

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Relifex 500 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Nabumeton

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette Relifex 500 mg Filmtabletten enthält 500 mg Nabumeton.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten: oblongförmig, weiß bis fast weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung bei Erwachsenen und Jugendlichen über 15 Jahre:

- Chronischen Arthritiden, insbesondere rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritis)
- Reizzuständen bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen)
- Entzündlichen weichteilrheumatischen Erkrankungen
- Schmerzhaften Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen.

Wegen der verzögerten Freisetzung des wirksamen Metaboliten 6-MNA sind Relifex 500 mg Filmtabletten nicht zur Einleitung der Behandlung von Erkrankungen geeignet, bei denen ein rascher Wirkungseintritt benötigt wird.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Kinder und Jugendliche**

Da ausreichende Erfahrungen bei Kindern unter 15 Jahren fehlen, kann eine Anwendung nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Erwachsene und Jugendliche über 15 Jahre:

Normalerweise beträgt die Tagesdosis 1000 mg Nabumeton (2 Filmtabletten Relifex 500 mg) und wird einmal täglich eingenommen. Die Dosis kann bei starken und anhaltenden Beschwerden auf 1500 mg oder 2000 mg Nabumeton pro Tag (3–4 Filmtabletten Relifex 500 mg) erhöht werden. Bei Tagesdosen über 1000 mg soll die Einnahme auf zwei Einnahmezeitpunkte über den Tag verteilt werden. Insbesondere bei längerfristiger Therapie soll versucht werden, mit der niedrigstmöglichen Wirkdosis auszukommen.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Bei rheumatischen Erkrankungen kann die Einnahme von Relifex 500 mg über einen längeren Zeitraum erforderlich sein.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (s. Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Relifex 500 mg wird unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit während der Mahlzeiten und nicht auf nüchternen Magen eingenommen.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten:

Es wird empfohlen zu Beginn der Therapie 500 mg pro Tag zu verabreichen. Bei älteren Patienten ist in der Regel keine Dosisanpassung notwendig; Dosierungen von über 1000 mg pro Tag sollen jedoch nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und unter besonders sorgfältiger ärztlicher Überwachung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung im Allgemeinen nicht erforderlich. Bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 49 ml/min) kommt es zu einer 50%igen Erhöhung von nicht plasmaprotein gebundenem 6-MNA und eine Dosisreduktion kann angezeigt sein (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist die Gabe von Nabumeton kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hämodialyse

Aufgrund der hohen Proteinbindung ist der aktive Metabolit von Nabumeton nicht dialysierbar.

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2):

Patienten mit Symptomen, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen oder bei denen pathologische Leberfunktionswerte während der Nabumeton-Therapie auftreten, sollten auf Anzeichen einer ernsteren hepatischen Reaktion untersucht werden. Die Einnahme von Nabumeton sollte abgebrochen werden, wenn solche Reaktionen auftreten.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollen nicht mit Nabumeton behandelt werden, da die bisherigen klinischen Erfahrungen hierzu nicht ausreichen. Die Biotransformation von Nabumeton zum wirksamen Metaboliten 6-MNA und die weitere Verstoffwechslung zu inaktiven Metaboliten sind von der Leberfunktion abhängig und können bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vermindert sein. Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion in der Regel nicht erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Relifex 500 mg darf nicht angewendet werden bei:

- einer bekannten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Nabumeton oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- bekannten Reaktionen von Bronchospasmus, Asthma, Rhinitis oder Urtikaria nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAR) in der Vergangenheit. Schwere, selten tödlich verlaufende anaphylaktische Reaktionen auf NSAR wurden bei diesen Patienten berichtet.

- ungeklärten Blutbildungs- oder Gerinnungsstörungen
- bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Hämorrhagien (mindestens 2 unterschiedliche Episoden nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorherigen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR)
- zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen
- schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- schwerer Herzinsuffizienz
- Schwangerschaft im letzten Drittel und Stillzeit (s. Abschnitt 4.6)
- Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren.

Bei leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen/Nierenerkrankungen siehe Abschnitt 4.4.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Relifex 500 mg in Kombination mit anderen NSAR, einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer, sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken weiter unten).

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, vor allem zu gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, auch mit letalem Ausgang.

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen:

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, wurden unter allen NSAR berichtet. Sie traten mit oder ohne vorherige Warnsymptome bzw. schwerwiegende gastrointestinale Ereignisse in der Anamnese zu jedem Zeitpunkt der Therapie auf.

Das Risiko gastrointestinaler Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen ist höher mit steigender NSAR-Dosis, bei Patienten mit einem Ulkus in der Anamnese, insbesondere mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (s. Abschnitt 4.3), und bei älteren Patienten. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Für diese Patienten sowie für Patienten, die eine begleitende Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure oder anderen Arzneimitteln, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können, benötigen (s. Abschnitt 4.5), sollte eine Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpeninhibitoren) in Betracht gezogen werden (s. unten und Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollten jegliche ungewöhnliche Symptome im Bauchraum (vor allem

gastrointestinale Blutungen) insbesondere am Anfang der Therapie dem Arzt melden. Vorsicht ist angeraten, wenn die Patienten gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzerationen oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, NSAR, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) oder Thrombozythenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und Clopidogrel (s. Abschnitt 4.5).

Sollte es bei Patienten unter Nabumeton zu gastrointestinalen Blutungen oder Ulzerationen kommen, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit einer gastrointestinalen Erkrankung in der Anamnese (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) nur mit Vorsicht angewendet werden, da sich ihr Zustand verschlechtern kann (s. Abschnitt 4.8).

Bei der Datenauswertung von klinischen Studien mit Nabumeton, sowohl vor der Zulassung, als auch nach der Zulassung betrug die mittlere kumulative Häufigkeit von GI Perforationen, Ulzerationen oder Blutungen (PUBs) in Patienten, die über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten, 1 Jahr und 2 Jahren behandelt wurden 0,3%, 0,5% und 0,8%. Obwohl diese Zahlen gering erscheinen, sollte dem behandelnden Arzt bewusst sein, dass diese Nebenwirkungen auftreten können, sogar bei Fehlen einer früheren peptischen Erkrankung.

Nieren- und Leberfunktionsstörung:

Wegen des Einflusses der Prostaglandine auf die Erhaltung des renalen Blutflusses ist besondere Vorsicht angezeigt, wenn Nabumeton bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet wird.

Das Risiko einer Flüssigkeitsretention und Verschlechterung der Nierenfunktion muss bei älteren Patienten berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, die mit Diuretika behandelt werden und für Patienten, mit einem großen Verlust an extrazellulärem Volumen, z. B. in der peri- oder postoperativen Phase großer chirurgischer Eingriffe (siehe auch Abschnitt 5.2). Ebenso ist eine besonders sorgfältige Überwachung erforderlich bei Patienten mit Leberfunktionsstörung.

Wie bei anderen NSAR sind Leberfunktionsstörungen, seltene Fälle von Gelbsucht und Leberversagen (einige mit tödlichem Ausgang) berichtet worden. Patienten mit Symptomen, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen oder bei denen pathologische Leberfunktionswerte während der Nabumeton-Therapie auftreten, sollten auf Anzeichen einer ernsteren hepatischen Reaktion untersucht werden. Die Einnahme von Nabumeton sollte abgebrochen werden, wenn solche Reaktionen auftreten.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen:

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme in Verbindung mit NSAR-Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von manchen NSAR (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein diesbezügliches Risiko für Nabumeton auszuschließen.

Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit Nabumeton nur nach sorgfältiger Abwägung behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren, für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) gemacht werden.

Hautreaktionen:

Es wurde selten über schwere Hautreaktionen, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, im Zusammenhang mit NSAR, einschließlich Nabumeton, berichtet (s. Abschnitt 4.8).

Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig im Hinblick auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome, die auf diese Reaktionen hinweisen, auftreten, sollte die Behandlung mit Nabumeton unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Patienten scheinen das höchste Risiko für diese Reaktionen schon früh im Verlauf der Therapie zu haben, wobei der Beginn der Reaktion in den meisten Fällen innerhalb der ersten zwei Monate der Behandlung auftritt. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Relifex 500 mg abgesetzt werden.

Wenn ein Patient aufgrund der Anwendung von Nabumeton eine schwere Reaktion wie etwa SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf bei diesem Patienten die Behandlung mit Nabumeton zu keinem Zeitpunkt erneut begonnen werden.

Bei Patienten mit kutaner-mukosaler NSAR-Unverträglichkeit, zeigte Nabumeton ein hohes Maß an Verträglichkeit. In einer klinischen Studie wurden 1 g Nabumeton von 95% und 2 g Substanz von 80% dieser Patientengruppe toleriert.

Eingeschränkte/beeinträchtigte weibliche Fertilität:

Die Anwendung von Nabumeton kann, wie die Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird daher bei Frauen, die schwanger werden möchten, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierig-

keiten haben, schwanger zu werden oder bei denen Untersuchungen zur Infertilität durchgeführt werden, sollte das Absetzen von Nabumeton in Betracht gezogen werden.

Sonstige Hinweise:

NSAR können Anzeichen infektiöser Erkrankungen maskieren (Fieber, Schmerzen und Schwellungen).

Sehstörungen oder vermindertes Sehvermögen sind im Zusammenhang mit der Einnahme von NSAR, einschließlich Nabumeton berichtet worden. Patienten mit diesen Symptomen müssen einer augenärztlichen Überprüfung unterzogen werden.

Allergische Reaktionen:

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten, die an Heuschnupfen, Nasenpolypen oder chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen leiden, da für sie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten allergischer Reaktionen besteht. Diese können sich äußern als Asthmaanfälle (sog. Analgetika-Asthma), Quincke-Ödem oder Urtikaria. Dies gilt ebenfalls bei Patienten, die auf andere Stoffe allergisch reagieren, da für sie bei der Anwendung von Relifex 500 mg ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht.

Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (zum Beispiel anaphylaktischer Schock) werden sehr selten beobachtet. Bei ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion nach Einnahme/Verabreichung von Relifex 500 mg muss die Therapie abgebrochen werden. Der Symptomatik entsprechende, medizinisch erforderliche Maßnahmen müssen durch fachkundige Personen eingeleitet werden.

Gerinnungsstörungen:

Nabumeton, der Wirkstoff von Relifex 500 mg, kann vorübergehend die Blutplättchenfunktion (Thrombozytenaggregation) hemmen. Patienten mit Gerinnungsstörungen sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich direkt nach größeren chirurgischen Eingriffen.

Bei längerem Gebrauch von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die nicht durch erhöhte Dosen des Arzneimittels behandelt werden dürfen.

Ganz allgemein kann die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln, insbesondere bei Kombination mehrerer schmerzstillender Wirkstoffe, zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen.

Bei Anwendung von NSAR können durch gleichzeitigen Konsum von Alkohol, wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) sowie Mischkollagenase (mixed connective tissue disease) besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer aseptischen Meningitis (s. Abschnitt 4.8).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Über die gleichzeitige Verabreichung anderer Wirkstoffe liegen keine hinreichenden klinischen Erfahrungen vor. Wegen der Eigenschaften der nicht-steroidalen Antiphlogistika sind aber Wechselwirkungen, insbesondere mit anderen stark an Plasmaprotein gebundenen Arzneimitteln, möglich:

Nabumeton (wie andere NSAR) sollte nur mit Vorsicht zusammen mit den folgenden Arzneistoffen eingenommen werden:

Glukokortikoide:

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzerationen oder Blutungen (s. Abschnitt 4.4).

Antikoagulanzen:

Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Antikoagulanzen, wie Warfarin und anderen Antikoagulanzen verstärken (s. Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung sollte nur unter besonderen Vorsicht und Kontrolle von Zeichen von Überdosierungen erfolgen.

In klinischen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass Nabumeton (1000 mg/Tag) weder die Pharmakokinetik von Warfarin, noch die INR bei Patienten verändert, die eine Behandlung mit Warfarin erhalten.

Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI):

Erhöhtes Risiko gastrointestinaler Blutungen (s. Abschnitt 4.4).

Die Einnahme von mehr als einem NSAR wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Gabe mehrerer NSAR kann das Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen auf Grund eines synergistischen Effekts erhöhen.

Generell interagieren NSAR mit den folgenden Arzneimitteln indem sie ihre Serumkonzentration erhöhen:

- Herzglykoside
- Methotrexate (innerhalb von 24 h vor und nach Gabe von Nabumeton)
- Lithium
- Phenytoin

Eine Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel ist nötig, eine Kontrolle der Serum-Digoxin-Spiegel und der Serum-Phenytoin-Spiegel wird empfohlen.

Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II Antagonisten:

Nicht-steroidale Antirheumatika können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva abschwächen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. exsikierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Einnahme eines ACE-Hemmers oder Angiotensin-II-Antagonisten mit einem Arzneimittel, dass die Cyclooxygenase hemmt, zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, führen, was gewöhnlich reversibel ist. Daher sollte eine solche Kombination, vor allem bei älteren

Patienten, nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten müssen zu einer adäquaten Flüssigkeitseinnahme aufgefordert werden, und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenwerte sollte nach Beginn einer Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Gabe von Relifex 500 mg und kaliumsparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Die Kontrolle des Kaliumspiegels wird daher empfohlen.

Wegen der Eigenschaften der nicht-steroidalen Antiphlogistika sind Wechselwirkungen, insbesondere mit anderen stark an Plasmaprotein gebundenen Arzneimitteln, wie z. B. Sulfonamiden, Sulfonylharnstoffen oder Hydantoin möglich. Die gleichzeitige Verabreichung mit Nabumeton sollte mit Vorsicht erfolgen und Signale einer Überdosierung sorgfältig überwacht werden.

Ciclosporin:

Das Risiko einer nierenschädigenden Wirkung durch Ciclosporin wird durch die gleichzeitige Gabe bestimmter nicht-steroidaler Antirheumatika erhöht. Dieser Effekt kann auch für eine Kombination von Ciclosporin mit Nabumeton nicht ausgeschlossen werden.

Mifepriston:

Nabumeton sollte für 8–12 Tage nach der Anwendung von Mifepriston nicht eingenommen werden, da NSAR die Effizienz von Mifepriston reduzieren können.

Probenecid und Sulfinpyrazon:

Arzneimittel, die Probenecid oder Sulfinpyrazon enthalten, können die Ausscheidung von Nabumeton verzögern.

Chinolon-Antibiotika:

Präklinische Daten zeigen, dass NSAR das Risiko von Krämpfen in Verbindung mit Chinolonen erhöhen. Patienten, die gleichzeitig Nabumeton und Chinolone einnehmen, können ein erhöhtes Risiko haben Krämpfe zu entwickeln.

Alkohol, Bisphosphonate, Oxpentifyllin (Pentoxifyllin) und Sulfinpyrazon:

Können die GI-Nebenwirkungen verstärken und das Risiko von Blutungen oder Ulzerationen erhöhen.

Die folgenden Arzneistoffe haben keinen Einfluss auf den Metabolismus und die Bioverfügbarkeit von Nabumeton: Paracetamol, ASA (Aminosalicylate), Cimetidin, Aluminiumhydroxid Antazida.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine klinischen Erfahrungen hinsichtlich der Anwendung von Nabumeton während der Schwangerschaft vor.

Die Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryo-fetale Entwicklung negativ beeinflussen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Nabumeton ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimenon eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat. Somit sollte Nabumeton während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenons nicht gegeben werden, es sei denn, dies ist unbedingt notwendig. Wenn Nabumeton bei einer Frau angewendet wird, die versucht, schwanger zu werden oder sich im ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon befindet, sollte die Dosis so gering wie möglich und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Nach einer mehrtägigen Anwendung von Nabumeton ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Nabumeton sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimenons können alle Prostaglandinsynthesehemmer:

- den Fetus folgenden Risiken aussetzen:
 - kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonaler Hypertonie);
 - Nierenfunktionsstörung (siehe oben);
- die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft folgenden Risiken aussetzen:
 - mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt, der auch bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
 - Hemmung von Uteruskontraktionen, die zu verzögerten Wehen oder einem verlängerten Geburtsvorgang führen kann.

Daher ist Nabumeton im dritten Schwangerschaftstrimenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Stillzeit:

Es liegen keine klinischen Erfahrungen hinsichtlich der Einnahme von Nabumeton während der Stillzeit vor. Es ist nicht bekannt, ob Nabumeton in die Muttermilch übergeht. 6-MNA wird jedoch in die Milch lactierender Ratten ausgeschieden. Aufgrund des Potenzials für das Auftreten schwerer Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen sollte unter Berücksichtigung

der Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen einzustellen ist, oder ob das Medikament abgesetzt wird.

Fertilität:

Bezüglich weiblicher Fertilität siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da bei der Anwendung von Relifex 500 mg insbesondere in höherer Dosierung zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel auftreten können, kann im Einzelfall die Reaktionsfähigkeit verändert und die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schwere Hautreaktionen (SCARs), einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden in Verbindung mit einer Nabumeton-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die Häufigkeiten sehr häufig, häufig und gelegentlich wurden grundsätzlich aus Daten klinischer Studien ermittelt. Die Häufigkeiten selten und sehr selten wurden grundsätzlich aus spontanen Daten erhoben.

Bei den folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen muss berücksichtigt werden, dass sie überwiegend dosisabhängig und interindividuell unterschiedlich sind.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen betreffen den Verdauungstrakt. Peptische Ulzera, Perforationen oder Blutungen, manchmal tödlich, können auftreten, insbesondere bei älteren Patienten (s. Abschnitt 4.4). Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Blähungen, Verstopfung, Verdauungsbeschwerden, abdominale Schmerzen, Teerstuhl, Hämatemesis, ulcerative Stomatitis und Verschlimmerung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn (s. Abschnitt 4.4) sind nach Anwendung berichtet worden. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Ödeme, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung

von manchen NSAR (insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (zum Beispiel Herzinfarkt, Schlaganfall und evtl. letalem Ausgang) verbunden ist (s. Abschnitt 4.4).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten ist im zeitlichen Zusammenhang mit der systemischen Anwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika eine Verschlechterung infektionsbedingter Entzündungen (z. B. Entwicklung einer nekrotisierenden Fasciitis) beschrieben worden. Dies steht möglicherweise im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus der nicht-steroidalen Antiphlogistika.

Wenn während der Anwendung von Relifex 500 mg Zeichen einer Infektion neu auftreten oder sich verschlimmern, wird dem Patienten daher empfohlen, unverzüglich den Arzt aufzusuchen. Es ist zu prüfen, ob die Indikation für eine antiinfektiöse/antibiotische Therapie vorliegt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Störungen der Blutbildung (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Agranulozytose, Granulozytopenie, aplastische Anämie). Erste Anzeichen können sein: Fieber, Halsschmerzen, oberflächliche Wunden im Mund, grippeartige Beschwerden, starke Abgeschlagenheit, Nasenbluten und Hautblutungen.

Nicht bekannt: Anaemie (aplastische Anaemie und haemolytische Anaemie).

Bei Langzeittherapie sollte das Blutbild regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag und Hautjucken.

