

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Relifex 500 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur nabúmetón 500 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Tafla 500 mg: Hvít, hylkislaða.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Iktsýki. Slitgigt.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferðina á að hefja með eins litlum skammti og hægt er, svo seinna megi aðlaga hana með tilliti til svörunar við meðferð og hugsanlegra aukaverkana. Hættuna á aukaverkunum má lágmarka með því að nota minnsta virka skammt í eins stuttan tíma og mögulegt er til að ná stjórn á einkennum (sjá kafla 4.4). Við langtímameðferð á að leitast við að nota lágan viðhaldsskammt.

Venjulegur skammtur er 1 g á sólarhring sem gefið er í einum skammti, með eða án fæðu. Skammtinn má e.t.v. auka í 1,5-2 g á sólarhring, annaðhvort gefið í einum eða fleiri skömmtum.

Skert nýrnastarfsemi: Vanalega þarf ekki að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Fylgjast skal reglulega með sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Börn: Engin reynsla er af notkun nabúmetóns hjá börnum.

Aldraðir: Ráðlagt er að hefja meðferð með 500 mg á dag, sem í flestum tilvikum dregur nægilega úr einkennum; forðast á að gefa stærri skammta en 1 g/dag (sjá kafla 4.4).

Meðferðareftirlit

Sjúklingar með einkenni og/eða vísbendingar um truflun á starfsemi lifrar eða með hækkuð gildi niðurstaðna rannsókna á lifrarstarfsemi á að rannsaka með tilliti til alvarlegra áhrifa á lifur vegna yfirstandandi meðferðar. Ef slík alvarleg áhrif koma fram á að hætta meðferð með Relifex.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Vegna milliverkana á ekki að gefa Relifex sjúklingum sem hafa fengið einkenni astma, ofsakláða eða aðra tegund ofnæmisviðbragða við notkun asetýlsalisýlsýru eða annarra bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID). Hjá þessum sjúklingum hefur verið greint frá alvarlegum

viðbrögðum sem líkjast ofnæmislosti vegna bólgueyðandi verkjalyfja, sem í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa leitt til dauða.

- Virkt magasár eða skeifugarnarsár.
- Saga um blæðingu eða rof í meltingarvegi í tengslum við meðferð með bólgueyðandi verkjalyfi.
- Virkur sjúkdómur, sár eða blæðing í meltingarvegi eða saga um endurtekningu slíkra tilvika (þ.e. tvö eða fleiri aðskilin tilvik þar sem sár eða blæðing hefur verið staðfest).
- Skorpulífur.
- Alvarleg lifrabilun.
- Alvarleg hjartabilun og alvarlegur nýrnasjúkdómur (gauklasíunarhraði undir 30 ml/mínútu).
- Sjúkdómur sem fylgir aukin blæðingarhneigð.
- Síðasti þriðjungur meðgöngu og brjóstagjöf.
- Yfirstandandi blæðing í heila eða aðrar blæðingar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Forðast á samhliða notkun Relifex og annarra bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID), þ.m.t. sértækir hemlar cýclóoxýgenasa-2 (COX-2 hemlar).

Hættu á aukaverkunum má lágmarka með því að nota lægsta virka skammt í eins stuttan tíma og hægt er til að ná stjórn á sjúkdómseinkennum (sjá kafla 4.2 og verkun á meltingarveginn og hjarta/æðar hér fyrir neðan).

Aldraðir eru í aukinni hættu á að fá aukaverkanir við notkun bólgueyðandi verkjalyfja, einkum blæðingar frá meltingarvegi og rof á meltingarvegi sem getur verið banvænt (sjá kafla 4.2). Einnig er líklegra að aldraðir séu með skerta nýrna-, hjarta- eða lifrarstarfsemi.

Greint hefur verið frá blæðingum í meltingarvegi, sáramyndun og rofi, sem getur verið banvænt, við notkun allra tegunda bólgueyðandi verkjalyfja. Þessar aukaverkanir hafa komið fram óháð meðferðartíma, með eða án viðvörunareinkenna eða sögu um alvarlegar aukaverkanir í meltingarvegi.

Hætta á blæðingu, sáramyndun eða rofi í meltingarvegi er meiri eftir því sem skammtar bólgueyðandi verkjalyfja eru stærri hjá sjúklingum með sögu um sár, einkum ef því hefur fylgt blæðing eða rof (sjá kafla 4.3) og hjá öldruðum. Hjá sjúklingum með framangreinda áhættuþætti á að hefja meðferð með eins litlum skammti og mögulegt er.

Íhuga á meðferð með lyfi sem verndar slímhuð (t.d. mísópróstoli eða prótónpumpuþemlum) hjá þessum sjúklingum en einnig hjá sjúklingum sem eru samhliða á meðferð með litlum skömmtum af acetýlsalicýlsýru eða öðrum lyfjum sem geta aukið hættu á aukaverkunum á meltingarvegi (sjá hér fyrir neðan og í kafla 4.5).

Sjúklinga með sögu um aukaverkanir í meltingarvegi, einkum aldraða, á að hvetja til að vera vakandi fyrir öllum óvenjulegum einkennum frá kviðarholi (einkum blæðingu í meltingarvegi), sérstaklega við upphaf meðferðar, og hafa samband við lækinn ef þeirra verður vart.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem eru samhliða á meðferð með lyfjum sem auka hættu á sáramyndun eða blæðingu í meltingarvegi, svo sem barksterum til inntöku, segavarnarlyfjum svo sem warfaríni, sértækum serótónín-endurupptökuþemlum (SSRI) eða lyfjum sem hindra samloðun blóðflagna á borð við acetýlsalicýlsýru og klópidógrel (sjá kafla 4.5).

Hætta á meðferð með Relifex ef sjúklingur fær blæðingu eða sár í meltingarvegi.

Gæta skal varúðar við notkun bólgueyðandi verkjalyfja hjá sjúklingum með sögu um sjúkdóm í meltingarvegi, einkum sáraristilbólgu og Crohns-sjúkdóm, þar sem þau geta valdið versnun þessara sjúkdóma (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með virkt magasár verður lækinn að meta ávinning meðferðar m.t.t. áhættunnar og hefja fullnægjandi meðferð við magasári og fylgjast vandlega með ástandi sjúklingsins.

Fullnægjandi eftirlit og ráðgjöf er nauðsynleg hjá með sjúklingum með sögu um háþrýsting og/eða væga til miðlungssvæсна hjartabilun, þar sem tilkynnt hefur verið um vökvæðun og bjúg í tengslum við notkun bólgueyðandi verkjalyfja.

Klínískar rannsóknir og upplýsingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum gefa til kynna að notkun ákveðinna bólgueyðandi verkjalyfja (sérstaklega í stórum skömmtum og við langtímameðferð) geti haft í för með sér líttillega aukna hættu á segamyndun í slagæðum (t.d. hjartadrepi og heillaslagi). Fyrirliggjandi upplýsingar nægja ekki til að útiloka slíka áhættu við notkun nabúmetóns.

Sjúklingar með háþrýsting, sem ekki hefur nást stjórn á, hjartabilun, staðfestan blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta, sjúkdóm í útlægum slagæðum og/eða heilaæðum á ekki að meðhöndla með nabúmetóni nema að vel athuguðu máli. Jafnframt skal ekki hefja langtímameðferð hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdómum (t.d. með háþrýsting, blóðfituhækkun, sykursýki eða reykingafólk) nema að vel athuguðu máli.

Við mat upplýsinga úr klínískum rannsóknum með nabúmetóni, bæði fyrir og eftir markaðssetningu, var miðgildi uppsafnaðrar tíðni rofs í meltingarvegi, magasárs eða blæðinga 0,3% hjá sjúklingum sem höfðu verið á meðferð í 3 til 6 mánuði, 0,5% hjá sjúklingum sem höfðu verið á meðferð í 1 ár og 0,8% hjá sjúklingum sem höfðu verið á meðferð í 2 ár. Jafnvel þótt þessar tölur séu lægri en fyrir önnur bólgueyðandi verkjalyf verður meðferðarlæknirinn að vera meðvitaður um að þessar aukaverkanir geti komið fram þó að sjúklingurinn hafi ekki áður verið með sjúkdóm í meltingarvegi.

Þrátt fyrir hlutfallslegt öryggi Relifex m.t.t. meltingarvegar og nýrna skal gæta varúðar við ávísun til sjúklinga:

- með virkt sár í efri hluta meltingarvegar. Fullnægjandi meðferð skal hafin áður en meðferð með nabúmetón hefst.
- með sögu um sár í efri hluta meltingarvegar. Sjúklingurinn skal hvattur til að tilkynna um einkenni sem benda til sárs.
- á meðferð sem vitað er að eykur hættu á sári í meltingarvegi (t.d. barksterum til inntöku).
- með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mínútu). Framkvæma skal rannsóknir áður en meðferð hefst og einnig nokkrum vikum eftir að meðferð er hafin. Frekari rannsóknir skal gera eftir þörfum. Ef meiri skerðing verður á nýrnastarfseminni getur reynst nauðsynlegt að hætta meðferðinni. Ef um miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi er að ræða (kreatínínúthreinsun frá 30 til 49 ml/mínútu) verður 50% aukning af fríu 6-MNA í plasma og nauðsynlegt getur verið að minnka skammt (sjá kafla 4.5).
- með sögu um astma, ofaskláða eða annars konar ofnæmisviðbrögð vegna bólgueyðandi verkjalyfja eða acetýlsalicýlsýru. Sjúklingur skal vera undir eftirliti læknis við fyrstu inntöku Relifex, þar sem tilkynnt hefur verið um banvænt astmakast hjá slíkum sjúklingum eftir inntöku annarra bólgueyðandi verkjalyfja.
- með vökvæðun, háþrýsting og/eða hjartabilun. Þar sem útlægur bjúgur hefur komið fram við meðferð með nabúmetóni á að fylgjast með sjúklingi með tilliti til þess hvort ástandið versni og hefja viðeigandi meðferð ef þörf krefur.
- í tengslum við notkun bólgueyðandi verkjalyfja þar með talið nabúmetóns, hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá alvarlegum viðbrögðum í húð, þ.m.t. skinnflagningsbólgu, Stevens-Johnson-heilkenni (SJS), eitrunardreplasi húðþekju (TEN) og lyfjáútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn (sjá kafla 4.8).

Gera skal sjúklingum grein fyrir sjúkdómsteiknum og fylgjast náið með einkennum húðviðbragða þegar lyfinu er ávísað. Ef teikn eða einkenni koma fram sem benda til þessara viðbragða skal tafarlaust hætta meðferð með nabúmetóni og íhuga aðra (viðeigandi) meðferð.

Hættan á slíkum viðbrögðum er mest í upphafi meðferðar, í flestum tilvikum koma viðbrögðin fram á fyrstu tveimur mánuðum meðferðar. Hætta skal meðferð með nabúmetóni um leið og útbrot, skemmdir á slímhúð eða önnur einkenni ofnæmis koma fram.

Ef sjúklingurinn á nabúmetón meðferð fær alvarleg húðviðbrögð eins og Stevens-Johnson-heilkenni (SJS), eitrunardreplos húðþekju (TEN) eða lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), má þessi sjúklingur undir engum kringumstæðum fá nabúmetón meðferð á ný.

- með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Eins og við á um önnur bólgueyðandi verkjalyf hefur verið greint frá óeðlilegum niðurstöðum lifrarprófa, í mjög sjaldgæfum tilvikum gulu og lifrabilun (í sumum tilvikum banvænni). Komi fram einkenni sem benda til vanstarfsemi lifrar eða ef niðurstöður lifrarprófa eru óeðlilegar hjá sjúklingi meðan á meðferð með Relifex stendur skal rannsaka hann með tilliti til þess hvort um alvarleg áhrif á lifur sé að ræða. Ef slík viðbrögð koma fram á að stöðva meðferð með Relifex.

Vegna lyfhrifa getur Relifex eins og önnur bólgueyðandi verkjalyf dulið einkenni sýkingar.

Vegna mikilvægis prostaglandína við viðhald blóðflæðis í nýrum skal gæta sérstakrar varúðar við notkun nabúmetóns þegar um skerta hjarta- eða nýrnastarfsemi er að ræða. Þetta gildir einnig við meðferð með lyfjum sem hafa eiturverkun á nýru, t.d. cíklósporín. Hjá öldruðum sjúklingum, sérstaklega þeim sem eru á meðferð með þvagræsilyfi, og sjúklingum sem hafa misst mikinn utanfrumuvökva, t.d. í eða eftir skurðaðgerð, skal hafa í huga hættu á vökvasöfnun og skerðingu nýrnastarfsemi við meðferð með bólgueyðandi verkjalyfjum (sjá einnig kafla 5.2).

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með astma, skerta lifrarstarfsemi og röskun á blóðmynd eða blóðstorknun.

Rauðir úlfar og blandaður bandvefssjúkdómur: Sjúklingar með rauða úlfa og blandaðan bandsvefssjúkdóm geta verið í aukinni hættu á að fá heilahimnubólgu án sýkingar (sjá kafla 4.8).

Umbrot nabúmetóns í fyrstu umferð (presystemic) í 6-MNA og frekara umbrot 6-MNA í óvirk umbrotsefni er háð lifrarstarfsemi. Þar sem reynsla af Relifex er takmörkuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eiga sjúklingar með skorpulífur og verulega skerðingu á lifrarstarfsemi af öðrum orsökum ekki að fá meðferð með Relifex þar til frekari upplýsingar liggja fyrir.

Fylgjast á náið með sjúklingum sem eru á meðferð með segavarnalyfi til inntöku samhliða Relifex. Gæta skal varúðar við þá samsetningu.

Notkun nabúmetóns getur dregið úr frjósemi og því eiga konur sem vilja verða þungaðar ekki að nota lyfið. Hjá konum sem eiga erfitt með að verða þungaðar eða eru í rannsókn vegna ófrjósemi á að íhuga að stöðva meðferð með nabúmetóni. Þetta á við um öll lyf sem hamla cýclóoxýgenasa/prostaglandínmyndun.

Við notkun bólgueyðandi verkjalyfja, þ.m.t. nabúmetóns, hefur verið greint frá þokusýn eða sjónskerðingu. Sjúklinga sem fá slík einkenni þurfa að gangast undir augnrannsókn.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta alvarlegar húð- og mjúkvæfssýkingar átt uppruna sinn í hlaupabólu. Ekki er hægt að útiloka þátt bólgueyðandi verkjalyfja í versnun þessara sýkinga. Því skal forðast meðferð með Relifex þegar um hlaupabólu er að ræða.

Relifex inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Eftirfarandi algeng lyf hafa ekki áhrif á umbrot og aðgengi Relifex; parasetamól, acetýlsalicýlsýra, címetidín, sýrubindandi lyf sem innihalda álhýdroxíð.

Eftirfarandi samsetningar ætti að forðast:

Tíklópídín:

Bólguþeyðandi verkjalyf ætti ekki að nota samhliða tíklópídíni vegna viðbótaráhrifa til hömlunar blóðflaga.

Methótrexat (háskammtameðferð):

Bólguþeyðandi verkjalyf hamla pípluseytingu methótrexats og ákveðin milliverkun við umbrot getur einnig orðið sem leiðir af sér minnkaða úthreinsun methótrexats. Því skal ávallt forðast ávísun bólguþeyðandi verkjalyfja samhliða háskammtameðferð með methótrexati.

Bólguþeyðandi verkjalyf (NSAID):

Ekki er mælt með samhliða notkun annarra bólguþeyðandi verkjalyfja til altækrar notkunar vegna aukinnar hættu á aukaverkunum á meltingarveg.

Eftirfarandi samsetningar geta kallað á skammtaaðlögun:

Lítíum:

Meirihluti bólguþeyðandi verkjalyfja hamlar úthreinsun lítíums um nýru og því eykst þéttni lítíums í sermi. Í gögnum er þéttni mismunandi eftir tegund bólguþeyðandi verkjalyfja. Samsetninguna ætti að forðast nema reglulega sé fylgst með þéttni lítíums í sermi til að stjórna skammtinum.

Takrólímus:

Samhliða notkun bólguþeyðandi verkjalyfja og takrólímus er talin geta aukið hættu á eiturvefnum á nýru vegna minnkaðrar myndunar prostacýklíns í nýrum. Því þarf að fylgjast vandlega með nýrnastarfsemi við samhliða meðferð.

Methótrexat (lágskammtameðferð):

Hafa verður í huga að hugsanlegar milliverkanir milli bólguþeyðandi verkjalyfja og methótrexats geta einnig orðið við lágskammtameðferð með metótrexati, sérstaklega þegar um er að ræða sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Þegar samhliða meðferð er nauðsynleg á að fylgjast með nýrnastarfseminni. Sýna skal varúð ef bæði bólguþeyðandi verkjalyf og methótrexat eru gefin innan 24 tíma, því plasmabéttni methótrexats getur hækkað og leitt til aukinnar eiturvefnar.

Þar sem nabúmetón bindst plasmapróteinum í miklum mæli er fræðilegur möguleiki á milliverkunum við önnur efni, sem einnig bindast plasmapróteinum í miklum mæli, t.d. fenýtóín, súlfonýlúrea-lyf og súlfónamíðar sem bindast plasmapróteinum í miklum mæli. Gæta skal varúðar við samhliða meðferð og fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. ofskömmtnar.

Segavarnarlyf og lyf sem hindra samloðun blóðflaga:

Relifex hefur ekki áhrif á lyfjahvörf warfaríns. Þrátt fyrir það ætti að gæta varúðar við samhliða meðferð sjúklinga með Relifex og warfaríni, sem og öðrum segavarnarlyfjum. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. einkenna um ofskömmtnun. Bólguþeyðandi verkjalyf geta aukið verkun segavarnarlyfja eins og warfaríns og annarra segavarnarlyfja (sjá kafla 4.4). Mælt er með reglubundnu eftirliti með þessum sjúklingum. Samhliða meðferð eykur hættu á blæðingu í meltingarvegi (sjá kafla 4.4).

Sértækir serótónín–endurupptökuhemlar (SSRI):

Sértækir serótónín–endurupptökuhemlar og bólguþeyðandi verkjalyf hafa sitt í hverju lagi aukna blæðingarhættu í för með sér, t.d. í meltingarvegi. Þessi hættu eykst við samsettu meðferð. Verkunarhátturinn tengist e.t.v. minnkaðri upptöku serótóníns í blóðflögur (sjá kafla 4.4).

Hjartaglykósíðar:

Bólgueyðandi verkjalyf milliverka með því að auka styrk hjartaglykósíða.

Cýklósporín:

Bólgueyðandi verkjalyf auka hættu á eiturvekun á nýru þegar þau eru notuð með þessu lyfi.

Mifepriston:

Relifex á ekki að nota fyrr en 8-12 dögum eftir mifepriston gjöf, þar sem bólgueyðandi gigtarlyf geta dregið úr áhrifum mifepristons.

Probenecid:

Minnkar umbrot nabúmetóns og minnkar brotthvarf nabúmetóns og umbrotsefna þess.

Kínólón sýklalyf:

Dýrarannsóknir gefa til kynna að bólgueyðandi verkjalyf geti aukið hættuna á krömpum þegar kínólón sýklalyf eru notuð. Aukin hætta getur verið á þróun krampa hjá sjúklingum sem taka saman bólgueyðandi verkjalyf og kínólóna.

Áfengi, bisfosfónöt, oxpentífýllín (pentoxífýllín) og súlfínprázón

Geta aukið aukaverkanir í meltingarvegi og aukið hættu á blæðingum og sáramyndun.

Blóðþrýstingslækkandi lyf og þvagræsilyf:

Bólgueyðandi verkjalyf geta dregið úr verkun þvagræsilyfja og annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja. Samhliða notkun kalíumsparandi lyfja getur valdið hækkaðri kalíumpéttni í sermi og þess vegna þarf að fylgjast reglulega með henni.

Aukin hætta er á bráðri nýrnabilun, sem vanalega er afturkræf, hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingum með vöskvaskort og/eða öldruðum) við samhliða meðferð með ACE-hemlum eða angíótensín-II blokkum og bólgueyðandi verkjalyfjum, þ.m.t. sértækum cýclóoxýgenasa-2- hemlum.

Samsetninguna ætti því að nota með varúð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, einkum öldruðum. Sjúklingar ættu að fá nægan vökva og fylgjast ætti með nýrnastarfsemi eftir upphaf samhliða meðferðar og reglulega meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.4).

Barksterar:

Samhliða meðferð með bólgueyðandi verkjalyfi og barksterum eykur hættuna á sáramyndun eða blæðingum í meltingarvegi (sjá kafla 4.4).

Ekki hafa verið gerðar neinar sértækar rannsóknir á milliverkunum nabúmetóns og framangreindra lyfja. Því er mælt með varúð við samhliða notkun framangreindra lyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki hafa verið gerðar neinar klínískar rannsóknir hjá konum á notkun nabúmetóns á meðgöngu. Hömlun á prostaglandínmyndun getur haft skaðleg áhrif á meðgöngu og/eða þroska fósturvísis/fósturs. Upplýsingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum benda til aukinnar hættu á fósturláti, auk hættu á kvíðarklofi (gastroschisis) og vansköpun á hjarta efir inntöku lyfja sem hamla prostaglandínmyndun snemma á meðgöngu. Raunáhætta á vansköpunum á hjarta eykst úr minna en 1% í u.þ.b. 1,5%. Hættan er talin aukast eftir því sem skammturinn er stærri og meðferðartíminn lengri. Hjá dýrum hefur komið í ljós að gjöf hemla á prostaglandínmyndun hefur í för með sér hærri tíðni taps fyrir og eftir hreiðrun fósturvísis auk fósturvísis-/fósturdauða. Að auki hefur komið fram hærri tíðni annarra vanskapana, m.a. á hjarta og æðum, hjá dýrum sem hafa verið útsett fyrir hemlum á prostaglandínmyndun á tímabili líffæramyndunar.

Frá og með 20. viku meðgöngu getur notkun Relifex valdið legvatnsþurrð sem stafar af skertri nýrnastarfsemi hjá fósturi. Þetta getur komið fram stuttu eftir að meðferð er hafin og gengur venjulega

til baka þegar meðferð er hætt. Auk þess hefur verið tilkynnt um þrengingu á fósturslagrás (ductus arteriosus) eftir meðferð á öðrum þriðjungi meðgöngu, sem yfirleitt gekk til baka eftir að meðferð var hætt.

Á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu á því aðeins að nota Relifex ef brýna nauðsyn ber til. Ef Relifex er notað af konu sem er að reyna að verða þunguð eða sem er á fyrsta eða öðrum þriðjungi meðgöngu á skammtur að vera eins lítill og meðferðartími eins stuttur og unnt er.

Við útsetningu fyrir Relifex í nokkra daga frá og með 20. viku meðgöngu skal íhuga forburðareftirlit með tilliti til legvatnsþurrðar og þrengingar í fósturslagrás. Hætta á meðferð með Relifex ef vart verður við legvatnsþurrð eða þrengingu á fósturslagrás.

Á síðasta þriðjungi meðgöngu geta allir hemlar á prostaglandínmyndun valdið hjá fósturinu:

- Eiturverkun á hjarta og lungu (fósturslagrás (ductus arteriosus) þrengist/lokast of snemma og lungnaháþrýstingur og breytingar á hjarta koma fram).
- Skerðingu á starfsemi nýrna sem getur valdið nýrnabilun og þar með minna legvatni (sjá hér fyrir ofan).

Við lok meðgöngu geta allir hemlar á prostaglandínmyndun valdið hjá móður og fósturi:

- Lengdum blæðingartíma vegna minni samloðunarhæfni blóðflaga, sem getur jafnvel komið fram við mjög litla skammta.
- Hindrun á samdrætti legs sem getur seinkað fæðingu eða valdið því að hún taki lengri tíma.

Af ofangreindum ástæðum er frábending við notkun Relifex á síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Ekki hafa verið gerðar neinar klínískar rannsóknir á notkun nabúmetóns hjá konum með barn á brjósti. Ekki er þekkt hvort Relifex skilst út í brjóstamjólki. Hjá mjólkandi rottum berst 6-MNA í mjólkina. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með lyfinu, þar sem hætta er á alvarlegum aukaverkunum nabúmetóns hjá barni sem er á brjósti.

Frjósemi

Sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun um frjósemi kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint hefur verið frá sundli, ringlun og þreytu við meðferð með nabúmetóni. Ef slík einkenni koma fram á sjúklingurinn hvorki að aka né nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp hér fyrir neðan eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum) þar með taldar einstakar tilkynningar. Mjög algengar, algengar og sjaldgæfar eru almennt ákvarðaðar út frá klínískum rannsóknum. Við mat á tíðni í þessum flokkum hefur ekki verið tekið tillit til algengis í lyfleysu- og samanburðarhópum. Tíðni mjög sjaldgæfra aukaverkana og þeirra sem koma örsjaldan fyrir er almennt ákvörðuð út frá aukaverkanatilkynningum sem tilkynntar hafa verið af sjálfsdáðum.

Samantekt á öryggi lyfsins

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum (severe cutaneous adverse reactions, (SCARs)), þar með talið skinnflagningsbólgu, Stevens-Johnson-heilkenni (SJS), eitrunardreplosi húðþekju (TEN) og

lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), við nabúmetón meðferð (sjá kafla 4.4).

Blóð og eitlar

Kemur örsjaldan fyrir: Blóðflagnafæð

Tíðni ekki þekkt: Blóðleysi (þ.m.t. vanmyndunarblóðleysi og rauðalosblóðleysi)

Ónæmiskerfi

Koma örsjaldan fyrir: Bráðaofnæmi, bráðaofnæmisviðbrögð

Geðræn vandamál

Sjaldgæfar: Ringlun, taugaóstyrkur, kvíði, þunglyndi, svefnleysi

Tíðni ekki þekkt: Ofskynjun

Taugakerfi

Sjaldgæfar: Svefnhöfgi, sundl, höfuðverkur, náladofi

Tíðni ekki þekkt: Heilahimnubólga án sýkingar (sérstaklega hjá sjúklingum með sjálfsónæmissjúkdóma eins og rauða úlfa og blandaðan bandvefssjúkdóm, með einkennum eins og stífur háls, höfuðverkur, ógleði, uppköst, hiti eða skert meðvitund.

Augu

Algengar: Þokusýn

Sjaldgæfar: Sjóntruflanir, augnkvilli

Eyru og vöfundarhús

Algengar: Suð fyrir eyrum, kvilli í eyrum

Æðar

Algengar: Háþrýstingur

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Mæði, lungnasjúkdómur, blóðnasir

Koma örsjaldan fyrir: Millivefslungnabólga

Meltingarfæri

Algengar: Niðurgangur, hægðatregða, meltingartruflanir, magabólga, ógleði, kviðverkir, vindgangur, dulið blóð í hægðum

Sjaldgæfar: Skeifugarnarsár, blæðing í meltingarvegi, magasár, kvillar í meltingarvegi, sortusaur, uppköst, munnbólga, munnþurrkur

Lifur og gall

Sjaldgæfar: Hækkuð gildi lifrarprófa

Koma örsjaldan fyrir: Lifrabílnun, gula vegna gallteppu

Húð og undirhúð

Algengar: Útbrot, kláði

Sjaldgæfar: Ljósnaemi, ofsakláði, aukin svitamyndun

Koma örsjaldan fyrir: Blöðruhúðbólguviðbrögð, þ.m.t. eitrunardreplos húðþekju, Stevens-Johnson-heilkenni, lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum, regnbogaroðasótt, ofnæmisbjúgur, sýndarporfýría, skalli

Stoðkerfi og stoðvefur

Sjaldgæfar: Vöðvakvilli

Nýru og þvagfæri

Sjaldgæfar: Kvillar í þvagfærum

Koma örsjaldan fyrir: Nýrnabilun, nýrungaheilkenni

Æxlunarfæri og brjóst

Koma örsjaldan fyrir: Asatíðir

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Bjúgur

Sjaldgæfar: Þróttleysi, þreyta

Meltingarfæri: Algengustu aukaverkanirnar eru í meltingarfærum, svo sem niðurgangur (14%), meltingartruflanir (13%) og kviðverkir (12%). Magasár, rof eða blæðing í meltingarvegi, stundum banvæn, getur komið fyrir, einkum hjá öldruðum (sjá kafla 4.4). Greint hefur verið frá ógleði, uppköstum, niðurgangi, vindgangi, hægðatregðu, meltingartruflunum, kviðverkjum, sortusaur, blóðuppköstum, munnbólgu með sárum, versnun ristilbólgu og Crohns-sjúkdóms eftir gjöf lyfsins (sjá kafla 4.4). Sjaldnar hefur verið greint frá magabólgu.

Greint hefur verið frá bjúg, háþrýstingi og hjartabilun í tengslum við meðferð með bólgueyðandi verkjalyfjum.

Klínískar rannsóknir og upplýsingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum gefa til kynna að notkun ákveðinna bólgueyðandi verkjalyfja (sérstaklega í stórum skömmtum og við langvarandi meðferð) geti haft í för með sér aukna hættu á segamyndun í slagæðum (t.d. hjartadrep, heilaslagi og dauða, sjá kafla 4.4).

Í mjög sjaldgæfun tilvikum hafa komið fram alvarlegar sýkingar í húð og mjúkvef í tengslum við hlaupabólu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Eiturverkun: Takmörkuð reynsla er af ofskömmtun. Vægar eiturverkanir komu fram hjá fullorðnum einstaklingi sem tók 15 g.

Einkenni: Ógleði, uppköst, uppmagálsverkir, blæðingar frá meltingarvegi, mjög sjaldan niðurgangur, áttavilla, æsingur, dá, svefndrungi, sundl og stundum krampakast. Þegar um verulega eitrun er að ræða er bráð nýrnabilun og lifrarskemmd hugsanleg (sbr. kaflann um aukaverkanir hér að ofan).

Meðferð: Sérþækt mótefni er ekki til og ekki er hægt að fjarlægja 6-MNA, virkt umbrotsefni nabúmetóns, með skilun. Ráðlögð meðferð: Magatæming og síðan lyfjakol í kjölfarið. Sýrubindandi lyf eftir þörfum. Viðeigandi meðferð eftir einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur bólgueyðandi lyf og gigtarlyf, ATC-flokkur: M01AX01.

Virka innihaldsefni Relifex inniheldur er 4-(6'-metoxý-2'-naftýl)bútan-2-ón sem hefur samheitið nabúmetón.

Nabúmetón er bólgueyðandi lyf, sem ekki er sýra og ekki steri, með bólgueyðandi, verkjastillandi og hitalækkandi verkun. Bólgueyðandi verkunin er talin byggjast á eiginleikum sem hamlar prostaglandínmyndun. Nabúmetón hefur lítil áhrif á samloðun blóðflaga af völdum kollagens og engin áhrif á blæðingartíma. Samanborið við önnur bólgueyðandi verkjalyf hefur tíðni tilkynninga um sár í meltingarvegi (peptic ulcer), blæðingar eða rof í meltingarvegi verið lægri.

Nabúmetón er forlyf virka umbrotsefnisins 6-metoxý-2-naftýlediksýru (6-MNA). Verkun Relifex er vegna umbrotsefnisins 6-MNA.

5.2 Lyfjahvörf

Nabúmetón frásogast svo til algjörlega (>80%) frá meltingarveginum, en umbrot við fyrstu umferð um lifur eru umfangsmikil og ekkert óumbrotið nabúmetón finnst í plasma. Við inntöku samtímis neyslu matar eða mjólkur eykst frásogshraði. Heildarmagn virka umbrotsefnisins í plasma er þó óbreytt. *In-vivo*-rannsóknir benda til þess að 6-MNA fari ekki í garna-lifrarhringrás (enterohepatic circulation). Eftir gjöf Relifex er aðgengi 6-MNA um 35% (23-52%). Eftir hvern gefinn skammt næst hámarksplasmaþétti 6-MNA eftir um 3 (1-12) klst. 6-MNA er mikið bundið plasmapróteinum (>99%). Óbundni hlutinn fer eftir heildarþétti 6-MNA og er í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 1-2 g. Óbundni hlutinn er 0,2-0,3% þétti við gjöf 1 g á dag og um 0,6-0,8% við gjöf 2 g á dag. Vegna mikillar próteinbindingar er ekki hægt að fjarlægja 6-MNA með skilun. Eftir gjöf í æð hefur dreifingarrúmmál mælt 7,5 (6,8-8,4) l og úthreinsun 4,4 (1,9-6,9) ml/mín. Helmingurartími við jafnvægi eftir inntöku staks 1 g skammts er 22,5±3,7 klst. Nabúmetón umbrotar í 6-MNA sem síðan verður fyrir vatnsrofi og samtengingu áður en það skilst út í þvagi. Hvorki nabúmetón né 6-MNA finnst í þvagi.

Aldraðir

Hjá öldruðum er plasmaþétti yfirleitt hærri og helmingunartíminn lengri (29,8±8,1 klst.) en hjá yngri heilbrigðum einstaklingum, en mismunandi millibil skarast að stórum hluta.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) jókst meðalgildi helmingunartíma 6-MNA í um 40 klst. og plasmaþétti var um 30% hærri en hjá öðrum sjúklingum. Hjá sjúklingum sem gengust undir skilunarmeðferð var plasmaþétti virka umbrotsefnisins við jafnvægi sambærileg við þau gildi sem komu fram hjá heilbrigðum einstaklingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar forklínískar upplýsingar liggja fyrir sem skipta máli aðrar en þær sem þegar hefur verið greint frá í þessari samantekt á eiginleikum lyfsins.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflur 500 mg
Natríumsterkjuglýkollat
Natríumlárlsúlfat
Hýprómellósi
Örkristallaður sellulósi
Sakkarínnatríum
Makrógól
Títantvíoxíð (E171)
Karamellubragðefni

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Töflur 500 mg:
Þynnupakkning (PVC/ál): 20, 30 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viartis ApS
Borupvang 1
2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Filmuhúðaðar töflur 500 mg: 930008

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Filmuhúðaðar töflur 500 mg:

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. apríl 1995.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. febrúar 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

18. janúar 2023.