

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Relifex 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Relifex 1 g kalvopäällysteiset tabletit

Relifex 1 g liukenevat tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mg tai 1 g nabumetonia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Relifex 500 mg kalvopäällysteinen tabletti: Valkoinen, pitkänomainen tabletti.

Relifex 1 g kalvopäällysteinen tabletti: Valkoinen, pitkänomainen, jakourteellinen tabletti.

Relifex 1 g liukeneva tabletti: Valkoinen, pyöreä, tasainen tabletti, jossa jakourre, piparmintun/vaniljanmakuinen.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Reumaattiset sairaudet kuten nivelreuma, nivelrikko
- Posttraumaattiset kipu- ja tulehdustilat
- Urheiluvammat

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.4). Pitkäaikaishoidossa on käytettävä pientä ylläpitoannosta.

Tavallinen annos on 1 g/vrk kerta-annoksena ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Annosta voidaan lisätä enimmillään 1,5–2 g:aan päivässä, joko kerta-annoksena tai useampaan annokseen jaettuna.

##### *Iäkkäät potilaat*

Hoito aloitetaan annoksella 500 mg/vrk, joka useimmissa tapauksissa antaa riittävän tehon. Suurempaa kuin 1g/vrk annosta ei suositella iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4).

##### *Pediatriset potilaat*

Tietoja ei ole saatavilla.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Lievässä ja keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa on hoito aloitettava pienimmällä tehokkaalla

annoksella, jota säädetään seuraamalla terapeutista tehoa ja haittavaikutuksia. Potilaat, joille kehittyi hoidon aikana maksan toimintahäiriöön viittaavia merkkejä ja/tai oireita tai joiden maksan toimintakoearvot nousevat, on tutkittava vakavien maksareaktioiden varalta. Jos tällaisia vakavia reaktioita ilmenee, Relifex-hoito on lopetettava. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa valmiste on vasta-aiheinen.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen pienentäminen ei yleensä ole tarpeen potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta. Keski vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) plasman vapaan 6-MNA:n pitoisuus kasvaa 50 % ja annostuksen pienentämistä täytyy harkita (ks. kohta 4.4). Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa valmiste on vasta-aiheinen.

#### Antotapa

Liukeneva tabletti liuotetaan veteen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Akuutti maha-/pohjukaisuolihaava tai siihen liittyvä verenvuoto tai aiemmin sairastetut uusiutuvat episodit (ainakin kaksi varmistettua erillistä episodia).
- Aiemmin sairastettu ruuansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio, joka on liittynyt tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttöön.
- Ristiallergian vuoksi Relifex-valmistetta ei saa antaa potilaille, joille asetyylisalisyylihappo tai muu tulehduskipulääke on aiheuttanut astman oireita, allergista nuhaa tai urtikariaa.
- Maksakirroosi, vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea sydämen vajaatoiminta.
- Viimeinen raskauskolmannes ja imetys (ks. kohta 4.6).
- Aivoverenvuoto tai muu verenvuoto.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Nabumetonia ei saa käyttää yhdessä muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa mukaan lukien COX-2-spesifiset tulehduskipulääkkeet eli koksibit.

Lääkkeen haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta ja lyhyimmän mahdollisen ajan oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 sekä alempana ruuansulatuskanavaan ja verenkiertoelimistöön liittyvät varoitukset).

#### **Iäkkäät potilaat**

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille; erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.2).

#### **Ruuansulatuskanavan verenvuodot, haavaumat ja perforaatiot**

Kaikilla tulehduskipulääkkeillä on todettu haittavaikutuksena ruuansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat olla hengenvaarallisia riippumatta hoidon kestosta, ennakoivista oireista tai aiemmista vaikeista ruuansulatuskanavan haittavaikutuksista.

Ruuansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski kasvaa tulehduskipulääkeannoksen suurentuessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavan haavauma etenkin, mikäli siihen on liittynyt verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näille

potilaille hoito on aloitettava pienimmällä saatavissa olevalla lääkeannoksella. Lisäksi suojaavien lääkkeiden, kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien yhtäaikaista käyttöä täytyy harkita. Samoin myös potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi lisätä ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittoja (ks. alla ja kohta 4.5).

