

Ficha Técnica

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relif 1 g comprimidos

Relif suspensión

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

** Relif 1 g comprimidos:*

Cada comprimido dispersable de Relif 1 g contiene:

Nabumetona (D.C.I.): 1 g

** Relif suspensión:*

Cada 5 ml de Relif suspensión contienen:

Nabumetona (D.C.I.) : 500 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

* Comprimidos dispersables conteniendo 1g de nabumetona

* Suspensión conteniendo 500 mg de nabumetona por 5 ml

4. DATOS CLINICOS

4.1.Indicaciones terapéuticas

Nabumetona está indicada en el tratamiento de diversas patologías musculoesqueléticas que requieren un tratamiento analgésico y antiinflamatorio tales como:

- Osteoartritis aguda y crónica
- Artritis reumatoide aguda y crónica
- Dolencias periarticulares agudas

4.2.Posología y forma de administración

Adultos: La dosis habitual es de 1g al día, administrado por vía oral, en una única toma, con o sin alimentos. La dosis puede aumentarse hasta 1.500 mg o 2g por día como dosis única o en dosis fraccionada.

Niños: No hay datos clínicos para recomendar el uso de nabumetona en niños.

Ancianos: No es preciso ajustar la dosis en los ancianos.

Insuficiencia renal: No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4. para más información sobre la monitorización de pacientes con insuficiencia renal).

Insuficiencia hepática: Los datos en pacientes con insuficiencia hepática se limitan a estudios con dosis única: No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.4. para más información sobre la monitorización de pacientes con insuficiencia hepática).

Se puede minimizar la aparición de reacciones adversas si se utilizan las menores dosis eficaces durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Relif está contraindicado en pacientes que han mostrado anteriormente hipersensibilidad a nabumetona o a sus excipientes.

Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE. Úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).

Insuficiencia cardíaca grave.

Tercer trimestre de gestación.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgos gastrointestinales:

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones: Durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre los que se encuentra nabumetona, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en los ancianos. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y sección 4.5).

Se debe advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los ancianos, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente el sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales.

Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, y los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5). Asimismo, se debe mantener cierta precaución en la administración concomitante de corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Si se produjera una hemorragia GI o una úlcera en pacientes en tratamiento con Relif, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8, reacciones adversas).

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder confirmar o excluir dicho riesgo en el caso de nabumetona.

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con Relif si el médico juzga que la relación beneficio-riesgo para el paciente es favorable. Esta misma valoración debería realizarse antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos (p.e. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Riesgo de reacciones cutáneas graves:

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrosis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de 1 caso cada 10.000 pacientes, en asociación con la utilización de AINE (ver sección 4.8). Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Relif ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

De forma similar, nabumetona ha mostrado tener menos efectos sobre el sistema renal que otros AINE. En un estudio cruzado en población de riesgo, nabumetona demostró su seguridad sobre la función renal y sobre las prostaglandinas vasodilatadoras renales. Por el contrario, ibuprofeno provocó una disminución tanto de la función renal como la excreción renal de prostaglandinas.

A pesar de la supuesta menor incidencia de efectos adversos renales de nabumetona se debe prestar especial atención en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal grave: (aclaramiento de creatinina $<30\text{ml/min}$) se deben realizar las pertinentes pruebas analíticas de la función renal al inicio y tras varias semanas de tratamiento. Si el estado renal empeora debe discontinuarse la terapia.
- Historial de asma inducida por ácido acetil salicílico u otros AINE, urticaria y otras reacciones de tipo alérgico. Se han descrito reacciones asmáticas mortales en estos pacientes tratados con fármacos de este tipo, por lo que la primera dosis de nabumetona debe ser clínicamente vigilada.
- Insuficiencia hepática grave: al igual que con otros AINE pueden aparecer anomalías en la función hepática. En caso de que se observen síntomas y/o signos que indiquen una disfunción hepática o resultados anómalos de las pruebas hepáticas, debe realizarse un estrecho seguimiento clínico del paciente durante el tratamiento con nabumetona para detectar la aparición de una reacción hepática más grave. Si esta reacción ocurre debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con nabumetona.

Se debe evitar la administración concomitante de Relif *con otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa-2 (Coxib)*. Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Uso en ancianos: los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales (ver sección 4.2).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolito activo de nabumetona, el ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6MNA), debido a su afinidad por las proteínas, puede desplazar de su lugar de unión a otros fármacos unidos a proteínas. Aunque algunos estudios han demostrado que la administración conjunta de nabumetona y warfarina no presenta efectos de relevancia clínica sobre los parámetros de la coagulación, se han informado de casos de aumento del tiempo de protrombina y/o sangrado anormal. Por tanto la administración de nabumetona con warfarina u otro anticoagulante o fármacos altamente ligados a proteínas plasmáticas (sulfamidas) debe realizarse con precaución. Recientes estudios indican que nabumetona no tiene efecto sobre los parámetros farmacocinéticos y características anticoagulantes de acenocumarol ni sobre la farmacocinética de fenitoina libre.

Medicamentos de uso frecuente como paracetamol, ácido acetyl salicílico, cimetidina, antiácidos de hidróxido de aluminio, no interfieren con el metabolismo y biodisponibilidad de nabumetona.

Anticoagulantes: Los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes tipo dicumarínico (ver sección 4.4).

Los antiagregantes plaquetarios aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).

Los corticoides pueden también aumentar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinales (ver sección 4.4).

De forma general, los AINE interaccionan con los siguientes medicamentos, probablemente mediante disminución de la función renal:

- Antihipertensivos, incluyendo diuréticos
- Glucósidos cardíacos
- Metotrexato
- Litio

Aunque nabumetona no afecta a la función renal y por tanto no se espera que interaccione con los medicamentos mencionados, no se han realizado estudios específicos de interacción con ellos. Por tanto, se recomienda evitar la administración de nabumetona con alguno de estos fármacos.

4.6. Embarazo y Lactancia

1) Primer y segundo trimestre de la gestación

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, puede afectar negativamente la gestación y/o el desarrollo del embrión/feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de aborto y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en etapas tempranas de la gestación. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se incrementó desde menos del 1% hasta aproximadamente el 1,5%. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Durante el primer y segundo trimestres de la gestación, Relif no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza Relif una mujer que intenta quedarse embarazada, o durante el primer y segundo trimestres de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible.

2) Tercer trimestre de la gestación

Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar)
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis.
- Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas.
- Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Consecuentemente, Relif está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver sección 4.3.)

3) Fertilidad: El uso de Relif puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Existe un riesgo de que aparezcan vértigos u otros trastornos del sistema nervioso central tras la administración de nabumetona. En tales casos, el paciente no debe conducir o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se han catalogado según las siguientes categorías:

Muy frecuentes $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100, < 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1/1.000, < 1/100$

Raras $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Muy raras $< 1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 advertencias y precauciones especiales de empleo). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Trastornos cardiovasculares

Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINE.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus; ver sección 4.4).

Trastornos cutáneos

Frecuentes: Rash, prurito.

Poco frecuentes: Fotosensibilidad, urticaria.

Raros: Eritema multiforme, alopecia.

Muy raros: Reacciones ampollosas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrolisis Epidérmica Tóxica Pseudoporfiria.

Trastornos oculares y del oído

Frecuentes: Tinnitus, visión anormal.

Trastornos del cuerpo como unidad

Muy frecuentes: Insomnio.

Frecuentes: Dolor de cabeza, vértigo, somnolencia.

Poco frecuentes: Fatiga, anafilaxia, reacción anafiláctica, angioedema.

Trastornos urogenital

Raras: Síndrome nefrítico, fallo renal, menorragia.

Trastornos hematológico

Raras: Trombocitopenia

Trastornos hepáticos

Muy raras: Test de funciones del hígado elevadas, ictericia y fallo hepático.

Raras: Lesión hepática.

Trastornos respiratorio

Poco frecuentes: Disnea.

Muy raros: Neumonitis intersticial.

Trastornos del sistema nervioso

Raros: Confusión.

4.9. Sobredosis

No existe un antídoto específico. Se recomienda el lavado gástrico seguido de la administración oral de hasta 60 g de carbón activo, en dosis divididas, con terapia adecuada de soporte. Nabumetona no es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Nabumetona es un profármaco antiinflamatorio no esteroideo, no-ácido, cuyo metabolito activo el ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6MNA) ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas durante los estudios farmacológicos. Al igual que con otros AINEs, no se conoce su mecanismo de acción. Sin embargo, se han estudiado diversas acciones *in vitro* y se piensa que están involucradas. Estas acciones incluyen:

- Capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas -fundamentalmente vía inhibición de la ciclooxigenasa 2- (COX2) en el tejido y líquido sinovial y en otros exudados inflamatorios.
- Capacidad para inhibir la actividad de radicales libres en el lugar de la inflamación.
- Inhibición de la producción de metabolitos del ácido araquidónico (catalizado por la lipooxigenasa).

- Inhibición de la actividad leucocitaria.

Otras características de nabumetona son:

- Presenta escaso efecto sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno.
- No presenta ningún efecto sobre el tiempo de hemorragia ni sobre los parámetros de la coagulación.
- No hay evidencia de circulación enterohepática del metabolito activo.
- No inhibe la excreción renal de prostaglandinas.
- Inhibe la síntesis de prostaciclina vasculares de forma débil.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Nabumetona se absorbe bien en el tracto gastrointestinal. Nabumetona por sí misma, no se puede cuantificar en el plasma, porque después de su absorción sufre una rápida biotransformación a su principal metabolito activo, el ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6MNA) cuya biodisponibilidad media es de aproximadamente un 35%. El tiempo necesario para alcanzar concentraciones séricas máximas (t_{max}) se encuentra entre 2 y 8 horas, con una vida media plasmática de unas 24 horas. Estos valores no se modifican con la dosis; sin embargo como cabe esperar de una suspensión, los valores de t_{max} y de la propia concentración alcanzada con Relif suspensión, son menor y mayor respectivamente que para los comprimidos.

Cuando se administra nabumetona junto a alimentos o leche, la velocidad de absorción se ve aumentada, no así la cantidad total absorbida.

El metabolito 6MNA se une a las proteínas plasmáticas en una proporción superior al 99% y por tanto no puede ser eliminado mediante diálisis.

Aproximadamente el 80% de la dosis administrada por vía oral se elimina vía por la orina y sólo el 10% lo hace por las heces. La vida media de eliminación de nabumetona es de unas 25 horas.

Datos farmacocinéticos en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: Las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio no se ven afectadas en enfermos renales, sin embargo el volumen de distribución aumenta y las tasas de absorción y eliminación disminuyen a medida que la disfunción renal se agrava.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia renal media o moderada y en estudios de dosis única, se vio reducido el paso de nabumetona a su metabolito activo (la concentración media de 6MNA fue un 46% menor).

En pacientes con insuficiencia hepática grave (cirróticos) el valor de t_{max} se vio aumentado y la biodisponibilidad resultó ser menor. No se dispone de datos con dosis múltiples.

Ancianos: Aunque en personas de edad avanzada la vida media se encuentra levemente aumentada (30 horas), no se produce acumulación de nabumetona y la relación beneficio/seguridad no se ve afectada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología general: Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, como grupo, se han asociado con necrosis papilar renal y otras lesiones renales después de su administración, a largo plazo, a animales. En ratas se observaron cambios similares tras la administración de nabumetona. En estudios de hasta un año de duración en monos, no se observaron lesiones renales a dosis 10 veces superiores a la dosis humana recomendada.

Genotoxicidad: Nabumetona y su metabolito activo (6MNA) no resultaron ser genotóxicos en estudios "in vitro" e "in vivo" en mamíferos y no mamíferos. A concentraciones muy elevadas ($\geq 1,7$ mg/ml), 6MNA resultó positivo en el ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos. Este resultado positivo único en la batería de dosis de genotoxicidad no representa un problema de seguridad para los pacientes.

Carcinogénesis: Durante los ensayos realizados en ratas y ratones durante dos años con nabumetona, no se observó ningún efecto tumoral.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimidos dispersables conteniendo 1000 mg de nabumetona

Croscarmelosa sódica, povidona, lauril sulfato sódico, esencia de menta, esencia de vainilla, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, sacarina sódica: 24 mg

Suspensión conteniendo 500 mg de nabumetona por cada 5 ml

Metilcelulosa, goma Xantán, sorbitol, benzoato de sodio, aroma de vainilla líquida, aroma de menta líquida, glicerol, agua purificada, glicirricinato amónico, 2,50 mg

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito

6.3. Período de validez

Relif 1 g comprimidos: 3 años

Relif suspensión: 3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a temperatura ambiente en recipientes bien cerrados y protegidos de la luz. Conservar en lugar seco.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Relif 1 g comprimidos: envase tipo blister de 20 comprimidos dispersables

Relif suspensión: frasco de polietileno blanco con 300 ml de suspensión

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Relif 1 g comprimidos: Los comprimidos deben dispersarse completamente en un poco de agua antes de su administración.

Relif suspensión: Agítese antes de usar. El envase contiene un dosificador para facilitar la administración.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MEDA Pharma S.A.U.

Av. Castilla, 2

(Parque Empresarial San Fernando, edif. Berlín, 2ª planta)

28830 San Fernando de Henares (Madrid)

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Relif 1 g comprimidos 59.395

Relif suspensión 59.396

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Autorización: Junio 1993

Última renovación: Junio 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2007