SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mebutan 500 mg, tabletten
Mebutan 1 g, tabletten
Mebutan Dispers 1 g, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is nabumeton.

Bevat per tablet Mebutan 500 mg, Mebutan 1 g en Mebutan Dispers respectievelijk 500 mg, 1 g en 1 g nabumeton.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Mebutan 1 g tabletten zijn voorzien van een breukstreep.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Mebutan Dispers 1 g tabletten zijn voorzien van een breukstreep.
De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nabumeton is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van artrose en reumatoïde artritis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De behandeling dient gestart te worden met de laagst verwachte effectieve dosering, zodat deze aangepast kan worden afhankelijk van de therapeutische respons en eventuele bijwerkingen.
Indien gebruik gemaakt wordt van de laagste effectieve dosering, gedurende een zo kort mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden, kunnen bijwerkingen tot een minimum beperkt blijven (zie rubriek 4.4).
Bij langdurige behandeling dient een zo laag mogelijke onderhoudsdosering te worden nagestreefd.

Volwassenen
De gebruikelijke dosering is 1 g per dag in één keer in te nemen met of zonder voedsel. De dosis kan worden verhoogd tot 1,5 – 2 g (verdeeld over twee giften) per dag op geleide van de reactie van de patiënt (bijvoorbeeld bij ernstige symptomen of tijdens exacerbaties).

Ouderen
Zie onder "Volwassenen". In sommige gevallen kan een dosering van 500 mg per dag reeds voldoende verlichting van de symptomen bewerkstelligen.
Hogere doseringen leiden bij volwassenen en ouderen niet noodzakelijk tot een proportionele verbetering van de effectiviteit, terwijl met een hogere kans op bijwerkingen rekening moet worden gehouden. De laagste effectieve dosering dient te worden gebruikt.
Ouderen vertonen vaker bijwerkingen die gerelateerd zijn aan het gebruik van anti-inflammatoire middelen (NSAID's), met name gastro-intestinale (GI) bloeding en perforatie die mogelijk fataal kunnen zijn. Het wordt aanbevolen om te beginnen met 500 mg per dag, wat in de meeste gevallen voldoende verlichting geeft. De totale dagdosering dient de 1 g/dag niet te overschrijden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Er zijn beperkte klinische gegevens in de pediatrische populatie; de veiligheid en effectiviteit zijn niet vastgesteld.

Dosering bij patiënten met leverafwijkingen
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen. Echter, tijdens de therapie dient de patiënt gemonitord te worden ten aanzien van ernstige leverreacties. Indien een dergelijke ernstige reactie optreedt, moet de behandeling gestopt worden (zie rubriek 4.4.).

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie
Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min) wordt aanbevolen een dagdosis van 500 mg te gebruiken en de nierfunctie te bewaken.
Bij gebleken intolerantie of verslechtering van de nierfunctie, dient de behandeling met Mebutan te worden gestopt. Voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie zie de rubriek "Contra-indicaties".

Wijze van toediening
Mebutan 500 mg, Mebutan 1 g dienen in zijn geheel met wat water te worden ingenomen.
Mebutan Dispers 1 g in een ruime hoeveelheid water uiteen laten vallen, goed omroeren en daarna opdrinken.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor nabumeton of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- astma, urticaria of allergieachtige reacties na inname van acetylsalicylzuur of andere NSAID's
- ernstige leverfunctiestoornis
- voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen of perforaties in samenhang met een eerdere behandeling met NSAID's.
- bestaande maagzweer of maagbloeding of met recidiverende maagzweren/-bloedingen in de anamnese (twee of meer afzonderlijke episoden waarin ulceratie of bloeding zijn aangetoond).
- derde trimester van de zwangerschap en tijdens borstvoeding
- ernstig hartfalen, bestaande cerebrovasculaire of andere bloeding.
- ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 ml/min).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdig gebruik van nabumeton met NSAID's, met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers, dient te worden vermeden.

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door de laagste effectieve dosis te gebruiken, gedurende de kortst mogelijke periode die nodig is om de symptomen te bestrijden.