Jos potilaalla on ollut aiemmin ruuansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, tulee häntä neuvota ilmoittamaan kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruuansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin, jos niitä ilmenee jo hoidon alussa.

Potilaita on varoitettava muiden lääkkeiden samanaikaisesta käytöstä. Erityisesti sellaisten, jotka voivat lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten kortikosteroideista, antikoagulanteista (kuten varfariinista), tulehduskipulääkkeistä (NSAID), selektiivisistä serotoniinin takaisinoton estäjistä tai verihutaleiden aggregaatiota estävistä lääkeaineista (kuten asetyylisalisyylihapposta ja klopidoogreelistä) (ks. kohta 4.5).

Jos potilas saa ruuansulatuskanavan haavauman tai verenvuotoa, täytyy Relifex-valmisteen käyttö lopettaa heti.

Tulehduskipulääkkeitä on annettava varoen potilaille, joilla on jokin ruuansulatuskanavan sairaus, kuten haavainen paksusuolen tulehdus tai Crohnin tauti, sillä sairauden oireet voivat pahentua (ks. kohta 4.8).

Ennen ja jälkeen myyntiluvan myöntämisen saatujen kliinisten tutkimustulosten perusteella keskikumulatiivinen ruuansulatuskanavan perforaation, haavaumien tai vuotojen määrä potilailla, joita oli hoidettu 3–6 kuukauden ajan / 1 vuosi / 2 vuotta, olivat 0,3%, 0,5% ja 0,8%. Vaikka nämä lukemat vaikuttavat pieniltä, lääkärin on huomioitava, että nämä haittavaikutukset saattavat ilmaantua ilman edeltävää ulkustautia.

### **Vaikutukset sydämeen, verenkiertoelimistöön ja aivojenkiertoon**

Koska tulehduskipulääkkeiden käyttöön tiedetään liittyvän turvotuksia ja nesteen kertymistä elimistöön, on verenpainetauti ja/tai lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita seurattava Relifex-hoidon aikana.

Kliinisten tutkimusten ja epidemiologisen tiedon perusteella joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suuria annoksia käytettäessä ja pitkäaikaisessa hoidossa) voi liittyä hieman kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Tämä koskee myös nabumetonia.

Nabumetonia saa määrätä vain tarkoin harkiten potilaille, jotka sairastavat hoitamattomia tai vaikeahoitoista verenpainetauti, sydämen vajaatoimintaa, diagnosoitua iskeemistä sydänsairautta, ääreisverenkierron tai aivoverenkierron häiriöitä. Pitkäkestoisen lääkityksen määräämistä on harkittava tarkkaan sellaisille potilaille, joilla on kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, kuten verenpainetauti, hyperlipidemia, diabetes tai tupakointi.

### **Vakavat ihohaittavaikutukset**

Vakavia ihoreaktioita, myös kesivää ihotulehdusta, Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) sekä lääkkeeseen liittyviä yleisoireisia eosinofiilisiä reaktioita (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia, on ilmoitettu harvoin tulehduskipulääkityksen yhteydessä, mukaan lukien nabumetoni (ks. kohta 4.8).

Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava oireista ja ihoreaktioista on seurattava tarkasti. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, nabumetonin käyttö on lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (tarpeen mukaan).

Potilailla näiden reaktioiden riski on suurimmillaan hoidon alkuvaiheessa; useimmissa tapauksissa reaktio

ilmaantuu hoidon kahden ensimmäisen kuukauden aikana. Nabumetonin käyttö on lopetettava heti, kun ihottumaa, limakalvomuutoksia tai muita yliherkkyyden merkkejä ilmaantuu ensimmäisen kerran.

Jos potilaalla on vakava ihoon kohdistuva reaktio, kuten nabumetonin käytöstä johtuva Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi tai lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio, nabumetonihoidoa ei saa aloittaa kyseisellä potilaalla uudelleen missään vaiheessa.

### **Naisten heidelmällisyyden heikkeneminen**

Katso kohta 4.6.

### **Muuta**

Tulehduskipulääkkeet voivat peittää infektion oireita (kuume, kipu ja turvotus).

Tulehduskipulääkkeiden, myös nabumetonin, käytön yhteydessä on esiintynyt näön sumentumista tai heikentymistä. Potilaat, joilla on näitä oireita, on ohjattava silmälääkärille.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **Seuraavissa tapauksissa on noudatettava varovaisuutta:**

- Jos potilas on aiemmin saanut astmaa, urtikariaa tai muita allergisia oireita asetyylisalisyylihapon tai muiden NSAID:n käytön yhteydessä, täytyy ensimmäinen nabumetoniannos antaa valvotuissa olosuhteissa, koska näillä potilailla on esiintynyt kuolemaan johtavia astmakohtauksia (ks. kohta 4.3).
- Potilailla, joilla on SLE ja MCTD, voi olla kasvanut riski saada aseptinen meningiitti (ks. kohta 4.8).
- Maksan vajaatoiminta: Tulehduskipulääkkeet, myös nabumetoni, voi aiheuttaa maksantoimintakokeiden epänormaaleja tuloksia, harvinaisena haittavaikutuksena keltaisuutta ja maksantoiminnan pättämistä (joissain tapauksissa kuolemaan johtava). Potilaat, joille kehittyy hoidon aikana maksan toimintahäiriöön viittaavia merkkejä ja/tai oireita tai joiden maksan toimintakoearvot nousevat, on tutkittava vakavien maksareaktioiden varalta. Jos tällaisia vakavia reaktioita ilmenee, täytyy Relifex-hoito lopettaa.
- Munuaisten vajaatoiminta: (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min). Verikoe pitää tehdä ennen lääkkeen aloitusta ja muutaman viikon kuluttua käytön aloituksesta. Kokeita tehdään sen jälkeen tarpeen mukaan. Jos munuaisten toiminta heikkenee, pitää Relifex-hoidon lopettamista harkita. Keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma 30–49 ml/min) plasman vapaan 6-MNA:n pitoisuus kasvaa 50 % ja annoksen pienentämistä täytyy harkita (ks. kohta 4.5).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia Relifex-valmisteen ja alla mainittujen lääkeaineiden kanssa ei ole tehty. Siksi varovaisuutta suositellaan yhtäaikaisen käytön aikana.

### *Kortikosteroidit*

Samanaikainen käyttö lisää ruuansulatuskanavan haavaumien tai verenvuotojen riskiä (ks. kohta 4.4).

### *Antikoagulantit*

Tulehduskipulääkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin vaikutusta (ks. kohta 4.4). Siksi täytyy olla varovainen, kun nabumetonia käytetään yhdessä antikoagulanttien kanssa. Annostelun täytyy tapahtua varovasti ja INR-arvoa tulee monitoroida. Tällaisten potilaiden tilaa täytyy seurata

säännöllisesti.

*Verihiutaleiden aggregaatiota estävät lääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)*  
Yhteiskäyttö lisää ruuansulatuskanavan verenvuotojen riski (ks. kohta 4.4).

#### *Muut tulehduskipulääkkeet*

Useamman kuin yhden tulehduskipulääkkeen käyttöä kerrallaan ei suositella.

Seuraavat yleisesti saatavilla olevat lääkkeet eivät vaikuta nabumetonin metaboliaan ja biologiseen hyötyosuuteen: parasetamoli, simetidiini, alumiinihydroksidiantasidit.

Tulehduskipulääkkeillä ja seuraavilla lääkeaineryhmillä on yhteisvaikutuksia: sydänglykosidit (digoksiini), metotreksaatti, litium (näiden pitoisuudet kasvavat).

Samanaikaista tiklopidiini- ja metotreksaattihoitoa (suuriannoksista hoitoa) on vältettävä.

#### *Tiklopidiini*

Tulehduskipulääkkeitä ei pidä käyttää samanaikaisesti tiklopidiinin kanssa trombosyytteihin kohdistuvan additiivisen estovaikutuksen takia.

#### *Metotreksaatti (suuriannoksinen hoito)*

Tulehduskipulääkkeet estävät metotreksaatin tubulaarista erittymistä. Siksi tulehduskipulääkkeitä ei koskaan pidä määrätä potilaille, jotka saavat suuriannoksista metotreksaattihoitoa.

#### *Metotreksaatti (pieniannoksinen hoito)*

Tulehduskipulääkkeiden ja metotreksaatin väliset mahdolliset yhteisvaikutukset on otettava huomioon myös pieniannoksinen metotreksaattihoidon yhteydessä ja erityisesti silloin, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Munuaistoimintaa on seurattava, jos yhdistelmähoito on tarpeen. Varovaisuutta on noudatettava jos potilas saa 24 tunnin sisällä sekä tulehduskipulääkettä että metotreksaattia, koska plasman metotreksaattipitoisuus saattaa suurentua ja toksisuus lisääntyä.

#### *Litium*

Tulehduskipulääkkeet hidastavat litiumin munuaispuhdistumaa, jolloin seerumin litiumpitoisuus nousee. Yhteiskäyttöä on vältettävä, ellei seerumin litiumpitoisuuksia voida seurata säännöllisesti ja annosta tarvittaessa muuttaa.

#### *Diureetit ja muut verenpainelääkkeet, kuten ACE-estäjät ja angiotensiinireseptorin salpaajat*

Kaliumia säästävän diureetin ja nabumetonin yhteiskäytössä voi kehittyä hyperkalemia.

Tulehduskipulääkkeiden käyttö diureettien, ACE:n estäjien tai angiotensiinireseptorin salpaajien kanssa saattaa heikentää näiden vaikutusta, aiheuttaen joillekin henkilöille (kuten iäkkäille tai nestehukasta kärsiville potilaille) munuaisten toiminnan heikentymistä tai akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Siksi näiden potilaiden riittävä nesteytys ja seuranta ovat tärkeitä.

#### *Takrolimuusi*

Tulehduskipulääkkeiden ja takrolimuusin samanaikaisen käyttö voi suurentaa munuaistoksisuuden riskiä, koska prostasykliinin synteesi munuaisissa vähenee. Yhteiskäytön aikana munuaistoimintaa on seurattava huolellisesti.

#### *Siklosporiini*

Lisääntynyt munuaistoksisuus yhteiskäytössä.

#### *Mifepristoni*

Tulehduskipulääkkeitä ei tule käyttää 8–12 päivään mifepristonin annostelusta, koska mifepristonin vaikutus voi heiketä.

#### *Probenesidi*

Nabumetonin metabolia ja eliminaatio voi vähentyä.

#### *Kinoloniaantibiootit*

Kouristusriski voi lisääntyä.

#### *Tsidovudiini*

Lisääntynyt hematologinen toksisuus. Lisääntynyt hemartroosi ja hematoomariski HIV-positiivisilla hemofiliapotilailla.

#### *Muut lääkkeet*

Nabumetonin sitoutuminen plasman proteiineihin on voimakasta ja siksi on olemassa teoreettinen yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden voimakkaasti plasman proteiineihin sitoutuvien lääkkeiden kanssa (esim. hydantoini, sulfonyyliureat tai sulfonamidit). Yhteiskäytön aikana annostelun täytyy tapahtua varovasti ja mahdollisia yliannostusoireita täytyy seurata tarkasti.

Bisfosfonaatit, pentoksifylliini ja sulfinpyratsoni voivat lisätä haittavaikutuksia ruuansulatuskanavassa sekä lisätä verenvuodon tai mahahaavan riskiä.

#### *Alkoholi*

Alkoholi voi lisätä haittavaikutuksia ruuansulatuskanavassa sekä lisätä verenvuodon tai mahahaavan riskiä.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### *Hedelmällisyys*

Nabumetonin käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella raskautta suunnitteleville naisille. Nabumetonihoidon lopettamista on harkittava, jos naisella on vaikeuksia tulla raskaaksi tai hän on lapsettomuustutkimuksissa.

### *Raskaus*

Raskauden aikaisia kliinisiä kokeita ei ole tehty ihmisillä.

Prostaglandiinisynteesin esto voi vaikuttaa haitallisesti raskauteen tai alkion ja sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten perusteella prostaglandiinisynteesin estäjän käyttö raskauden alkuvaiheessa viittaa suurentuneeseen keskenmenon, sydämen epämuodostumien ja vatsahalkion riskiin. Absoluuttinen sydämen epämuodostumien riski nousi alle prosentista jopa noin 1,5 prosenttiin. Riskin arvioidaan suurenevan annoksen ja hoidon keston mukaan.

Eläimillä prostaglandiinisynteesin estäjän on osoitettu johtavan lisääntyneisiin munasolun kiinnittymisen jälkeisiin ja sitä edeltäviin menetyksiin sekä alkion ja sikiön kuolleisuuteen. Lisäksi eri epämuodostumien – myös kardiovaskulaaristen – lisääntyneestä ilmaantuvuudesta on raportoitu, kun eläimille annettiin prostaglandiinisynteesin estäjää organogeneesin aikana.

Nabumetonia ei saa käyttää raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, ellei se ole välttämätöntä. Jos raskaaksi tulemistä suunnitteleva nainen käyttää nabumetonia, tai sitä käytetään ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen aikana, annoksen pitää olla pienin ja hoidon keston lyhin mahdollinen.

Kolmannen raskauskolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat altistaa sikiön

- kardiopulmonaaliselle toksisuudelle (valtimotiehyen ennenaikainen sulkeutuminen ja pulmonaalihypertensio);
- munuaisten toimintahäiriölle, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden määrän vähenemiseen;

äidin ja vastasyntyneen raskauden lopussa

- mahdollisesti verenvuodon pitkittymiselle, verihituleiden tarttumisen vähenemiselle, joka voi ilmetä jo hyvin pienillä annoksilla
- synnytyksen pitkittymiselle tai viivästykselle johtuen kohdun supistusten estymisestä.

Nabumetonia ei saa käyttää raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

### *Imetys*

Imetyksen aikaisia kliinisiä kokeita ei ole tehty. Ei tiedetä, erittykö nabumetoni rintamaitoon. Tiedetään kuitenkin, että 6-MNA erittyy imettävien rottien maitoon. Koska on olemassa riski, että nabumetoni aiheuttaa vakavan haittavaikutuksen imevälle, on harkittava joko nabumetoniin käytön tai imetyksen lopettamista.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Nabumetonihoitoon yhteydessä voi esiintyä haittavaikutuksena huimausta, sekavuutta ja väsymystä. Jos näitä oireita ilmenee, se on otettava huomioon suurta tarkkaavaisuutta vaativissa tilanteissa, kuten autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Nabumetonihoitoon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien kesivää ihotulehdusta (eksfoliatiiivinen dermatiitti), Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkkeeseen liittyviä yleisoireisia eosinofiilisiä reaktioita (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan järjestyksessä yleisyytensä perusteella. Esiintyvyydet on ilmoitettu seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) sisältäen myös yksittäiset tapaukset, ja Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

### Veri ja imukudos:

Hyvin harvinainen:

trombosytopenia

Tuntematon:

neutropenia, agranulosytoosi, leukopenia, anemia (mukaan lukien aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia)

### Immuunijärjestelmä:

Hyvin harvinainen:

anafylaktinen reaktio, anafylaksia

### Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinainen:

sekavuus, hermostuneisuus, unettomuus

Tuntematon:

hallusinaatit

### Hermosto:

Melko harvinainen:

ahdistus, uneliaisuus, huimaus, päänsärky, tuntoharhat

**Tuntematon:** aseptinen meningiitti (erityisesti potilailla, joilla on autoimmuunisairaus, kuten SLE, MCTD, oireita kuten jäykkä niska, päänsärky, pahoinvointi, oksentaminen, kuume tai sekavuus (ks. kohta 4.4))

Silmät:

Melko harvinainen: näköhäiriöt, silmän häiriöt  
Tuntematon: näköhermon tulehdus

Kuulo ja tasapainoelin:

Yleinen: tinnitus, häiriöt korvissa

Verisuonisto:

Yleinen: verenpaineen kohoaminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinainen: dyspnea, hengitykseen liittyvät häiriöt, nenäverenvuoto  
Hyvin harvinainen: interstitiaalinen pneumonia  
Tuntematon: astma

Ruoansulatuselimistö:

Yleinen: ripuli, ummetus, dyspepsia, gastriitti, pahoinvointi, vatsakipu, ilmavaivat  
Melko harvinainen: duodenaalihaava, ruoansulatuskanavan verenvuoto, mahahaava, ruoansulatuskanavan oireet, veri ulosteessa, oksentelu, stomatiitti, suun kuivuus

Ruoansulatuskanava:

Yleisimmin havaitut haittavaikutukset liittyvät ruoansulatuskanavaan. Haavaumia (ulkuksia), perforaatioita tai ruoansulatuskanavan verenvuotoja voi esiintyä. Nämä voivat joskus olla hengenvaarallisia – etenkin iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4). Pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, närästystä, vatsakipua, veriulosteita, verioksennuksia, haavaista suutulehdusta ja koliitin tai Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4) on havaittu käytön jälkeen. Gastriittia on todettu harvemmin.

Maksa ja sappi:

Hyvin harvinainen: vaikea maksan vajaatoiminta, keltaisuus

Iho ja ihonalainen kudος:

Yleinen: kutina, ihottuma  
Melko harvinainen: valonarkuus, nokkosihottuma, hikoilu  
Hyvin harvinainen: rakkulaiset iho- ja limakalvoreaktiot, myös toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio, erythema multiforme, angioedeema, pseudoporfyria, hiustenlähtö

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Melko harvinainen: myopatia

Munuaiset ja virtsatiet:

Melko harvinainen: virtsatieoireet  
Hyvin harvinainen: nefroottinen oireyhtymä, munuaisten vajaatoiminta  
Tuntematon: interstitiaalinen nefriitti

Sukupuolielimet ja rinnat:

Hyvin harvinainen: menorragia



#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleinen: turvotus  
Melko harvinainen: voimattomuus, väsymys

#### Tutkimukset:

Melko harvinainen: kohonneet maksan toimintakokeiden tulokset

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen turvotusta, verenpaineen kohoamista ja sydämen vajaatoimintaa. Lisäksi tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suuria annoksia ja pitkiä hoitoaikoja käytettäessä) voi liittyä kohonnut valtimotukosten (kuten sydäninfarktin, aivohalvauksen tai kuoleman) riski (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, verenvuoto ruuansulatuskanavasta, harvemmin ripuli, sekavuus, kiihtyneisyys, kooma, uneliaisuus, huimaus ja joskus kouristukset. Merkittävän myrkytyksen yhteydessä akuutti munuaisten vajaatoiminta ja maksan vaurioituminen ovat mahdollisia.

### Hoito

Spesifistä antidoottia ei ole, eikä nabumetonin aktiivinen metaboliitti 6-MNA poistu dialyysissä. Yliannostukseen voidaan antaa oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut tulehduskipu- ja reumalääkkeet, ATC-koodi: M01AX01

Relifex-valmisteen vaikuttava aine on 4-(6'-metoksi-2'-naftyyli)butaani-2-on, jonka geneerinen nimi on nabumetoni.

#### Vaikutusmekanismi

Nabumetoni on tulehdusta lievittävä lääke, joka ei ole happo- eikä steroidipohjainen. Sillä on anti-inflammatorista, analgeettista ja antipyreettistä vaikutusta. Anti-inflammatorisen vaikutuksen katsotaan johtuvan valmisteen prostaglandiinisynteesiä estävästä ominaisuudesta. Nabumetonilla on heikko vaikutus kollageenin indusoimaan trombosyyttiaggregaatioon eikä mitään vaikutusta vuotoaikaan. Moniin muihin tulehduskipulääkkeisiin verrattuna nabumetonihoidon yhteydessä on raportoitu vähemmän peptisiä haavoja, verenvuotoja ja perforaatioita.

Nabumetoni on aktiivisen metaboliitin 6-metoksi-2-naftyylietikkahapon (6-MNA) aihiolääke. Relifex-valmisteen vaikutus johtuu 6-MNA-metaboliitista.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Nabumetoni imeytyy ruuansulatuskanavasta lähes täydellisesti (> 80 %), mutta sillä on voimakas ensikierron metabolia eikä plasmasta ole mitattavissa lainkaan muuttumattomassa muodossa olevaa nabumetonia. Ruokailu ja maito lisäävät imeytymisnopeutta. Aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa ei kuitenkaan muutu.

### Jakautuminen

*In vivo* -tutkimukset viittaavat siihen, ettei 6-MNA ilmeisesti käy läpi enterohepaattista kiertoa. 6-MNA:n biologinen hyötyosuus on noin 35 % (23–52 %). 6-MNA:n huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 3 (1–12) tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. 6-MNA sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin (> 99 %). Vapaa fraktio riippuu 6-MNA:n kokonaispitoisuudesta ja on suhteessa annokseen alueella 1–2 g. Vapaa fraktio on 0,2–0,3 % annoksen ollessa 1 g/vrk ja noin 0,6–0,8 % annoksen ollessa 2 g/vrk. Koska 6-MNA:n sitoutumisaste plasman proteiineihin on suuri, se ei poistu dialyysissä. Laskimoon annon jälkeen jakautumistilavuus oli 7,5 (6,8–8,4) l ja puhdistuma 4,4 (1,9–6,9) ml/min.

### Eliminaatio

Kun suun kautta annettiin 1 g nabumetonia, vakaassa tilassa puoliintumisaika oli  $22,5 \pm 3,7$  tuntia. Nabumetoni metaboloituu 6-MNA:ksi, joka puolestaan hydrolysoituu ja konjugoituu ennen erittymistään virtsaan. Virtsa ei ole mitattavissa nabumetonia eikä 6-MNA:ta.

### Iäkkäät potilaat

Vakaan tilan pitoisuus plasmassa on iäkkäillä potilailla yleensä suurempi ja puoliintumisaika pidempi ( $29,8 \pm 8,1$  tuntia) kuin terveillä nuoremmilla henkilöillä, mutta suurimmaksi osaksi arvot ovat samankaltaiset.

### Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min.), 6-MNA:n keskimääräinen puoliintumisaika pitenee noin 40 tuntiin ja plasman lääkeainepitoisuudet ovat 30 % suuremmat kuin muilla potilailla. Dialyysihoitoa saaneiden potilaiden aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa vakaan tilan aikana olivat samankaltaiset kuin terveillä henkilöillä.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei tiedossa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Relifex 500 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Natriumlauryylisulfaatti

Hypromelloosi

Mikrokiteinen selluloosa

Sakkariinatrium (E954)

Makrogoli 6000

Titaanidioksidi (E171)

Toffearomi

Relifex 1 g kalvopäällysteiset tabletit:

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Natriumlauryylisulfaatti

Hypromelloosi

Mikrokiteinen selluloosa

Makrogoli 6000

Titaanidioksidi (E171)

Relifex 1 g liukenevat tabletit:

Kroskarmelloosinatrium

Povidoni

Natriumlauryylisulfaatti

Sakkariinatrium (E954)

Piparminttu- ja vanilliiniaromi

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Relifex 1 g kalvopäällysteiset tabletit: Ei erityisiä säilytysolosuhteita.

Relifex 500 mg kalvopäällysteiset tabletit ja 1 g liukenevat tabletit: Säilytä alle 25 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Relifex 500 mg kalvopäällysteiset tabletit:

PVC/PVdC/Al tai PVC/Al-läpipainopakkaus 20 ja 100 tablettia.

Relifex 1 g kalvopäällysteiset tabletit:

PVC/Al-läpipainopakkaus 20 ja 100 tablettia.

Relifex 1 g liukenevat tabletit:

PVC/Al-läpipainopakkaus 20 ja 100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Relifex 1 g liukenevat tabletit on liuotettava veteen ennen ottamista.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Meda Oy  
Vaisalantie 4  
02130 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

Relifex 500 mg kalvopäällysteiset tabletit: 10881  
Relifex 1 g kalvopäällysteiset tabletit: 21350  
Relifex 1 g liukenevat tabletit: 11384

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Relifex 500 mg kalvopäällysteiset tabletit:  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.01.1993  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.9.2008

Relifex 1 g kalvopäällysteiset tabletit:  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.9.2006  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.10.2011

Relifex 1 g liukenevat tabletit:  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.2.1994  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.9.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2.10.2020