

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gambaran 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de nabumétone.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 0,17 mg de sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés blancs pelliculés

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le Gambaran est indiqué dans le traitement symptomatique d'une variété de maladies musculo-squelettiques qui nécessitent un traitement anti-inflammatoire et analgésique:

- des poussées d'arthrite rhumatoïde ;
- de l'arthrose ;
- des affections périarticulaires telles que :
 - bursite ;
 - tendinite ;
 - synovite et ténosynovite ;
 - périarthrite scapulo-humérale ;
- des entorses et des elongations ligamenteuses ;
- des contusions d'origine sportive.

Population pédiatrique

Le Gambaran n'est pas indiqué chez les enfants en-dessous de 14 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et enfants de plus de 14 ans

La dose recommandée est de 1 g en une fois au coucher, dose qui est obtenue par la prise de deux comprimés pelliculés Gambaran 500 mg.

En cas de poussées inflammatoires aiguës, ainsi que lors de contusions résultant de la pratique d'un sport, une dose initiale de 1 g peut être prise immédiatement, suivie par la dose recommandée de 1 g au coucher.

En présence de symptômes sévères, une dose matinale allant jusqu'à 1 g peut être prise en plus de la dose journalière de 1 g au coucher. La durée de cet accroissement de posologie sera déterminée par le médecin traitant en fonction de la gravité des symptômes; toutefois, elle devrait être la plus brève possible et ne pas dépasser 15 jours sans surveillance médicale appropriée.

Patients âgés

Les taux sanguins étant plus élevés chez les malades âgés, il est conseillé de débiter avec

un comprimé pelliculé Gambaran 500 mg par jour, qui peut dans beaucoup de cas apporter un soulagement satisfaisant; éviter de dépasser 1 g par jour.

Population pédiatrique (moins de 14 ans)

Il n'y a pas de posologie établie actuellement pour les enfants de moins de 14 ans.

Insuffisance rénale

Si la clearance de la créatinine est inférieure à 30 ml/minute, il est recommandé de surveiller cette clearance de près et d'ajuster la dose en conséquence. Si elle est supérieure à 30 ml/minute, il n'y a pas lieu de faire d'ajustement; il peut cependant s'avérer utile de débiter par la posologie la plus faible possible (500 mg) et de l'augmenter progressivement en fonction de la réponse.

Une surveillance plus attentive est recommandée chez les malades âgés.

Insuffisance hépatique

Il y a lieu de considérer que le métabolisme de la nabumétone dépend de la fonction hépatique; il peut donc être réduit chez les insuffisants hépatiques.

On s'abstiendra de prescrire le Gambaran en cas d'insuffisance hépatique sévère, en cas de cirrhose, par exemple.

Mode d'administration

Administration par voie orale.

Les comprimés pelliculés Gambaran sont à avaler entiers, sans les croquer, en s'aidant d'un peu d'eau. Le Gambaran peut être pris indifféremment avec de la nourriture ou en dehors des repas.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (cf. section 4.4).

4.3 Contre-indications

Le Gambaran ne sera pas administré :

- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ainsi qu'aux salicylés ou à d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens;
- chez des patients ayant des symptômes d'asthme, de rhinite ou d'urticaire après avoir pris de l'acide acétylsalicylique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Des réactions anaphylactiques sévères, rarement fatales, ont été rapportées chez ce type de patients après avoir pris des anti-inflammatoires non stéroïdiens;
- pendant la phase évolutive d'un ulcère gastroduodéal;
- chez des patients avec un ulcère/hémorragie peptique actif ou récidivant (deux ou trois épisodes d'ulcération ou de saignements) ;
- en cas d'une anamnèse d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale, liée à une thérapie anti-inflammatoire non stéroïdienne ;
- en cas d'insuffisance hépatique sévère, par exemple en cas de cirrhose;
- en cas d'insuffisance cardiaque sévère;
- en cas d'hémorragie active cérébrovasculaire ou autre;
- à des femmes enceintes au cours du troisième trimestre de leur grossesse ni à des femmes qui allaitent.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

On retiendra que les effets indésirables peuvent être minimisés par l'utilisation de la plus

petite dose efficace possible pendant la plus courte période nécessaire au contrôle des symptômes (voir section 4.2. et les paragraphes ci-dessous).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent masquer certains signes de maladie infectieuse (fièvre, douleur, gonflements).

La prudence est de rigueur en cas de trouble préexistant de la coagulation, et de plaintes digestives actuelles.

Effets gastro-intestinaux

Anamnèse d'hémorragie gastro-intestinale ou de perforation relatives à une thérapie antérieure avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ulcère gastroduodéal ou hémorragie active ou anamnèse de récurrences d'ulcère gastroduodéal ou d'hémorragie (deux épisodes séparés ou plus d'ulcération prouvée ou saignement).

Saignement, ulcération et perforation au niveau gastro-intestinal

Des saignements, ulcérations ou perforations au niveau gastro-intestinal, qui peuvent être fatales, ont été rapportées avec tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens et à n'importe quel moment pendant le traitement, avec ou sans symptômes d'avertissement ou une anamnèse d'événements gastro-intestinaux sévères.

Nabumétone : en comparaison avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, la nabumétone montre une fréquence plus faible de perforation, d'ulcère et de saignement au niveau gastro-intestinal.

Le risque de saignement, d'ulcération ou de perforation au niveau gastro-intestinal augmente avec des doses d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevées, chez des patients avec une anamnèse d'ulcère, en particulier s'il existe une complication hémorragique ou une perforation (voir section 4.3), et chez les personnes âgées. Ces patients doivent commencer le traitement à la posologie la plus faible. Une thérapie combinée avec des agents de protection (par ex. le misoprostol ou les inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagée pour ces patients, et aussi chez les patients qui ont besoin d'une dose faible d'aspirine ou d'autres médicaments qui sont de nature à augmenter le risque gastro-intestinal (voir plus loin et le paragraphe 4.5).

Nabumétone : des études cliniques ont montré que pour la nabumétone il n'y a pas d'augmentation proportionnelle des effets indésirables avec l'augmentation de la dose endéans l'intervalle thérapeutique.

Des patients avec une anamnèse de toxicité gastro-intestinale, en particulier les personnes âgées, doivent rapporter tous les symptômes abdominaux (en particulier les saignements au niveau gastro-intestinal), plus spécialement dans les étapes initiales du traitement.

Si on constate un saignement ou une ulcération au niveau gastro-intestinal chez un patient traité avec Gambaran, le traitement doit être arrêté.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être administrés avec précaution à des patients avec une anamnèse de maladie gastro-intestinale (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) parce que leur condition peut être aggravée (voir section 4.8. Effets indésirables). En cas de patients avec un ulcère gastro-intestinal actif, le médecin doit évaluer les avantages de la thérapie avec la nabumétone vis-à-vis des problèmes possibles, commencer un traitement antiulcéreux approprié et suivre les patients de près.

Sur la base de l'expérience acquise avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, il y a lieu de surveiller particulièrement la fonction rénale chez les patients à haut risque chez

lesquels pourrait survenir rapidement une insuffisance rénale aiguë (parce que la limite de l'autorégulation rénale est atteinte), particulièrement en cas de :

- insuffisance rénale sévère;
- affections rénales, telles que glomérulopathie, néphrite interstitielle;
- baisse du volume circulant efficace (déshydratation, hypovolémie, insuffisance cardiaque, cirrhose, prise de diurétiques et syndrome néphrotique);
- hypertension.

Nabumétone : il ne faut pas associer le Gambaran à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygenase-2.

Médication concomitante

La prudence s'impose chez des patients qui prennent des médicaments concomitantes qui pourraient augmenter le risque d'ulcération ou de saignements, comme les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants comme la warfarine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les SSRIs ou les agents antiplaquettaires comme l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel (voir section 4.5).

Personnes âgées

Les personnes âgées courent un risque plus important de développer des effets indésirables liés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, plus particulièrement une perte de sang gastro-intestinale et une perforation qui peuvent être fatales (voir rubrique 4.2).

Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires

Suivis et conseils appropriés sont requis pour les patients ayant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, étant donné que rétention de liquide et œdème ont été rapportés en association avec une thérapie à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Des essais cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (en particulier à hautes doses et lors de traitements à long terme) peut être associée à une petite augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (p.e. : infarctus du myocarde ou attaque cérébrale). Il n'existe pas de données suffisantes pour exclure un tel risque avec la nabumétone.

Les patients souffrant d'hypertension non contrôlée, d'insuffisance cardiaque congestive, d'une maladie cardiaque ischémique établie, d'une maladie artérielle périphérique et/ou d'une maladie cérébro-vasculaire ne doivent être traités par la nabumétone qu'après une évaluation minutieuse. Une évaluation similaire doit être réalisée avant la mise en place d'un traitement à long terme chez des patients présentant des facteurs de risque pour des maladies cardiovasculaires (p.e. : hypertension, hyperlipidémie, diabète mellitus, tabagisme).

Des cas de troubles de la vision ou d'une diminution de l'activité visuelle ont été rapportés avec l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris la nabumétone. Des patients présentant ce type de problème doivent subir un examen ophtalmologique.

Diminution de la fertilité chez la femme

Comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens la nabumétone peut diminuer la fertilité de la femme et n'est donc pas recommandée lorsqu'une femme a le souhait d'avoir un enfant. Chez les femmes qui ont des difficultés pour devenir enceintes ou qui subissent des examens pour vérifier une infertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Effets cutanés

Des réactions cutanées graves, à type de dermatite exfoliatrice, de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de syndrome de Lyell, et du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant engager le pronostic vital ou être fatales, ont été rarement rapportées lors de traitements par AINS, dont la nabumétone (voir rubrique 4.8).

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, la nabumétone doit être arrêtée immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé (en fonction du cas).

Les patients semblent courir le plus haut risque de ces réactions au début de la thérapie. Le début de la réaction se manifeste dans la majorité des cas endéans les deux premiers mois de traitement.

Nabumétone : Gambaran doit être arrêté dès les premières manifestations de rash cutané, de lésions mucoales, ou n'importe quelle autre manifestation d'hypersensibilité. La nabumétone a montré un degré élevé de tolérabilité chez des patients ayant une intolérance mucocutanée vis-à-vis des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Dans une étude clinique, 1g était toléré par 95 % et 2 g par 80 % de ce type de patients.

Si le patient a développé une réaction cutanée grave telle que le SSJ, le syndrome de Lyell ou le DRESS en raison de l'utilisation de la nabumétone, il ne faut jamais recommencer un traitement à base de nabumétone chez ce patient.

Nabumétone : informations spécifiques

La nabumétone est mieux tolérée que la plupart des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, surtout parce qu'il y a moins d'effets sur le système gastro-intestinal. Lors d'une réévaluation de données issues d'études cliniques réalisées avec la nabumétone avant ou après l'enregistrement, les fréquences moyennes cumulatives de perforations gastro-intestinales, d'ulcères ou d'hémorragies, chez des patients traités pendant une durée de 3 à 6 mois, pendant 1 an ou 2 ans étaient respectivement égales à 0.3 %, 0.5 % et 0.8 % ; bien que ces chiffres soient inférieurs à ceux associés à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, le médecin doit être conscient que ces effets indésirables peuvent se manifester même en absence d'antécédents de maladie gastro-intestinale.

Malgré la sécurité relative gastro-intestinale et rénale de la nabumétone, la prudence s'impose néanmoins lors de l'administration à des patients souffrant de :

- *un ulcère actif dans le tractus gastro-intestinal supérieur. Un traitement approprié doit être instauré avant de démarrer le traitement par la nabumétone ;*
- *une anamnèse d'une ulcération dans le tractus gastro-intestinal supérieur. Le patient doit être averti de rapporter les symptômes caractéristiques d'une ulcération ;*
- *une anamnèse d'asthme induite par de l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, de l'urticaire ou d'autres types de réactions allergiques. Puisque des poussées fatales d'asthme ont été rapportées chez ce type de patients qui recevaient d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, la première administration de nabumétone doit se faire sous contrôle médical ;*
- *rétention de liquide, hypertension et/ou insuffisance cardiaque. Comme de l'œdème périphérique a été observé sous une thérapie à la nabumétone, le patient doit être suivi pour des exacerbations de la situation existante et une thérapie appropriée doit être instaurée si nécessaire ;*
- *une diminution sévère de la fonction rénale (clearance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) : des analyses en laboratoire devraient être réalisées avant le début de la thérapie et après quelques semaines. Des tests supplémentaires devraient être réalisés si nécessaire; si la diminution s'aggrave, l'arrêt de la thérapie devrait être envisagé. En cas*

d'une diminution de la fonction rénale modérée (clearance de la créatinine entre 30 et 49 ml/min) la concentration de 6-MNA plasmatique non fixé augmente jusque 50 % et une réduction de la dose pourrait être nécessaire (voir section 4.5).

- *une diminution sévère de la fonction hépatique. Comme avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens des tests hépatiques anormaux, de rares cas de jaunisse, de l'insuffisance hépatique (certains avec une issue fatale) ont été rapportés. Un patient présentant des symptômes qui suggèrent un dysfonctionnement du foie ou qui a présenté une fonction hépatique anormale alors qu'il était traité par la nabumétone doit être évalué pour vérifier le développement d'une réaction hépatique plus sérieuse. Le traitement à la nabumétone doit être arrêté si une telle réaction se présente;*
- *à des patients qui prennent d'autres thérapies qui augmentent le risque d'un ulcère gastro-intestinal comme les corticostéroïdes oraux.*

Chez des patients avec un lupus érythémateux systémique (SLE) ou des mixed connective tissue disorders (maladie mélangée du tissu conjonctif), il peut y avoir un risque augmenté de méningite aseptique (voir section 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les médicaments suivants n'ont aucun effet sur le métabolisme de la nabumétone ni sur sa biodisponibilité : le paracétamol, l'acide salicylique, la cimétidine, les antiacides à base d'hydroxyde d'aluminium.

L'acide 6-naphtylacétique (le métabolite principal de la nabumétone), qui se lie fortement aux protéines plasmatiques, est susceptible d'affecter la liaison protéique de certains autres médicaments fortement liés comme :

- les glycosides cardiaques;
- les anticoagulants coumariniques avec un risque accru de saignements;
- les sulfonurées hypoglycémiantes;
- les sulfonamides antibactériens;
- les hydantoïnes;
- les cyclosporines.

Il y aura donc lieu de surveiller de près les patients recevant ces médicaments en même temps que le Gambaran, de suivre attentivement les signaux de surdosage et d'adapter éventuellement leur posologie.

Cyclosporines : les anti-inflammatoires non stéroïdiens augmentent le risque de néphrotoxicité si combinés avec ces médicaments.

Sur la base de l'expérience acquise avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, il existe une possibilité théorique d'interaction avec les antihypertenseurs, avec les diurétiques, les glycosides cardiaques, le méthotrexate et le lithium. Ces associations devraient donc être évitées. Une hyperkaliémie pourrait se développer, en particulier lorsque des diurétiques épargnant le potassium sont coadministrés. L'effet des diurétiques et des autres médicaments antihypertenseurs comme les inhibiteurs des enzymes de conversion et les antagonistes des récepteurs d'angiotensine peut diminuer lors de l'administration concomitante avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens; chez certains patients (comme les patients âgés ou les patients déshydratés) cela pourrait conduire à une diminution aggravée de la fonction rénale et éventuellement une insuffisance rénale aiguë. Par conséquent, une hydratation du patient et son suivi fréquent sont recommandés.

L'association de nabumétone avec la ticlopidine ou le méthotrexate (à haut dosage) doit être évitée.

L'association de plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens n'est pas recommandée.

En présence de patients présentant une fonction rénale déficiente, il est possible d'avoir une interaction entre le méthotrexate à faible dose et la nabumétone. Si l'association est nécessaire, il y a lieu de surveiller la fonction rénale.

Corticostéroïdes : le risque d'ulcération gastro-intestinale ou de perte de sang augmente (voir section 4.4).

Tacrolimus : la coadministration avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens peut faire augmenter la néphrotoxicité. Il est donc recommandé de suivre la fonction rénale lorsque la nabumétone est combinée avec le tacrolimus.

Anticoagulants : les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent augmenter les effets des anticoagulants (voir section 4.4). Il est par conséquent nécessaire de prendre des précautions lorsque des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont combinés avec des anticoagulants. Il est en plus recommandé de suivre continuellement ces patients. Il a néanmoins été démontré que la nabumétone ne modifie pas les propriétés pharmacocinétiques de la warfarine et que son administration ne change pas l'INR chez les patients recevant un traitement chronique de warfarine.

Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la réabsorption de sérotonine (ISRSs) : le risque de perte gastro-intestinale de sang augmente (voir section 4.4).

Mifepristone : la nabumétone ne peut être utilisée pendant 8-12 jours après mifepristone car les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent faire diminuer l'effet de mifepristone.

Probenecid : peut faire diminuer le métabolisme de la nabumétone ainsi que l'élimination de la nabumétone et de ses métabolites.

Les antibiotiques du groupe des quinolones : des études animalières montrent que les anti-inflammatoires non stéroïdiens augmentent le risque de convulsions associées avec des antibiotiques du groupe des quinolones. Des patients qui prennent de la nabumétone et des quinolones peuvent avoir un risque augmenté de développer des convulsions.

Alcool, biphosphonates, oxpentifylline (pentoxifylline) et sulfapyrazone : peuvent augmenter les effets secondaires gastro-intestinaux et le risque d'hémorragies ou d'ulcération.

Des études d'interaction entre la nabumétone et les médicaments susmentionnés n'ont pas été réalisées. La prudence s'impose donc en cas de thérapie concomitante avec les médicaments mentionnés ci-dessus.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas d'expérience clinique avec l'utilisation de la nabumétone pendant la grossesse. Comme pour tout médicament nouveau, il est conseillé de ne pas utiliser le Gambaran pendant la grossesse et l'allaitement.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut être négatif pour la grossesse et/ou pour le développement de l'embryon et du fœtus. Des données d'études épidémiologiques suggèrent un risque augmenté pour une fausse couche, pour une malformation cardiaque et pour une gastroschisis après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines tôt dans la grossesse. Le risque absolu pour une malformation cardiovasculaire avait augmenté de moins que 1 % jusque environ 1,5 %. Il semble que le risque augmente avec la

dose et la durée de la thérapie. Il a été démontré dans des études animalières que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines résulte en une augmentation des pertes avant et après l'implantation et de la mortalité embryo-fœtale. En plus, des incidences augmentées de différentes malformations, entre autres cardiovasculaires, ont été rapportées dans différentes études animalières où un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a été donné pendant la période organogénétique. A partir de la 20^e semaine de grossesse, l'utilisation de nabumétone peut entraîner un oligohydramnios dû à un dysfonctionnement rénal chez le fœtus. Cela peut survenir peu de temps après le début du traitement et se résout généralement à l'arrêt du traitement. En outre, des cas de rétrécissement du canal artériel ont été signalés au deuxième trimestre suite au traitement, la plupart disparaissant à l'arrêt du traitement. Par conséquent, l'utilisation de la nabumétone pendant les deux premiers trimestres de la grossesse doit être limitée à des situations où l'effet bénéfique potentiel pour la maman justifie le risque potentiel pour le fœtus. Si la nabumétone est utilisée par une femme qui essaie de tomber enceinte, ou pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, la dose la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible. Une surveillance prénatale doit être envisagée pour repérer les cas d'oligohydramnios et de rétrécissement du canal artériel après une exposition au nabumétone pendant plusieurs jours à partir de la 20^e semaine d'âge gestationnel. Il convient d'arrêter la prise de nabumétone en cas de survenue d'un oligohydramnios ou d'un rétrécissement du canal artériel.

Pendant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire (rétrécissement/fermeture prématurée du canal artériel et une hypertension pulmonaire) une dysfonction rénale (voir ci-dessus), qui peut progresser vers une insuffisance rénale avec une oligo-hydroamniotose.

À la fin de la grossesse, la maman et le nouveau né peuvent être exposés à une prolongation possible du temps de saignement, un effet anti-aggrégant qui peut survenir même à des doses très basses, et à une inhibition des contractions utérines résultant en un effet retardateur sur l'accouchement et en une prolongation du travail. Si le produit est administré en fin de grossesse, il existe un risque hémorragique.

L'utilisation de la nabumétone est donc contre-indiquée pendant le troisième trimestre de la grossesse (voir sections 4.3 et 5.3).

Allaitement

Il n'y a pas d'expérience clinique avec l'utilisation de la nabumétone pendant la lactation. Il n'est pas connu si la nabumétone est excrétée dans le lait humain. Le 6-MNA est néanmoins excrété dans le lait de rats allaitants. Dans la perspective de voir apparaître des effets secondaires sérieux chez des nourrissons suite à l'administration de nabumétone, il faudra prendre une décision concernant l'arrêt de l'allaitement ou de l'administration du médicament toujours en tenant compte de l'importance du médicament pour la maman.

Fertilité

Comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, la nabumétone peut diminuer la fertilité de la femme et n'est donc pas recommandée lorsqu'une femme a le souhait d'avoir un enfant. Chez les femmes qui ont des difficultés pour devenir enceintes ou qui subissent des examens pour vérifier une infertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vertige, confusion et somnolence ont été rapportés après l'administration de Gambaran. La prise de Gambaran n'a, en principe, aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, mais il est évident qu'au cas où apparaîtraient des vertiges, de la confusion ou de la somnolence, le patient devra s'abstenir de conduire un véhicule ou

d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont la dermatite exfoliatrice, le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été signalées dans le cadre de traitements à base de nabumétone (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système d'organe et fréquence. Les définitions suivantes s'appliquent aux termes utilisés pour les fréquences ci-dessous :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ;

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ;

Peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$) ;

Rare ($\geq 1/10000, < 1/1000$) ;

Très rare ($< 1/10000$) ;

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets très fréquents, fréquents et peu fréquents ont généralement été identifiés à partir de données d'études cliniques. Les effets rares et très rares ont en général été identifiés par rapports spontanés.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : thrombocytopénie ;

Fréquence indéterminée : anémie (y compris l'anémie aplastique et l'anémie hémolytique).

Affections du système immunitaire

Très rare : anaphylaxis, réaction anaphylactique.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie ;

Fréquence indéterminée : hallucinations.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : somnolence, vertige, maux de tête, confusion, nervosité, paresthésie, anxiété, dépression ;

Fréquence indéterminée : méningite aseptique (en particulier chez des patients avec des maladies autoimmunes comme le lupus érythémateux systémique (SLE), mixed connective tissue disease (maladie mélangé du tissu conjonctif), avec des symptômes comme le cou rigide, les maux de tête, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation (voir section 4.4).

Affections oculaires

Peu fréquent : troubles de la vue.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent : tinnitus, affection de l'oreille.

Affections vasculaires

Fréquent : augmentation de la tension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dyspnée, affection respiratoire, épistaxis.

Très rare : pneumonie interstitielle.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhée, constipation, dyspepsie, gastrite, nausées, douleur abdominale, flatulence, sang fécal occulte ;

Peu fréquent : Ulcère duodéal, hémorragie gastro-intestinale, ulcère gastrique, affection gastro-intestinale, méléna, vomissements, stomatite, bouche sèche.

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont les plus fréquents. Un ulcère gastro-duodéal, une perforation ou un saignement au niveau gastro-intestinal, parfois fatal, en particulier chez les personnes âgées, peuvent se manifester (voir section 4.4). Nausées, vomissements, diarrhée, flatulence, constipation, dyspepsies, douleur abdominale, méléna, hématomèse, stomatite ulcéreuse, exacerbation de colite et maladie de Crohn (voir section 4.4) Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) ont été rapportés après administration. La gastrite a été observée moins fréquemment.

Affections hépatobiliaires

Très rare : insuffisance hépatique, jaunisse, fonction hépatique augmentée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : rash, prurit ;

Peu fréquent : photosensibilité, urticaire, transpiration ;

Très rare : des réactions bulleuses comme la nécrolyse épidermique toxique (le syndrome de Lyell), le syndrome Stevens Johnson, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, l'érythème multiforme, oedème angioneurotique, la pseudoporphyrie, l'alopecie.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : myopathie.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : affection des voies urinaires ;

Très rare : insuffisance rénale, syndrome néphrotique.

Affections des organes de reproduction et du sein

Très rare : ménorragie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : oedème;

Peu fréquent : asthénie, fatigue.

Investigations

Peu fréquent : tests de la fonction hépatique élevés.

Oedème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec un traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'ulcération gastro-intestinale, la perforation et l'hémorragie gastro-intestinale peuvent être fatales, en particulier chez les patients âgés.

Des essais cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (en particulier à hautes doses et lors de traitements à long terme) peut être associée à une petite augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (p.e. : infarctus du myocarde, attaque cérébrale et décès) (voir section 4.4.).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
Boîte Postale 97
1000 Bruxelles
Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'expérience avec des surdosages avec le Gambaran est très limitée. 15 g chez un patient adulte a provoqué une intoxication moyenne.

Symptômes

On peut s'attendre à des symptômes comme nausées, fatigue, maux de tête, vomissements, douleurs épigastriques, hémorragie gastro-intestinale, tendance à l'œdème, rarement diarrhée, désorientation, excitation, coma, somnolence, vertige, et occasionnellement convulsions. En cas d'empoisonnement significatif, une insuffisance rénale et des dommages hépatiques sont possibles.

Traitement

Il n'y a pas d'antidote spécifique. La nabumétone et son métabolite actif, 6-MNA, ne sont pas dialysables.

Si un surdosage survenait, il y aurait lieu de réaliser un lavage gastrique ou d'administrer du charbon adsorbant, si nécessaire des antiacides, et d'instaurer le traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoire non stéroïdien, code ATC : M01AX01.

Le Gambaran est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien doué également d'activités analgésique et antipyrétique.

Il contient de la nabumétone qui est une "prodrogue", non acide et ne possédant elle-même pas d'activité.

Ainsi que pour les autres substances anti-inflammatoires non stéroïdiennes, son mécanisme d'action n'est pas encore clairement connu. Il semble que son activité analgésique et anti-inflammatoire puisse résulter d'un effet inhibiteur exercé par son métabolite principal, l'acide 6-méthoxy-2-naphtylacétique, sur la biosynthèse des prostaglandines.

Des études limitées sur des volontaires ont montré que ce métabolite n'a, à la dose recommandée, pas d'effet sur le temps de saignement et ne montre qu'un effet très faible

sur l'agrégation plaquettaire. Néanmoins, comme pour d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, la possibilité d'une influence sur certains paramètres de l'hémostase ne peut pas être exclue.

Une moindre fréquence d'ulcère peptique, de saignement et de perforation a été rapportée avec la nabumétone comparativement aux autres AINS.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le Gambaran est résorbé à raison d'environ 80% après administration orale. La résorption se fait surtout au niveau de l'intestin grêle; elle n'est ni diminuée par la prise de nourriture, ni influencée par les alcalins, les salicylés et le paracétamol.

La nabumétone elle-même n'est pas quantifiable dans le plasma, parce qu'après résorption elle subit une biotransformation rapide, lors de son premier passage dans le foie, en son métabolite actif principal l'acide 6-méthoxy-2-naphtylacétique ou 6-MNA.

Après administration orale de 1 g de Gambaran, 35 % sont transformés en ce métabolite et 50 % en métabolites non identifiés qui sont excrétés par la suite dans les urines.

Le 6-MNA pénètre facilement dans la membrane, le liquide synovial et le tissu fibreux de la capsule, y atteint et y maintient les taux requis pour une activité anti-inflammatoire.

Le métabolite actif (6-MNA) est lié à plus de 99 % aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie sérique est d'environ 24 heures. Des taux sanguins (6-MNA) thérapeutiques soutenus sont obtenus dans les 3 jours par une seule prise quotidienne de 1 g de Gambaran.

L'excrétion des métabolites se fait principalement par voie urinaire sous forme de conjugués très solubles dans l'eau; 2 % seulement des métabolites sont excrétés sous forme non conjuguée. Il n'y a pas de recirculation entéro-hépatique du métabolite actif.

Un effet analgésique significatif chez des volontaires est observé 4 heures après des doses de 1 ou 2 g de Gambaran.

Dans l'arthrose aiguë, le début du soulagement de la douleur est observé 24 heures après l'administration de 2 g de Gambaran.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Lauryl sulfate sodique ;
Hydroxypropylmethylcellulose ;
Carboxyméthylamidon ;
Cellulose microcristalline.

Enrobage :

Hydroxypropylméthylcellulose ;
Polyéthylène glycol ;
Saccharine sodique ;
Arôme caramel liquide (dér. n° 42/884) ;
Dioxyde de titane.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Le médicament devra être gardé à température ambiante (15 - 25°C), dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages de 30 et de 60 comprimés pelliculés en plaquettes PVC/ALU.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Viatrix Healthcare
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE :
BE135545

LU :
2011101308
- 0472709 : 1*30 cpr.
- 0472712 : 1*60 cpr.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 06 octobre 1986
Date de dernier renouvellement : 13 mai 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2023
Date d'approbation du texte : 07/2023