Ouderen
Bij ouderen is sprake van een verhoogde frequentie van ongewenste reacties op NSAID's, in het bijzonder gastro-intestinale bloedingen en perforaties, die een dodelijke afloop kunnen hebben (zie rubriek 4.2).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie
Er is melding gemaakt van gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie, met mogelijk dodelijke afloop, bij alle NSAID's en op willekeurige tijdstippen tijdens een behandeling. Deze kunnen optreden zowel met als zonder voortekenen of ernstige gastro-intestinale voorvallen in de anamnese.

Het risico op gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is verhoogd bij een hogere dosis van het NSAID, bij patiënten met ulcera in de anamnese, vooral als deze zijn gecompliceerd door bloedingen of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Bij deze patiënten dient de behandeling met de laagst beschikbare dosis te worden ingesteld. Voor deze patiënten dient combinatietherapie met maagbeschermende middelen (bijv. misoprostol of protonpompremmers) te worden overwogen. Hetzelfde geldt voor patiënten die gelijktijdig een lage dosis acetylsalicylzuur moeten gebruiken of een ander geneesmiddel dat het risico op gastro-intestinale bijwerkingen waarschijnlijk verhoogt (zie onder en rubriek 4.5).
Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale ulcera, in het bijzonder ouderen, dienen erop gewezen te worden melding te maken van ongebruikelijke buikklachten die zouden kunnen duiden op ulceratie (in het bijzonder gastro-intestinale bloedingen). Dit geldt vooral in het aanvangsstadium van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten onder gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die het risico op ulceratie of bloedingen zouden kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia als warfarine, NSAID's, selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) of plaatjesaggregatieremmers als acetylsalicylzuur en clopidogrel (zie rubriek 4.5).

Als bij patiënten onder behandeling met nabumeton een gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt, dient de behandeling te worden stopgezet.

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij toediening van NSAID's aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn), aangezien deze aandoeningen hierdoor zouden kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

In een review van gegevens uit klinisch onderzoek naar nabumeton, zowel voor als na de registratie, was de gemiddelde cumulatieve frequentie van gastro-intestinale perforaties, ulcera of bloedingen (PUB's) bij patiënten onder behandeling gedurende 3 tot 6 maanden, 1 jaar en 2 jaar respectievelijk 0,3%, 0,5% en 0,8%. Hoewel dit lage percentages lijken, moet de voorschrijvend arts zich ervan bewust zijn dat deze bijwerkingen ook kunnen optreden wanneer er geen sprake is van eerdere peptische ulcera.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten
Zorgvuldige controle en advies zijn vereist voor patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of licht tot matig-ernstig congestief hartfalen, aangezien melding is gemaakt van vochtretentie en oedeem in verband met NSAID-therapie.

Gegevens uit klinisch en epidemiologisch onderzoek duiden erop dat het gebruik van sommige NSAID's (vooral in hoge doses en bij langdurige behandeling) gepaard kan gaan met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct of cerebrovasculair accident). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een dergelijk risico voor nabumeton uit te sluiten.

Patiënten met hypertensie die niet onder controle is gebracht, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden, en/of een cerebrovasculaire aandoening mogen pas na zorgvuldige overweging met nabumeton worden behandeld. Een vergelijkbare overweging dient te worden gemaakt alvorens een langdurige behandeling in te stellen bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico (bijv. door hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken).

Huidreacties
Er zijn zelden ernstige huidreacties zoals exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld in verband met het gebruik van NSAID's, waaronder nabumeton (zie rubriek 4.8).

Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend gecontroleerd te worden op huidreacties. Als zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze reacties, moet het gebruik van nabumeton onmiddellijk worden stopgezet en een alternatieve behandeling worden overwogen (waar nodig).

Patiënten blijken het grootste risico op deze reacties te lopen in een vroeg stadium van de behandeling. De reactie begint meestal in de eerste twee maanden van de behandeling. Nabumeton moet worden stopgezet bij de eerste manifestatie van huiduitslag, laesies van de slijmvliezen of een ander teken van overgevoeligheid.

Als zich bij de patiënt een ernstige reactie zoals SJS, TEN of DRESS voordoet bij gebruik van nabumeton, mag behandeling met nabumeton bij deze patiënt nooit opnieuw worden gestart.

Verminderde vruchtbaarheid bij de vrouw
Het gebruik van nabumeton kan de vruchtbaarheid bij vrouwen verminderen en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te worden of bij wie vruchtbaarheidsonderzoek wordt verricht, moet overwogen worden het gebruik van nabumeton te staken.

Overige
NSAID's kunnen de klachten en verschijnselen van een infectie (koorts, pijn en zwelling) maskeren.

Er zijn gevallen gemeld van wazig zien of verminderd gezichtsvermogen bij gebruik van NSAID's, waaronder nabumeton. Bij patiënten met deze klachten dient een oftalmologisch onderzoek te worden verricht.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van nabumeton aan patiënten met:
- SLE of mixed connective-tissue disease (MCTD). Bij patiënten met systemische lupus erythematodes (SLE) of mixed connective-tissue disease kan een verhoogd risico op aseptische meningitis bestaan (zie rubriek 4.8).
- een ernstige leverfunctiestoornis. Zoals met andere NSAID's is melding gemaakt van afwijkende uitslagen van leverfunctietesten, zeldzame gevallen van geelzucht en leverfalen (sommige met dodelijke afloop). Patiënten met klachten/verschijnselen die duiden op leverdisfunctie of met een afwijkende uitslag van leverfunctieonderzoek tijdens de behandeling met nabumeton moeten worden onderzocht op aanwijzingen van een ernstigere leverreactie. Als een dergelijke reactie optreedt, dient het gebruik van nabumeton te worden gestaakt.
- een matig-ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30 tot 49 ml/min): In geval van matig-ernstige nierfunctiestoornissen neemt ongebonden 6-MNA in plasma met 50% toe en kan verlaging van de dosis gerechtvaardigd zijn (zie rubriek 4.5).
- bestaande stollingsstoornissen.

De tabletten van alle Mebutan sterktes bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd tussen nabumeton en onderstaande geneesmiddelen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige behandeling met de onderstaande geneesmiddelen.

Corticosteroïden: verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).

Anticoagulatie: NSAID’s kunnen de effecten van anticoagulantia, zoals warfarine en andere antistollingsmiddelen, versterken (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening met nabumeton dient met voorzichtigheid te geschieden, onder nauwlettende controle op tekenen van overdosering.

Plaatjesaggregatieremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI’s): verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van meer dan een NSAID wordt niet aanbevolen.

Over het algemeen geldt dat NSAID’s een interactie aangaan met de onderstaande geneesmiddelen, en wel door de concentratie ervan te verhogen:
- hartglycosiden
- methotrexaat
- lithium

Er kan hyperkaliëmie ontstaan, in het bijzonder bij gelijktijdige toediening met kaliumsparende diuretica.

Diuretica en andere bloeddrukverlagende middelen, zoals angiotensineconverterendenzymremmers (ACE-remmers) en angiotensinereceptorantagonisten, kunnen een verminderd effect aan de dag leggen bij gelijktijdige toediening met een NSAID. Bij sommige personen (bijvoorbeeld ouderen of gedehydrateerde patiënten) zou dit kunnen leiden tot een verdere afname van de nierfunctie en uiteindelijk acuut nierfalen. Om die reden zijn hydratatie en regelmatige controle van deze patiënten gerechtvaardigd.

Gelijktijdige toediening van nabumeton met andere sterk aan plasma-eiwit gebonden geneesmiddelen, bijvoorbeeld sulfonamiden, sulfonylureumderivaten of hydantoïne, dient met voorzichtigheid te geschieden en onder nauwlettende controle op tekenen van overdosering.

Ciclosporine: NSAID’s verhogen het risico op nefrotoxiciteit met dit geneesmiddel.

Mifepriston: nabumeton dient gedurende 8-12 dagen na toediening van mifepriston niet te worden gebruikt, aangezien NSAID’s de werking van mifepriston kunnen verminderen.

Probenecide: reductie van de metabolisering van nabumeton en reductie van de eliminatie van nabumeton en metabolieten ervan.

Chinolonen: gegevens uit dierexperimenteel onderzoek wijzen erop dat NSAID’s het risico op convulsies in verband met chinolonen verhogen. Bij patiënten die zowel nabumeton als een chinolon-antibioticum gebruiken, kan een verhoogd risico op het optreden van convulsies bestaan.

Alcohol, bisfosfonaten, oxpentifylline (pentoxifylline) en sulfinpyrazon: kunnen de gastro-intestinale bijwerkingen en het risico op bloedingen of ulceratie doen toenemen.

De volgende vrij verkrijgbare geneesmiddelen hebben geen invloed op het metabolisme en de biologische beschikbaarheid van nabumeton: paracetamol, cimetidine, maagzuurremmers op basis van aluminiumhydroxide.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er is geen ervaring uit klinisch onderzoek met betrekking tot het gebruik van nabumeton tijdens de zwangerschap bij de mens.

Remming van de prostaglandinesynthese kan een nadelige invloed uitoefenen op de zwangerschap en/of op de embryonale/foetale ontwikkeling. Gegevens uit epidemiologisch onderzoek duiden op een verhoogd risico op een miskraam, en op cardiale malformatie en gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer tijdens de vroege zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire malformaties nam toe van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Verondersteld wordt dat het risico toeneemt met de dosis en de behandelingsduur. In onderzoek bij dieren is aangetoond dat toediening van een prostaglandinesyntheseremmer leidt tot een toename van het vruchtverlies pre- en postimplantatie en van de embryofoetale sterfte. Bovendien is melding gemaakt van een verhoogde incidentie van diverse malformaties, waaronder cardiovasculaire malformaties, bij dieren die tijdens de periode van organogenese een prostaglandinesyntheseremmer toegediend hadden gekregen. Vanaf week 20 van de zwangerschap kan het gebruik van nabumeton leiden tot oligohydramnion als gevolg van renale disfunctie in de foetus. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, meestal verdwenen die na stopzetting van de behandeling. Daarom mag nabumeton niet worden toegediend tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap, tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Als nabumeton wordt gebruikt door een vrouw die zwanger wil worden of tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap, moet de dosis zo laag mogelijk en de duur van de behandeling zo kort mogelijk worden gehouden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan nabumeton worden overwogen om prenatale controles op oligohydramnion en vernauwing van de ductus arteriosus uit te voeren. De behandeling met nabumeton moet worden stopgezet als er oligohydramnion of vernauwing van de ductus arteriosus wordt vastgesteld.
Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:
- cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven), die kan ontaarden in nierfalen met oligohydramnie;

en de moeder en de neonaat aan het einde van de zwangerschap blootstellen aan:
- een mogelijk verlengde bloedingstijd, een antistollingseffect dat al bij zeer lage doses kan optreden;
- remming van de baarmoedercontracties, leidend tot een laat op gang komende of langdurige bevalling.

Als gevolg daarvan is nabumeton gecontra-indiceerd bij vrouwen in het derde trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding
Er is geen ervaring uit klinisch onderzoek met betrekking tot het gebruik van nabumeton tijdens de borstvoeding. Het is niet bekend of nabumeton in de moedermelk wordt uitgescheiden; 6-MNA wordt bij

zogende ratten echter in de melk uitgescheiden. Gezien de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen van nabumeton bij met moedermelk gevoede zuigelingen, moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met nabumeton moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van behandeling voor de moeder in overweging moet worden genomen.

Vruchtbaarheid
Zie rubriek 4.4 - Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik met betrekking tot de vruchtbaarheid bij de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is melding gemaakt van duizeligheid en verwardheid na toediening van nabumeton. Als deze verschijnselen zich voordoen, mag de patiënt geen voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) gemeld in verband met behandeling met nabumeton (zie rubriek 4.4).

De bijwerkingen staan hieronder weergegeven op basis van de MedDRA-systeem/orgaanklassen en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 en <1/10), soms (≥1/1000 en <1/100), zelden (≥1/10.000 en <1/1000) en zeer zelden (<1/10.000), onbekend (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld). De frequentie van zeer vaak, vaak en soms voorkomende bijwerkingen is over het algemeen bepaald op basis van gegevens uit klinische onderzoeken. Bij de schatting van deze frequenties is geen rekening gehouden met de incidentie in placebo- en vergelijkingsgroepen. De frequentie van zelden en zeer zelden voorkomende bijwerkingen is over het algemeen bepaald op basis van spontaan gemelde gegevens.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Zeer zelden: trombocytopenie
Onbekend: anemie (inclusief aplastische anemie en hemolytische anemie)

Immuunsysteemaandoeningen
Zeer zelden: anafylaxie, anafylactoïde reactie

Psychische stoornissen
Soms: verwardheid, nervositeit, slapeloosheid
Onbekend: hallucinaties

Zenuwstelselaandoeningen

Soms:	slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
Onbekend:	aseptische meningitis (vooral bij patiënten met een bestaande auto-immuunstoornis, zoals systemische lupus erythematodes of mixed connective-tissue disease, met symptomen als nekstijfheid, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts of desoriëntatie (zie rubriek 4.4))

Oogaandoeningen

Soms:	visusstoornissen, oogaandoeningen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: tinnitus, gehoorstoornissen

Bloedvataandoeningen
Vaak: verhoging van de bloeddruk

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Soms: dyspneu, ademhalingsstoornissen, epistaxis
Zeer zelden: interstitiële pneumonie

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: diarree, obstipatie, dyspepsie, gastritis, misselijkheid, buikpijn, flatulentie
Soms: duodenumulcus, gastro-intestinale bloeding, maagulcus, gastro-intestinale stoornis, melaena, braken, stomatitis, droge mond

Gastro-intestinaal: De meest vaak waargenomen bijwerkingen zijn gastro-intestinaal van aard. Peptische ulcera, perforatie of gastro-intestinale bloedingen, soms met dodelijke afloop, kunnen voorkomen, in het bijzonder bij ouderen (zie rubriek 4.4). Er is melding gemaakt van misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemese, stomatitis ulcerosa en exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) na toediening. Gastritis is minder vaak waargenomen.

Lever- en galaandoeningen
Zeer zelden: leverfalen, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: huiduitslag, pruritus
Soms: fotosensitiviteit, urticaria, zweten
Zeer zelden: bulleuze reacties zoals toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnsonsyndroom, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythema multiforme, angio-oedeem, pseudoporfyrie, alopecia

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Soms: myopathie

Nier- en urinewegaandoeningen
Soms: urinewegaandoening
Zeer zelden: nierfalen, nefrotisch syndroom

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Zeer zelden: menorragie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: oedeem
Soms: asthenie, vermoeidheid

Onderzoeken
Soms: verhoogde leverfunctiewaarden

Er is melding gemaakt van oedeem, hypertensie en hartfalen in verband met NSAID-therapie.

Gegevens uit klinisch en epidemiologisch onderzoek duiden erop dat het gebruik van sommige NSAID's (vooral in hoge doses en bij langdurige behandeling) gepaard kan gaan met een verhoogd risico op

arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld myocardinfarct, cerebrovasculair accident en overlijden) (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Klachten en verschijnselen
Er bestaat geen informatie over overdosering.
Symptomen zijn onder andere misselijkheid, braken, pijn in de bovenbuik, gastro- intestinale bloeding, in zeldzame gevallen diarree, desoriëntatie, opwinding, coma, slaperigheid, duizeligheid en incidenteel convulsies. In gevallen van duidelijke vergiftiging kunnen acuut nierfalen en leverschade optreden.

Behandeling
Er is geen specifiek antidotum en de actieve metaboliet 6-MNA is niet dialyseerbaar.
Bij onbedoelde overdosering dient de maag te worden leeggepompt, gevolgd door toediening van geactiveerde kool en passende ondersteunende behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodvnamische eiqenschappen

Nabumeton is een niet-zure, prostaglandinesynthetaseremmende ontstekingsremmende stof, die ook analgetische en antipyretische eigenschappen bezit. Nabumeton is een nafthylalkanon.
Zoals ook geldt voor andere prostaglandinesynthetaseremmers is het werkingsmechanisme van nabumeton nog niet geheel te verklaren.
Nabumeton is een prodrug die na opname snel wordt gemetaboliseerd.
De werkzaamheid op de plaats van de ontsteking wordt veroorzaakt door de remmende werking van het voornaamste stofwisselingsproduct van nabumeton, 6-methoxy-2-naphtylazijn-zuur (6-MNA), op de biosynthese van prostaglandinen.
Klinisch komt de werking bij reumatische patiënten tot uiting in een verbetering van de symptomen zoals pijn, ochtendstijfheid, zwelling en gevoeligheid van gewrichten, alsmede in een verbetering van de functionele capaciteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Nabumeton is een prodrug die na opname snel in de werkzame metaboliet 6-methoxy-2-naphtylazijnzuur (6-MNA) wordt omgezet. Korte tijd na inname is er nauwelijks enige concentratie van nabumeton aanwijsbaar in het serum.
Nabumeton wordt goed geabsorbeerd na orale toediening.
De biologische beschikbaarheid van 6-MNA wordt niet significant beïnvloed door inname van voedsel.
De snelheid van absorptie van nabumeton kan worden beïnvloed door de inname van voedsel. Antacida, salicylaten en paracetamol hebben geen invloed op de absorptie.
6-MNA is voor circa 98% gebonden aan plasma-eiwitten bij een concentratie van 75 mg/1 in-vitro. De halfwaardetijd bedraagt 20-30 uur 6-MNA ondergaat geen entero-hepatische kringloop.

De stofwisselingsproducten van nabumeton worden voornamelijk uitgescheiden via de nieren. Alhoewel bij patiënten met een nierinsufficiëntie de farmacokinetische parameters van 6-MNA niet significant veranderen, is er een tendens tot verlenging van de halfwaardetijd van de actieve metaboliet (6-MNA) naarmate de nierinsufficiëntie ernstiger is.
Door de hoge binding van plasma-eiwitten is 6-MNA niet dialyseerbaar.
In dierexperimenteel onderzoek is aangetoond dat 6-MNA wordt uitgescheiden in de moedermelk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit het preklinisch veiligheidsonderzoek zijn geen gegevens verkregen die van belang zijn voor de behandelend arts.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mebutan 500 mg, tabletten 500 mg: natriumlaurylsulfaat, hydroxypropylmethylcellulose, magnesiumstearaat, natriumzetmeelglycolaat, microkristallijne cellulose, talk, polyethyleenglycol 400, saccharine-natrium, carnaubawas, carmijn (E1 20), titaandioxide (E1 71), geel ijzeroxide (E172) en smaakstof (karamel).

Mebutan 1 g, tabletten 1 g*:* natriumzetmeelglycolaat, natriumlaurylsulfaat, hydroxypropylmethylcellulose, microkristallijne cellulose, polyethyleenglycol 6000 en titaandioxide (E171).

Mebutan Dispers 1 g, tabletten 1 g: crosscarmellose-natrium, polyvidon, natriumlaurylsulfaat, saccharine-natrium, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose en smaakstoffen (pepermunt, vanille).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Mebutan 500 mg: 30 tabletten in PVC/PVDC/Al-doordrukstrips of witte poly-ethyleen flacon met high density polyethyleen (HDPE) dop.
Mebutan 1 g: 30 tabletten in PVC/Al-doordrukstrips.
Mebutan Dispers 1 g: 30 tabletten in PVC/Al-doordrukstrips.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mebutan 500 mg:	RVG 12602
Mebutan 1 g:	RVG 16993
Mebutan Dispers 1 g:	RVG 12603

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Mebutan 500 mg:	Datum van de eerste verlening van de vergunning: 26 april 1991 Datum van laatste verlenging: 26 april 2016
Mebutan Dispers 1 g:	Datum van de eerste verlening van de vergunning: 26 april 1991 Datum van de laatste verlenging: 26 april 2016
Mebutan 1 g:	Datum van de eerste verlening van de vergunning: 8 januari 1996 Datum van de laatste verlenging: 8 januari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7: 1 december 2025