Gelegentlich: Urtikaria.

Sehr selten: Schwere allgemeine Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie können sich äußern als: Gesichtsoedem, Zungenschwellung, innere Kehlkopfschwellung mit Einengung der Luftwege, Luftnot, Herzjagen, Blutdruckabfall bis hin zum lebensbedrohlichen Schock.

Beim Auftreten einer dieser Erscheinungen, die schon bei Erstanwendung vorkommen können, ist Relifex 500 mg nicht mehr einzunehmen und sofortige ärztliche Hilfe erforderlich.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Verwirrtheit, Nervosität, Schlaflosigkeit.

Sehr selten: Psychotische Reaktionen, Depression.

Nicht bekannt: Halluzinationen.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schlaflosigkeit, Erregung, Reizbarkeit.

Gelegentlich: Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie, Angstgefühl, Müdigkeit.

Nicht bekannt: Aseptische Meningitis (besonders bei Patienten mit einer vorbestehenden Autoimmunerkrankung wie einem systemischen Lupus erythematodes oder kombinierte Kollagenosen mit Symptomen wie steifen Nacken, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Fieber und Desorientierung (siehe Abschnitt 4.4)).

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen, Augenbeschwerden.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus, Ohrenbeschwerden.

Herzkrankungen

Sehr selten: Palpitationen, Ödeme, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Bluthochdruck.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Atemnot, Atemwegsbeschwerden, Nasenbluten.

Sehr selten: Interstitielle Pneumonitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Durchfall, Obstipation, Dyspepsie, Gastritis, Übelkeit, abdominale Schmerzen, Blähungen.

Gelegentlich: Duodenalulkus, gastrointestinale Blutungen, Magengeschwür, GI Erkrankungen, Teerstuhl, Erbrechen, Stomatitis, Mundtrockenheit.

Sehr selten: Ösophagitis, Pankreatitis.

Der Patient ist anzuweisen, bei Auftreten von stärkeren Schmerzen im Oberbauch oder bei Meläna oder Hämatemesis das Arzneimittel abzusetzen und sofort einen Arzt aufzusuchen.

Sehr selten: Ausbildung von intestinalen, diaphragmaartigen Strikturen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen.

Sehr selten: Leberschäden, insbesondere bei der Langzeittherapie, Leberversagen, akute Hepatitis, Ikterus, akute Pankreatitis.

Bei länger dauernder Gabe sollten die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag, Juckreiz.

Gelegentlich: Lichtempfindlichkeit, Urtikaria, Schwitzen.

Sehr selten: Bullöse Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische

epidermale Nekrolyse, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Erythema multiforme, Angioödem, Pseudoporphyrie, Alopezie.

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen

Gelegentlich: Myopathie.

Erkrankungen der Niere und der Harnwege

Gelegentlich: Nierenfunktionsstörungen, Ausbildung von Ödemen, insbesondere bei Patienten mit arterieller Hypertonie oder Niereninsuffizienz.

Sehr selten: Nierengewebsschädigungen (interstitielle Nephritis, Papillennekrose), die mit akuter Niereninsuffizienz, Proteinurie und/oder Hämaturie einhergehen können. Nephrotisches Syndrom.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Menorrhagie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen zu Überdosierung vor.

Symptome:

Symptome schließen Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen, gastrointestinale Blutungen, selten Durchfall, Desorientierung, Erregung, Koma, Benommenheit, Müdigkeit und mitunter Krämpfe ein. Im Falle einer signifikanten Vergiftung sind akutes Nierenversagen und Leberschäden möglich.

Behandlung:

Es gibt kein spezifisches Antidot. Der aktive Metabolit 6-MNA ist nicht dialysierbar. Im Fall einer unbeabsichtigten Überdosierung sollte eine symptomatisch-unterstützenden Therapie erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere nicht-steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika,
ATC-Code: M01AX01

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Nabumeton gehört zur Gruppe der nicht-steroidalen Antirheumatika; nach seiner chemischen Struktur ist es keine Säure. Nabumeton stellt ein Prodrug (= Vorstufe) dar, das durch Biotransformation in der Leber in die antirheumatisch wirksame

	Junge Erwachsene Mean ± SD 1000 mg n = 31	Junge Erwachsene Mean ± SD 2000 mg n = 12	Ältere Personen Mean ± SD 1000 mg n = 27
t _{1/2} (Stunden)	22.5 ± 3.7	26.2 ± 3.7	29.8 ± 8.1
Cl _{ss/F} (ml/min)	26.1 ± 17.3	21.0 ± 4.0	18.6 ± 13.4
Vd _{ss/F} (L)	55.4 ± 26.4	53.4 ± 11.3	50.2 ± 25.3

Substanz umgewandelt wird. Der wirksame Metabolit ist 6-Methoxy-2-naphthyllessigsäure (6-MNA). Nabumeton zeigt eine schwache Prostaglandinsynthese-Hemmung, der Metabolit, 6-MNA, eine etwas stärkere.

Nabumeton zeigt im Carrageenin-induzierten Ödem-Test, UV-Licht-induzierten Erythem-Test, Cotton-Pellet-Test und Adjuvans-Arthritis-Test eine ausgeprägte Entzündungshemmung.

Hinsichtlich der analgetischen Wirksamkeit ist Nabumeton nach dem Phenylchinon-Test vergleichbar mit Phenylbutazon; im Vergleich mit Paracetamol zeigte es sich stärker wirksam.

Die antipyretische Wirksamkeit von Nabumeton liegt nach dem Endotoxin-induzierten Fieber-Modell am Kaninchen in der gleichen Größenordnung wie diejenigen der Acetylsalicylsäure.

In einer randomisierten offenen Studie wurden 3315 mit Nabumeton behandelte Patienten (mit Arthrose und Arthritis) bezüglich der Häufigkeit von schweren gastrointestinalen Ereignissen, Perforationen, Ulzerationen und Blutungen (PUBs), mit 1096 Patienten, die andere NSAR (Ibuprofen, Piroxicam, Diclofenac, Naproxen) erhielten, über einen Zeitraum von 3 Monaten verglichen. Hierbei zeigte sich eine signifikant geringere Inzidenz für das Auftreten von PUBs unter Nabumeton (0,03 % versus 0,5 %). Zur Langzeitanwendung liegen jedoch keine ausreichenden Daten vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration von 6-MNA beträgt etwa 6 Stunden. Die mittlere Plasma-Peak-Konzentration (C_{max}) von 6-MNA liegt nach Applikation von 1 g Nabumeton bei 36,6 (maximal 58) µg/ml.

Bei Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit oder Milch ist sowohl die C_{max} als auch die AUC erhöht. Die AUC 0–24 h beträgt nach Applikation von 1 g Nabumeton im Mittel 511,2 µg × h/ml mit der Mahlzeit gegeben und 361,7 µg × h/ml nüchtern. Die t_{max} ist unter nüchternen Bedingungen im Mittel auf 10 Std. verlängert im Vergleich zu ca. 4 Std. bei Einnahme mit dem Essen. Bei älteren Patienten sind die Steady State Plasmakonzentrationen in der Regel höher als bei jungen, gesunden Personen.

6-MNA bindet zu 99 % an Plasmaproteine. Der freie Teil ist abhängig von der Gesamtkonzentration von 6-MNA und ist dosisproportional über einen Bereich von 1 g–2 g. Bei der nach Gabe von 1 g Nabumeton üblicherweise erzielten Konzentration beträgt der freie Anteil 0,2–0,3 %, bei der nach täglicher Gabe von 2 g erzielten

Gesamtkonzentration im Steady State beträgt der Anteil 0,6–0,8 %. Nach oraler Gabe von 1 g–2 g Nabumeton sind folgende durchschnittliche pharmakokinetische Parameter ermittelt worden.

Siehe oben stehende Tabelle

Eine maximale Synovialflüssigkeitskonzentration von 6-MNA in Höhe von 37 µg/ml wurde ca. 8 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis von 1 g Nabumeton gemessen. Ausscheidung der Metaboliten: 80 % im Urin, 10 % in den Faeces.

Leberinsuffizienz:

Für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen nur begrenzte Daten vor. Die Biotransformation von Nabumeton zu 6-MNA und die weitere Verstoffwechslung zu inaktiven Metaboliten ist abhängig von der Leberfunktion und kann bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vermindert sein (anamnestisch bekannte oder bioptisch gesicherte Zirrhose) (s. Abschnitt 4.2 – Besondere Patientengruppen).

Niereninsuffizienz/Hämodialyse:

In Studien mit niereninsuffizienten Patienten war die durchschnittliche terminale Halbwertszeit von 6-MNA bei Patienten mit schweren Funktionsstörungen der Niere erhöht. Bei Hämodialysepatienten entsprechen die Steady State Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten denen gesunder Probanden. Aufgrund der starken Proteinbindung ist 6-MNA nicht dialysierbar (s. Abschnitt 4.2 – Besondere Patientengruppen).

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von 6-MNA liegt nach oraler Applikation von Nabumeton im Vergleich zu einer i. v.-Gabe von 6-MNA bei 36 % (Werte zwischen 20 und 48 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität:

Untersuchungen zur akuten Toxizität (LD₅₀) von Nabumeton (bei Maus und Ratte) bestätigen eine äußerst geringe Toxizität.

b) Toxizität nach wiederholter Verabreichung:

Chronische Toxizitätsuntersuchungen ergaben bei Rhesus-Affen nach oraler Applikation von 75 mg/kg KG/Tag keine Veränderungen, bei einer Dosierung von 225 mg/kg KG/Tag über 12 Monate minimale gastrointestinale Störungen. Erst bei einer sehr hohen Dosierung von bis zu 450 mg/kg KG/Tag über 35 Wochen entwickelten einige Tiere eine intermittierende Colitis, die teilweise mit hämorrhagischen Diarrhöen verbunden war und gelegentlich zu Hypoproteinämie mit subkutanen Ödemen führte.

Bei chronischen Toxizitätsstudien an Ratten führten nur hohe Dosierungen (bis zu 320 mg/kg KG/Tag über 26 Wochen) zu gastro-intestinalen Störungen wie Ulzerationen und Adhäsionen.

Außerdem zeigten sich Papillennekrosen bzw. Narbenbildungen im Bereich der Nierenpapillen und -rinde; jedoch waren diese Veränderungen bei niedriger Dosierung (37,5 mg/kg KG/Tag über 78 Wochen) leichter Art und traten nur bei wenigen Tieren auf.

Das Auftreten von gastrointestinalen Störungen und Schädigungen im Bereich der Nieren ist in tierexperimentellen Studien mit nichtsteroidalen Antiphlogistika allgemein bekannt.

c) Mutagenes und kanzerogenes Potential: Ausreichende Mutagenitätsuntersuchungen in mehreren Systemen sowie Kanzerogenitätsstudien an Ratte und Maus verliefen negativ.

d) Reproduktionstoxikologie: Die nach internationalem Standard durchgeführten Teratogenitätstests (Ratte und Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Nabumeton.

Bei einer Anwendung zum Ende der Trächtigkeit wurden bei der Ratte verlängerte Tragzeiten und Dystokie beobachtet; die Fertilität war nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Hypromellose, Saccharin-Natrium, Macrogol 6000, Titandioxid, Karameil-Aroma.

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu-PVC-Blister
Originalpackungen mit 20 N 1, 50 N 2 und 100 Filmtabletten N 3
Unverkäufliches Muster mit 10 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

6635.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.11.1986/11.09.2003

10. STAND DER INFORMATIONEN

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt