSER®**, 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®**, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non è stato effettuato nessuno studio specifico sull'interazione tra nabumetone e i medicinali riportati sotto. Si raccomanda perciò di fare attenzione in caso di terapia concomitante con i farmaci elencati sotto.

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin ed altri anticoagulanti (vedere paragrafo 4.4); la loro somministrazione in concomitanza con nabumetone deve essere effettuata con cautela e attentamente monitorati i segnali di sovradosaggio.

Agenti antiaggreganti e inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI): aumentato rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

L'uso di più di un FANS non è raccomandato.

In generale, i FANS interagiscono con i seguenti medicinali, aumentando la loro concentrazione:

- glicosidi cardioattivi;
- metotressato;
- litio.

Iperpotassiemia potrebbe svilupparsi, in particolare con la somministrazione concomitante di diuretici risparmiatori di potassio.

Diuretici e altri farmaci antipertensivi come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARA) possono presentare con effetto diminuito quando somministrati in concomitanza con FANS; in alcune persone (come i pazienti anziani o disidratati) questo potrebbe portare ad un ulteriore diminuzione della funzione renale e, infine, a insufficienza renale acuta (IRA). Di conseguenza, l'idratazione e il frequente monitoraggio di questi pazienti è richiesto.

La somministrazione concomitante di nabumetone con altri farmaci altamente legati alle proteine, per esempio sulfamidici, sulfaniluree o idantoina dovrebbe essere effettuata con cautela e attentamente monitorati i segnali di sovradosaggio.

Ciclosporina: i FANS aumentano il rischio di nefrotossicità con questo medicinale.

Mifepristone: Nabumetone non deve essere usato per 8 - 12 giorni dopo la somministrazione di mifepristone dal momento che i FANS possono ridurre l'effetto di mifepristone.

Probenecid: riduzione nel metabolismo di nabumetone e una riduzione nella eliminazione di nabumetone e metaboliti.

Antibiotici chinolonici: i dati su animali indicano che i FANS aumentano il rischio di convulsioni associati con antibiotici chinolonici. I pazienti che assumono nabumetone e chinoloni possono avere un aumentato rischio di sviluppo di convulsioni.

Alcol, bisfosfonati, oxpentifillina (pentossifillina) e sulfonpirazone: può potenziare gli effetti collaterali GI e il rischio di sanguinamento o ulcerazione.

I seguenti farmaci comunemente disponibili non influenzano il metabolismo e la biodisponibilità del nabumetone: paracetamolo, cimetidina, antiacidi a base di idrossido di alluminio.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

NABUSER non va somministrato in gravidanza e durante l'allattamento

Gravidanza.

Non c'è esperienza di studi clinici con l'uso di nabumetone durante la gravidanza umana.

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio/fetale. I dati provenienti da studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine all'inizio della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache è aumentato da

meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. Si ritiene che il rischio aumenti 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, tra cui quelle cardiovascolari, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo dell'organogenesi.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, nabumetone non deve essere somministrato se non ritenuto strettamente necessario. Dalla 20a settimana di gravidanza in poi, l'uso di NABUSER può causare oligoidramnios derivante da disfunzione renale fetale. Questa condizione potrebbe essere riscontrata poco dopo l'inizio del trattamento ed è in genere reversibile con l'interruzione del trattamento. Inoltre, sono stati riportati casi di costrizione del dotto arterioso in seguito al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali risolti dopo la sospensione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, Nabuser non deve essere somministrato se non strettamente necessario.

Se nabumetone è utilizzato da una donna che sta pianificando una gravidanza, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, deve essere usata la dose più bassa possibile per il tempo più breve possibile.

In seguito all'esposizione a NABUSER per diversi giorni dalla 20a settimana di gestazione in poi, dovrebbe essere considerato un monitoraggio antenatale dell'oligoidramnios e della costrizione del dotto arterioso.

In caso di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, il trattamento con Nabuser deve essere interrotto. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (prematura costrizione/chiusura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedere sopra)

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

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

Di conseguenza, Nabuser è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza. (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Allattamento al seno

Non c'è esperienza di studi clinici con l'uso di nabumetone durante l'allattamento. Non è noto se nabumetone sia escreto nel latte umano; tuttavia, il 6-MNA viene escreto nel latte di ratti in allattamento. Con il rischio di reazioni avverse gravi nei bambini nutriti al seno da nabumetone, deve essere presa una decisione se interrompere l'allattamento al seno o sospendere il farmaco, tenendo conto dell'importanza del farmaco per la madre.

Fertilità

Vedere la sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso, per quanto riguarda la fertilità femminile.

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

Vertigini e la confusione sono state segnalate dopo somministrazione di nabumetone. Se si verificano questi sintomi, il paziente non deve guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni avverse cutanee severe (SCARs), incluse dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) sono state segnalate in associazione al trattamento con nabumetone (vedere paragrafo 4.4).

Gli eventi avversi sono elencati di seguito per classe sistemica organica e frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1 / 10$), comune ($\geq 1 / 100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1 / 1000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1 / 10.000$ e $< 1 / 1000$) e molto raro ($< 1 / 10.000$), comprese segnalazioni isolate. Eventi molto comuni, comuni e non comuni sono stati generalmente determinati dai dati degli studi clinici. L'incidenza nei gruppi di placebo e di confronto non è stata presa in considerazione nella valutazione di queste frequenze. Eventi rari e molto rari sono stati generalmente determinati dai dati spontanei.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto rara: trombocitopenia.

Non nota: Anemia (incl. Anemia aplastica e anemia emolitica).

Disturbi del sistema immunitario

Molto rara: Anafilassi, reazione anafilattoide.

Disturbi psichiatrici

Non comune: Confusione, nervosismo, insonnia.

Non nota: Allucinazioni.

Patologie del sistema nervoso

Non comune: Sonnolenza, capogiro, cefalea, parestesia.

Non conosciuto: Meningite asettica (soprattutto nei pazienti con malattie autoimmuni esistenti, come il lupus eritematoso sistemico, malattia mista del tessuto connettivo, con sintomi come collo rigido, cefalea, nausea, vomito, febbre o disorientamento (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'occhio

Non comune: visione alterata, patologia degli occhi.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: Tinnito, disturbo dell'orecchio.

Patologie vascolari

Comune: Aumenti della pressione arteriosa.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea, disturbi respiratori, epistassi.

Molto rara: polmonite interstiziale.

Disturbi gastrointestinali

Comune: Diarrea, costipazione, dispepsia, gastrite, nausea, dolore addominale, flatulenza.

Non comune: ulcera duodenale, sanguinamento gastrointestinale, ulcera gastrica, disturbo gastrointestinale, melena, vomito, stomatite, secchezza delle fauci.

Gastrointestinale: Gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Si verificano prevalentemente Ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani, (vedere paragrafo 4.4). Nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Crohn (vedere paragrafo 4.4) sono stati riportati a seguito della somministrazione. Meno frequentemente è stata osservata gastrite.

Patologie epatobiliari

Molto rara: Insufficienza epatica, itterizia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, prurito.

Non comune: Fotosensibilità, orticaria, sudorazione.

Molto rara: reazioni bollose, che includono necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens- Johnson, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, eritema multiforme, angioedema, pseudo porfiria, alopecia.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: miopatia.

Patologie renali e urinarie

Non comune: disturbi del tratto urinario.

Molto rara: Insufficienza renale, sindrome nefrosica.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto rara: menorragia.

Patologie sistemiche e condizioni del sito di somministrazione

Comune: Edema.

Non comune: Astenia, stanchezza.

Esami diagnostici

Non comune: test di funzionalità epatica elevati.

Edema, ipertensione e insufficienza cardiaca sono stati riportati in associazione al trattamento con FANS. Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e in trattamento a lungo termine) possono essere associati ad un aumentato rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio, ictus e morte) (vedere paragrafo 4.4)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Non ci sono informazioni sul sovradosaggio.

I sintomi comprendono nausea, vomito, dolore epigastrico, sanguinamento gastrointestinale, raramente diarrea, disorientamento, eccitazione, coma, sonnolenza, capogiro e occasionalmente convulsioni. Nei casi di intossicazione significativa, insufficienza renale acuta e danni al fegato sono possibili.

Trattamento

Non vi è alcun antidoto specifico e il metabolita attivo 6-MNA non è dializzabile.

Il sovradosaggio accidentale deve essere trattato con lavanda gastrica seguita da carbone attivo e terapia di supporto appropriata.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica:

Farmaci antinfiammatori/antireumatici non steroidei.

Codice ATC: M01AX01

Il **NABUSER** 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** 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** 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 radiotraccianti 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** dopo somministrazione orale sia acuta che cronica. La DL50 osservata 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 né potere mutageno né 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** 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 e contenuto del contenitore

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 S.r.l. Unipersonale – Via Vistarino, 14F - Copiano (PV)

8.NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NABUSER 1 g compresse rivestite, 30 compresse in blister AIC n. 026673057.

NABUSER 1 g granulato per sospensione orale 30 bustine AIC n. 026673069.

9.DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima Autorizzazione: 6 marzo 1996

Ultimo rinnovo: 1 giugno 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO