

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Relif 1000 mg comprimidos dispersables

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido dispersable contiene 1000 mg de nabumetona.

Excipientes con efecto conocido

24 mg de maltodextrina de maíz (que contiene glucosa).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Excipiente(s) con efecto conocido

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido dispersable, para uso oral.

Comprimidos dispersables de color blanco a blanquecino, circulares, planos, biselados con una línea de rotura en un lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Nabumetona está indicada en adultos para 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

Posología

El tratamiento debe iniciarse con la dosis efectiva más baja prevista, para poder ajustarla después en función de la respuesta terapéutica y de los posibles efectos adversos. Éstos pueden minimizarse utilizando la dosis efectiva más baja durante la menor duración necesaria para controlar los síntomas (ver sección 4.4). En el tratamiento a largo plazo se debe procurar una dosis de mantenimiento baja.

Adultos

La dosis habitual es de 1000 mg al día, administrado por vía oral, en una única toma, con o sin alimentos. La dosis puede aumentarse hasta 1500 mg o 2000 mg por día como dosis única o en dosis fraccionada.

Población pediátrica

No hay datos clínicos para recomendar el uso de nabumetona en niños ni en adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada presentan tasas más elevadas de reacciones adversas relacionadas con los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), en particular hemorragias y perforaciones gastrointestinales (GI) que pueden ser mortales. Se aconseja iniciar el tratamiento con 500 mg al día, lo que, en la mayoría de los casos, proporciona un alivio suficiente; evitar exceder las dosis de 1 g/día (ver sección 4.4).

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).

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

La nabumetona está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la nabumetona, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Que han experimentado asma, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico u otros AINEs. En dichos pacientes se han notificado reacciones graves a los AINEs de tipo anafiláctico, raramente mortales.
- Insuficiencia hepática grave.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionadas con tratamientos anteriores con AINEs.
- Úlcera péptica/hemorragia activa o recidivante (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados).
- Tercer trimestre de gestación y durante la lactancia.

Insuficiencia cardíaca grave, y en pacientes con problema cerebrovascular actual u otra hemorragia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe evitar el uso concomitante de nabumetona con AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Personas de edad avanzada:

Las personas de edad avanzada tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas debidas a los AINEs, especialmente hemorragia gastrointestinal y perforación que puede ser mortal (ver sección 4.2).

Hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones:

Con todos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas previos de alerta o antecedentes previos de acontecimientos gastrointestinales graves.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan mayores dosis de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en las personas de edad avanzada. 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 enfermedad péptica gastrointestinal, y en especial a las personas de edad avanzada, que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente que indique úlcera (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 corticoesteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, AINEs, ISRS o los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico y clopidogrel (ver sección 4.5).

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

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) pues podrían exacerbar dicha patología (ver sección 4.8).

En una revisión de datos pre- y post- comercialización procedente de los ensayos clínicos con nabumetona, la frecuencia acumulada media de perforaciones gastrointestinales, úlceras o sangrado en pacientes tratados de 3 a 6 meses, 1 año y 2 años fueron respectivamente 0,3%, 0,5% y 0,8%. Aunque esos datos parezcan bajos, se debe alertar al médico de que esas reacciones adversas pueden ocurrir incluso en ausencia de enfermedad péptica previa.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Se debe realizar un seguimiento adecuado en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINEs.

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 tromboticos arteriales (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para excluir dicho riesgo en el caso de nabumetona.

En consecuencia, los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con nabumetona 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).

Reacciones cutáneas:

Se han descrito reacciones cutáneas graves, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), y necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, con una frecuencia muy rara, en asociación con la utilización de AINEs, incluido nabumetona (ver sección 4.8).

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, nabumetona se debe retirar de manera inmediata y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda).

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 los dos primeros meses de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de nabumetona ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o DRESS con el uso de nabumetona, el tratamiento con nabumetona no se debe reanudar en ningún momento.

Alteraciones en la fertilidad de la mujer:

El uso de nabumetona puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando quedarse embarazadas. En mujeres que tienen dificultad para la concepción o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

Otros:

Los AINEs pueden enmascarar los signos o síntomas de una infección (fiebre, dolor e inflamación). Se han notificado casos de visión borrosa o reducción de la actividad visual con el uso de AINEs, incluyendo nabumetona. Los pacientes que experimenten alguno de estos síntomas deben realizarse un examen oftalmológico.

Se debe prestar especial atención cuando se administre nabumetona a pacientes con:

- Historial de asma inducido por ácido acético salicílico u otros AINEs, urticaria y otras reacciones de tipo alérgico. Se han notificado reacciones asmáticas mortales en estos pacientes tratados con otros AINEs, por lo que la primera dosis de nabumetona debe ser clínicamente vigilada.
- LES y enfermedad mixta del tejido conectivo: en paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo puede haber un aumento del riesgo de meningitis séptica (ver sección 4.8).
- Insuficiencia hepática grave: al igual que con otros AINEs, se han notificado anomalías en la función hepática, y en casos excepcionales ictericia y fallo hepático (que en algunos casos pueden ocasionar la muerte). 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.
- Insuficiencia renal grave: (aclaramiento de creatinina <30 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 interrumpirse la terapia. En insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 – 49 ml/min) hay un aumento del 50% de 6-MNA (un metabolito activo de nabumetona) no unido a proteínas plasmáticas, por lo que es necesario reducir la dosis (ver sección 4.5).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene glucosa (en maltodextrina de maíz). Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacción con los medicamentos abajo mencionados. Por tanto, se recomienda precaución en la administración conjunta de nabumetona con alguno de estos fármacos.

Corticoides: aumentan el riesgo de úlcera o sangrados gastrointestinales (ver sección 4.4.).

Anticoagulantes: Los AINEs pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, tales como la warfarina y otros anticoagulantes (ver sección 4.4). Su administración conjunta con nabumetona debe realizarse con precaución y seguimiento de los signos de sobredosificación.

Los antiagregantes plaquetarios y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs): aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).

No se recomienda el uso de más de un AINE.

De forma general, los AINE interactúan con los siguientes medicamentos, incrementando sus concentraciones:

- Glucósidos cardíacos.
- Metotrexato.
- Litio.

Puede desarrollarse hiperpotasemia, especialmente con la administración concomitante de diuréticos ahorradores de potasio.

Los diuréticos y otros medicamentos antihipertensivos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) pueden presentar una disminución de su efecto como resultado de la administración concomitante con AINEs; en algunas personas (como personas de edad avanzada o pacientes deshidratados) esto puede agravar el deterioro de la función renal y conducir finalmente a una insuficiencia renal aguda (IRA). Como consecuencia es necesaria una hidratación y seguimiento exhaustivo de estos pacientes.

La administración concomitante de nabumetona con otros fármacos de unión fuerte a proteínas plasmáticas como sulfonamidas, sulfonilureas o hidantoínas se debería llevar a cabo con precaución y especial seguimiento de los signos de sobredosificación.

Ciclosporina: los AINEs incrementan el riesgo de nefrotoxicidad de este medicamento.

Mifepristona: no se debe utilizar nabumetona en los 8-12 días siguientes a la administración de mifepristona, puesto que los AINEs pueden disminuir el efecto de mifepristona.

Probenecid: reduce el metabolismo de nabumetona y la eliminación de nabumetona y sus metabolitos.

Antibióticos con estructura quinolona: los estudios realizados en animales indican que los AINEs aumentan el riesgo de convulsiones asociados al uso de antibióticos con estructura quinolona. Los pacientes que estén en tratamiento con nabumetona y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de sufrir convulsiones.

Alcohol, bifosfonatos, oxpentifilina (pentoxifilina) y sulfinpirazona: pueden potenciar los efectos adversos gastrointestinales y el riesgo de hemorragia o úlceras.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado ensayos clínicos sobre el uso de nabumetona en mujeres embarazadas.

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. En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas se ha demostrado que conlleva a un incremento de la pérdida de pre y post-implantación y la letalidad embrionofetal. Además, se ha visto un aumento de la incidencia de varios tipos de malformaciones, incluyendo malformaciones cardiovasculares, en animales a los que se les ha suministrado un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico.

A partir de la semana 20 de embarazo, el uso de nabumetona puede causar oligohidramnios como consecuencia de la disfunción renal del feto. Esto puede ocurrir poco después de iniciar el tratamiento y suele ser reversible al suspenderlo. Además, se han notificado casos de constricción del ductus arteriosus tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre de la gestación, nabumetona no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza nabumetona 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. Se debe considerar el control prenatal para detectar oligohidramnios y constricción del ductus arteriosus después de la exposición a nabumetona durante varios días a partir de la semana 20 de gestación. Se debe interrumpir la administración de nabumetona si se detecta oligohidramnios o constricción del ductus arteriosus.

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

- Toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar).
- Disfunción renal (ver más arriba).

La madre y el neonato al final de la gestación pueden sufrir:

- 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, nabumetona está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 5.3).

Lactancia

No hay experiencia en ensayos clínicos sobre el uso de nabumetona durante la lactancia. Se desconoce si nabumetona se excreta en leche materna; sin embargo, su metabolito 6-MNA es excretado en leche en ratas lactantes. Debido al posible riesgo de reacciones adversas graves en el lactante, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con nabumetona tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Ver sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales de empleo, alteraciones en la fertilidad de la mujer.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Existe un riesgo de que aparezcan mareos y confusión tras la administración de nabumetona. En tales casos, el paciente no debe conducir o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) o reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en asociación con el tratamiento con nabumetona (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas se listan abajo por Clasificación por órganos de sistemas y frecuencia

La frecuencia se define como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$)

Muy raras ($\leq 1/10.000$), incluyendo notificaciones aisladas.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Las reacciones adversas muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes fueron determinadas generalmente a partir de los datos obtenidos en los ensayos clínicos. La incidencia en los grupos de control y placebo no se ha tenido en cuenta en la estimación de estas frecuencias. Las reacciones adversas raras y muy raras se determinaron a partir de notificaciones espontáneas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: Anemia (incluida anemia aplásica y anemia hemolítica).

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Anafilaxia, reacciones anafilactoides.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Confusión, nerviosismo, insomnio.

Frecuencia no conocida: Alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Somnolencia, mareos, cefalea, parestesia.

Frecuencia no conocida: Meningitis aséptica (especialmente en pacientes con trastornos autoinmunes como lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo, con síntomas como rigidez de nuca, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación (Ver sección 4.4)).

Trastornos oculares.

Poco frecuentes: visión anormal, alteraciones oculares.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: zumbido de oídos, trastornos del oído.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Aumento de la presión sanguínea.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, alteraciones respiratorias, epistaxis.

Muy raras: Neumonitis intersticial.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, estreñimiento, dispepsia, gastritis, náuseas, dolor abdominal, flatulencia.
Poco frecuentes: úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica, alteraciones gastrointestinales, melena, vómitos, estomatitis, sequedad de boca.

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 personas de edad avanzada (ver sección 4.4). También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4). Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Ictericia y fallo hepático.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Rash, prurito.

Poco frecuentes: Fotosensibilidad, urticaria, sudoración.

Muy raras: Reacciones ampollosas incluyendo el síndrome de Stevens Johnson, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos y la necrólisis epidérmica tóxica, pseudoporfiria, eritema multiforme, angioedema, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: miopatía.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Alteraciones de las vías urinarias.

Muy raras: Síndrome nefrótico, fallo renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: Menorragia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: edema.

Poco frecuentes: astenia, fatiga.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Test de funciones del hígado elevadas.

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

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINEs (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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

No hay información relativa a la sobredosis con nabumetona.

Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, dolor epigástrico, hemorragia gastrointestinal, raramente diarrea, desorientación, excitación, coma, somnolencia, mareos y en ocasiones convulsiones. En caso de envenenamiento grave se puede producir fallo renal agudo y daño hepático.

Tratamiento

No existe un antídoto específico y el metabolito activo 6-MNA no es dializable.

Se recomienda el lavado gástrico seguido de la administración de carbón activo y una adecuada terapia de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, código ATC:M01AX01.

Nabumetona es un profármaco antiinflamatorio no esteroideo, no-acídico, 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 (tmáx) 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 tmáx y de la propia concentración alcanzada con nabumetona 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.

Pacientes de edad avanzada: 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 FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Croscarmelosa sódica
Povidona
Laurilsulfato de sodio
Esencia de menta
Esencia de vainilla (contiene maltodextrina procedente de maíz)
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina

Sacarina sódica

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase tipo blíster de 20 comprimidos dispersables.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los comprimidos deben dispersarse completamente en un poco de agua antes de su administración.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meda Pharma SL
C/General Aranzaz, 86
28027 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59395

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

Autorización: Junio 1993

Última renovación: Junio 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2023