

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gambaran 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg nabumeton.

Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 0,17 mg natrium.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte filmomhulde tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Gambaran is aangewezen voor de symptomatische behandeling van verscheidene skeletspieraandoeningen waarvoor een ontstekingsremmende en analgetische behandeling vereist is:

- aanval van reumatoïde artritis;
- artrose;
- periarticulaire aandoeningen, zoals:
 - bursitis;
 - tendinitis;
 - synoviitis en tendosynoviitis;
 - periarthrititis humeroscapularis;
- verstuiking en verrekking van ligamenten;
- kneuzing door sportbeoefening.

Pediatrische patiënten

Gambaran is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 14 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en kinderen ouder dan 14 jaar

De aanbevolen dosis is eenmaal 1 g per dag bij het slapengaan. Deze dosis stemt overeen met twee Gambaran filmomhulde tabletten van 500 mg.

Bij een acute ontstekingsaanval en bij kneuzing als gevolg van sportbeoefening kan meteen een aanvangsdosis van 1 g worden ingenomen, gevolgd door de aanbevolen dosis van 1 g bij het slapengaan.

Bij ernstige symptomen kan 's ochtends een dosis tot 1 g worden ingenomen naast de dagelijkse dosis van 1 g bij het slapengaan. De duur van deze dosisverhoging wordt bepaald door de behandelende arts naargelang de ernst van de symptomen maar dient zo kort mogelijk te zijn en niet langer dan 15 dagen te zijn zonder gepast medisch toezicht.

Oudere patiënten

Aangezien de bloedspiegel hoger is bij oudere patiënten, is het raadzaam te beginnen met

één Gambaran filmomhulde tablet van 500 mg per dag, wat in veel gevallen voldoende verlichting brengt; meer dan 1 g per dag is te vermijden.

Pediatrische patiënten (jonger dan 14 jaar)

Er is momenteel geen vastgestelde dosis voor kinderen jonger dan 14 jaar.

Dosis in geval van nierfalen

Als de creatinineklaring minder dan 30 ml/minuut bedraagt, is het raadzaam deze klaring regelmatig te meten en de dosis dienovereenkomstig aan te passen. Als de creatinineklaring meer dan 30 ml/minuut bedraagt, dient de dosis niet te worden aangepast. Het kan weliswaar nuttig zijn te beginnen met de laagst mogelijke dosis (500 mg) en de dosis geleidelijk te verhogen naargelang de respons.

Meer nauwlettend toezicht is aan te raden bij oudere patiënten.

Dosis in geval van leverfalen

Er dient rekening mee te worden gehouden dat het metabolisme van nabumeton afhangt van de leverfunctie en dus verminderd kan zijn bij patiënten met leverfalen.

Gambaran mag niet worden voorgeschreven in geval van ernstig leverfalen, bijvoorbeeld in geval van cirrose.

Wijze van toediening

Orale toediening.

Gambaran filmomhulde tabletten dienen in hun geheel, zonder kauwen, te worden doorgeslikt met wat water.

Gambaran mag tijdens of buiten de maaltijden worden ingenomen.

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).

4.3 Contra-indicaties

Gambaran mag niet worden gebruikt:

- in geval van overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor salicylaten of andere niet-steroïdale ontstekingsremmers;
- door patiënten met symptomen van astma, rinitis of netelroos na inname van acetylsalicylzuur of andere niet-steroïdale ontstekingsremmers. Ernstige anafylactische reacties, zelden fataal echter, werden bij dit type patiënten gerapporteerd nadat ze niet-steroïdale ontstekingsremmers hadden ingenomen;
- tijdens de groeifase van ulcus pepticum;
- Bij patiënten met een actief of recidiverend peptisch ulcus/bloeding (twee of drie episoden van ulceratie of bloedingen);
- Indien er een voorgeschiedenis is van bloedingen of gastro-intestinale perforatie als gevolg van een niet-steroïdale anti-inflammatoire behandeling;
- in geval van ernstig leverfalen, bijvoorbeeld in geval van cirrose;
- in geval van ernstig hartfalen;
- in geval van actieve cerebrovasculaire of andere hemorragie;
- bij zwangere vrouwen tijdens het derde trimester van de zwangerschap of bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijwerkingen kunnen grotendeels worden vermeden door gebruik van de laagst mogelijke werkzame dosis gedurende de kortst mogelijke tijd die vereist is om de symptomen onder

controle te brengen (zie rubriek 4.2 en de alinea's hierna).

Niet-steroïdale ontstekingsremmers kunnen bepaalde tekens van een infectieziekte maskeren (koorts, pijn, zwelling).

Voorzichtigheid is geboden in geval van bestaande stollingsstoornissen en huidige spijsverteringsstoornissen.

Gastro-intestinale effecten

Voorgeschiedenis van maag-darmbloeding of -perforatie als gevolg van een eerdere behandeling met andere niet-steroïdale ontstekingsremmers. Ulcus pepticum of actieve bloeding of voorgeschiedenis van recidieven van ulcus pepticum of bloeding (twee of meer afzonderlijke episoden van aangetoonde ulceratie of bloeding).

Maag-darmbloeding, -ulceratie en -perforatie

Mogelijk dodelijke maag-darmbloedingen, -ulceraties of -perforaties zijn gemeld in verband met alle niet-steroïdale ontstekingsremmers en op ongeacht welk tijdstip tijdens de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige maag-darmproblemen.

Nabumeton: In vergelijking met andere niet-steroïdale ontstekingsremmers komen maag-darmperforatie, -ulcus en -bloeding minder vaak voor bij nabumeton.

De kans op maag-darmbloeding, -ulceratie of -perforatie neemt toe naarmate de dosis niet-steroïdale ontstekingsremmers hoger is, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, vooral in geval van een bloedingsverwikkeling of een perforatie (zie rubriek 4.3), evenals bij oudere personen. Bij deze patiënten dient de behandeling met de laagste dosis te worden ingesteld. Een combinatiebehandeling met beschermende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompremmers) dient te worden overwogen bij deze patiënten en ook bij patiënten die een lage dosis aspirine of andere geneesmiddelen moeten innemen waarvan bekend is dat ze de kans op maag-darmstoornissen doen toenemen (zie hierna en rubriek 4.5).

Nabumeton: Uit klinisch onderzoek blijkt dat de bijwerkingen niet evenredig toenemen naarmate de therapeutische dosis nabumeton wordt verhoogd.

Patiënten met een voorgeschiedenis van maag-darmtoxiciteit, in het bijzonder oudere personen, dienen melding te maken van alle abdominale symptomen (met name maag-darmbloedingen), vooral in het begin van de behandeling.

Wanneer een maag-darmbloeding of -ulceratie vastgesteld wordt bij een patiënt die met Gambaran wordt behandeld, dient de behandeling te worden stopgezet.

Niet-steroïdale ontstekingsremmers dienen behoedzaam te worden voorgeschreven aan patiënten met een voorgeschiedenis van maag-darmaandoeningen (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) omdat hun aandoening kan verergeren (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). Ook in geval van patiënten met een actieve gastro-intestinale ulcus moet de arts de voordelen van de behandeling met nabumeton afwegen tegenover de mogelijke problemen, een anti-ulcereuze behandeling opstarten en de patiënten van nabij volgen.

Afgaande op de ervaring met andere niet-steroïdale ontstekingsremmers, dient vooral de nierfunctie gecontroleerd te worden bij hoogrisicopatiënten bij wie snel acuut nierfalen kan optreden (omdat de grens van zelfregeling van de nieren bereikt is), met name in geval van:

- ernstig nierfalen;
- nieraandoeningen, zoals glomerulopathie, interstitiële nefritis;

- gedaald circulerend bloedvolume (uitdroging, hypovolemie, hartfalen, cirrose, inname van diuretica en nefrotisch syndroom);
- hypertensie.

Nabumeton: Gambaran mag niet gecombineerd worden met andere niet-steroïdale ontstekingsremmers, waaronder cyclo-oxygenase-2-selectieve remmers.

Combinatie met andere geneesmiddelen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die ook andere geneesmiddelen nemen die het risico op ulcusvorming of bloedingen doen toenemen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, niet-steroïdale anti-ontstekingsmiddelen, de specifieke serotonine heropname-remmers of de antiaggregantia zoals acetylsalicylzuur en clopidogrel (zie paragraaf 4.5).

Oudere personen

Er is meer kans dat oudere personen bijwerkingen ontwikkelen die gepaard gaan met het gebruik van niet-steroïdale ontstekingsremmers, meer bepaald maag-darmbloedverlies en -perforatie, die dodelijk kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Gepaste opvolging en raadgevingen zijn vereist bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of licht tot matig congestief hartfalen aangezien vochtretentie en oedeem zijn gemeld in verband met een behandeling met niet-steroïdale ontstekingsremmers.

Klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens lijken uit te wijzen dat gebruik van bepaalde niet-steroïdale ontstekingsremmers (vooral bij hoge dosissen en langdurige behandeling) kan gepaard gaan met een licht verhoogde kans op arteriële trombotische voorvallen (bijv. myocardinfarct of beroerte). Er zijn onvoldoende gegevens om deze kans bij nabumeton uit te sluiten.

Patiënten met hypertensie die niet onder controle is, met congestief hartfalen, aangetoonde ischemische hartziekte, een perifere arteriële aandoening en/of een cerebrovasculaire aandoening mogen pas met nabumeton worden behandeld na een zorgvuldige beoordeling. Een gelijkaardige beoordeling dient te gebeuren voordat een langetermijnbehandeling wordt ingesteld bij patiënten met risicofactoren van hart- en vaatziekten (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken).

Gevallen van gezichtsstoornissen of van een afname van het gezicht werden gerapporteerd met het gebruik van niet-steroïdale ontstekingsmiddelen zoals nabumeton. Patiënten die deze problemen ondervinden moeten een oftalmologisch onderzoek ondergaan.

Vermindering van de vruchtbaarheid bij de vrouw

Zoals ook de andere niet-steroïdale ontstekingsmiddelen kan nabumeton de vruchtbaarheid bij de vrouw doen afnemen en het is dus niet aanbevolen wanneer een vrouw een kind verlangt. Bij vrouwen die moeilijkheden ondervinden om zwanger te worden of die onderzoeken ondergaan om hun infertiliteit na te gaan moet een onderbreking van de behandeling worden overwogen.

Huideffecten

Er zijn zelden ernstige huidreacties, zoals exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), 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 lijken het meest kans op deze reacties te hebben bij het begin van de behandeling. De reactie komt in de meeste gevallen tot uiting tijdens de eerste twee maanden van de behandeling.

Nabumeton: Gambaran dient te worden stopgezet zodra de eerste verschijnselen van huiduitslag, slijmvliesletsels of enig ander overgevoeligheidsverschijnsel zich voordoet. Nabumeton heeft uitgewezen zeer goed verdragen te worden door patiënten met intolerantie ten aanzien van niet-steroïdale ontstekingsremmers inzake huid en slijmvliezen. Tijdens klinisch onderzoek werd 1 g verdragen door 95% en 2 g door 80% van dergelijke patiënten.

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.

Nabumeton: Specifieke informatie

Nabumeton wordt beter verdragen dan de meeste andere niet-steroïdale ontstekingsremmers, vooral omdat er minder effecten op het maag-darmstelsel zijn. Bij herbeoordeling van gegevens van klinisch onderzoek van nabumeton vóór of na de vergunning voor het in de handel brengen, bedroeg de gemiddelde cumulatieve frequentie van maag-darmperforaties, -ulcera of -bloedingen bij patiënten die 3 tot 6 maanden lang of gedurende 1 jaar of 2 jaar werden behandeld, respectievelijk 0,3%, 0,5% en 0,8%. Hoewel deze cijfers lager zijn dan bij andere niet-steroïdale ontstekingsremmers, dient de arts bedacht te zijn op deze bijwerkingen, die zich ook kunnen voordoen bij patiënten zonder voorgeschiedenis van maag-darmaandoeningen.

Ondanks de relatieve onschadelijkheid van nabumeton voor maag, darmen en nieren, is weliswaar voorzichtigheid geboden bij toediening aan patiënten met:

- *een actief ulcus in het bovenste maag-darmkanaal; er dient een gepaste behandeling te worden ingesteld vóór aanvang van de behandeling met nabumeton;*
- *een voorgeschiedenis van ulceratie in het bovenste maag-darmkanaal; de patiënt dient uitdrukkelijk gevraagd te worden gebeurlijke kenmerkende symptomen van ulceratie te melden;*
- *een voorgeschiedenis van astma geïnduceerd door aspirine of andere niet-steroïdale ontstekingsremmers, netelroos of andersoortige allergische reacties; aangezien dodelijke astma-aanvallen zijn gemeld bij dergelijke patiënten die andere niet-steroïdale ontstekingsremmers kregen, dient de eerste toediening van nabumeton onder medisch toezicht te gebeuren;*
- *vochtretentie, hypertensie en/of hartfalen; aangezien perifeer oedeem is vastgesteld tijdens behandeling met nabumeton, dient de betrokken patiënt te worden gevolgd in verband met exacerbaties van de bestaande situatie en dient zo nodig een gepaste behandeling te worden ingesteld;*
- *een ernstige afname van de nierfunctie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min); laboratoriumtesten zouden moeten worden uitgevoerd vóór het begin van de therapie en opnieuw na enkele weken. Bijkomende testen zouden moeten worden uitgevoerd indien nodig; indien de afname erger wordt zou de therapie eventueel moeten worden onderbroken. Ingeval van een matige afname van de nierfunctie (creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min) verhoogt de plasmaconcentratie van niet gefixeerd 6-MNA tot 50 % en een vermindering van de dosering zou kunnen nodig zijn (zie sectie 4.5);*

- *ernstig verminderde leverfunctie; net als bij andere niet-steroïdale ontstekingsremmers, zijn abnormale levertests, uitzonderlijke gevallen van geelzucht, leverfalen (soms met dodelijke afloop) gemeld. Een patiënt met symptomen die wijzen op leverdisfunctie of die een abnormale leverfunctie had tijdens behandeling met nabumeton, dient onderzocht te worden om na te gaan of hij/zij geen meer ernstige leverreactie ontwikkelt. De behandeling met nabumeton dient te worden stopgezet als dergelijke reactie zich voordoet;*
- *bij patiënten die andere geneesmiddelen nemen waarbij het risico op een gastro-intestinale ulcus verhoogt, zoals bij de orale corticosteroïden.*

Bij patiënten die aan systemische lupus erythematosus (SLE) of aan een mixed connective tissue disease (een systemische bindweefselziekte) lijden, kan er een verhoogd risico zijn op aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende geneesmiddelen hebben geen effect op het metabolisme van nabumeton of op de biologische beschikbaarheid ervan: paracetamol, salicylzuur, cimetidine, antacida met aluminiumhydroxide.

6-naftylazijnzuur (de belangrijkste metaboliet van nabumeton) dat in grote mate aan plasmaproteïnen wordt gebonden, kan een invloed hebben op de eiwitbinding van bepaalde andere sterk gebonden geneesmiddelen, met name:

- hartglycosiden;
- coumarine-anticoagulantia, met verhoogde kans op bloedingen;
- hypoglycemiserende sulfonylurea;
- antibacteriële sulfonamiden;
- hydantoïnen;
- cyclosporinen.

Patiënten die deze geneesmiddelen gelijktijdig met Gambaran krijgen, dienen dus nauwlettend te worden gevolgd. Men moet ook aandachtig alle tekens van overdosering volgen en desgevallend de dosering van deze geneesmiddelen aanpassen.

Cyclosporines : Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen verhogen het risico op nefrotoxiciteit indien ze met deze geneesmiddelen gecombineerd worden.

Afgaande op de ervaring met andere niet-steroïdale ontstekingsremmers, bestaat er een theoretische mogelijkheid van interactie met antihypertensiva, diuretica, hartglycosiden, methotrexaat en lithium. Deze combinaties dienen dus te worden vermeden. Het is mogelijk dat er zich een hyperkaliëmie ontwikkelt, vooral wanneer kaliumsparende diuretica worden toegediend. Het effect van diuretica en andere antihypertensiva zoals de ACE-inhibitoren en de angiotensinereceptorantagonisten kan afnemen wanneer ze samen met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen worden toegediend : bij sommige patiënten (zoals oudere patiënten of gedehydrateerde patiënten) zou dit kunnen leiden tot een verergering van de afname van de nierfunctie en eventueel tot een acute nierinsufficiëntie. Bijgevolg wordt een hydratatie van de patiënt en een nauwgezette opvolging aanbevolen.

Combinatie van meerdere niet-steroïdale ontstekingsremmers wordt niet aanbevolen.

Combinatie van nabumeton en ticlopidine of methotrexaat (bij hoge dosissen) dient te worden vermeden.

Bij patiënten met gebrekkige nierfunctie is interactie tussen een lage dosis methotrexaat en nabumeton mogelijk. Als deze combinatie vereist is, dient de nierfunctie regelmatig te

worden gecontroleerd.

Corticosteroïden: verhoogde kans op maag-darmulceratie of bloedverlies (zie paragraaf 4.4).

Tacrolimus: Gelijktijdige toediening met niet-steroïdale ontstekingsremmers kan de nefrotoxiciteit doen toenemen. Regelmatige controle van de nierfunctie wordt dus aanbevolen wanneer nabumeton gecombineerd wordt met tacrolimus.

Anticoagulantia: niet-steroïdale ontstekingsremmers kunnen het effect van anticoagulantia versterken (zie rubriek 4.4). Er dienen derhalve voorzorgsmaatregelen te worden genomen wanneer niet-steroïdale ontstekingsremmers worden gecombineerd met anticoagulantia. Daarenboven wordt aanbevolen de betrokken patiënten nauwlettend te volgen. Niettemin is aangetoond dat nabumeton de farmacokinetische eigenschappen van warfarine niet wijzigt en dat de toediening ervan geen invloed heeft op de INR bij patiënten die chronisch behandeld worden met warfarine.

Anti-aggregantia en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI): verhoogde kans op maag-darmbloedverlies (zie rubriek 4.4).

Mifepriston : gedurende 8-12 dagen na het gebruik van mifepriston mag nabumeton niet worden gebruikt omdat niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen het effect van mifepriston kunnen verminderen.

Probenecid : kan het metabolisme van nabumeton en de eliminatie van nabumeton en zijn metabolieten verminderen.

Antibiotica van de groep chinolonen : studies op dieren tonen aan dat niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen het risico op convulsies die geassocieerd zijn aan chinolonen verhogen. Patiënten die nabumeton en chinolonen innemen, kunnen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van convulsies.

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

Interactiestudies tussen nabumeton en de hierboven vermelde geneesmiddelen werden niet uitgevoerd. Voorzichtigheid is dus geboden indien nabumeton samen wordt toegediend met één van hoger vermelde geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van nabumeton bij zwangerschap. Zoals voor elk nieuw geneesmiddel, is het raadzaam Gambaran niet te gebruiken tijdens de zwangerschap en de borstvoeding.

De remming van de prostaglandinesynthese kan de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo en de foetus negatief beïnvloeden. Gegevens uit epidemiologische studies suggereren een verhoogd risico op een miskraam, cardiale misvorming of gastroschisis na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in een vroegtijdig stadium van de zwangerschap. Het absolute risico op cardiovasculaire misvorming werd verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Blijkbaar neemt het risico toe naarmate de dosis en de duur van de behandeling verhogen. In studies op dieren werd aangetoond dat de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer leidt tot een toename van het pre- en postimplantatieverlies en tot hogere embryo-foetale sterfte. Bovendien werd een verhoogde incidentie van verschillende misvormingen, waaronder cardiovasculaire, gemeld in studies bij

dieren die een prostaglandinesyntheseremmer toegediend kregen tijdens de organogenetische periode. 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. Bovendien zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester, waarvan het merendeel werd verholpen na stopzetting van de behandeling. Derhalve moet het gebruik van nabumeton tijdens de twee eerste trimesters van de zwangerschap worden beperkt tot situaties waar het voordeel voor de moeder opweegt tegenover het mogelijk risico voor de foetus. Indien nabumeton gebruikt wordt door een vrouw die zwanger probeert te worden of tijdens de eerste en tweede trimester van de zwangerschap, dienen de dosis en de duur van de behandeling zo laag en zo kort mogelijk gehouden te worden. Vanaf week 20 van de zwangerschap moet bij vrouwen die verschillende dagen worden blootgesteld aan nabumeton worden overwogen om antenatale 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 cardiopulmonaire toxiciteit (premature vernauwing/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonaire hypertensie) en een gestoorde nierfunctie (zie hierboven) die kan evolueren tot nierfalen met oligohydramnion. Aan het einde van de zwangerschap kunnen de prostaglandinesyntheseremmers de moeder en de pasgeborene blootstellen aan een mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een anti-aggregerend-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden en aan een remming van de baarmoedercontracties, die leidt tot een vertraagde of verlengde bevalling. Indien het product aan het einde van de zwangerschap toegediend wordt, bestaat het risico op bloeding.

Het gebruik van nabumeton is dus tegenaangewezen tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van nabumeton tijdens de zwangerschap. Het is niet bekend of nabumeton wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het 6-MNA wordt wel uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Omdat ernstige bijwerkingen kunnen verschijnen bij zuigelingen na de toediening van nabumeton zal men eventueel overwegen om ofwel de borstvoeding te stoppen ofwel de toediening van het geneesmiddel waarbij er wel rekening moet worden gehouden met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Zoals ook de andere niet-steroïdale ontstekingsmiddelen kan nabumeton de vruchtbaarheid bij de vrouw doen afnemen en het is dus niet aanbevolen wanneer een vrouw een kind verlangt. Bij vrouwen die moeilijkheden ondervinden om zwanger te worden of die onderzoeken ondergaan om hun infertiliteit na te gaan moet een onderbreking van de behandeling worden overwogen.

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

Duizeligheid, verwardheid en slaperigheid werden gerapporteerd na de toediening van Gambaran. Gambaran heeft in principe geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, maar het spreekt voor zich dat, bij gebeurlijk optreden van duizeligheid, verwardheid of slaperigheid, de patiënt dient af te zien van autorijden of het bedienen van machines.

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 worden hierna opgesomd per orgaanklasse en volgens frequentie. De volgende definities zijn van toepassing op de termen die gebruikt worden voor de frequentie, als volgt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$);

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

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

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

Zeer zelden ($< 1/10000$);

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De zeer vaak, vaak en soms voorkomende bijwerkingen werden doorgaans geïdentificeerd in gegevens van klinisch onderzoek. De zelden en zeer zelden voorkomende bijwerkingen werden in het algemeen geïdentificeerd door spontane meldingen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: trombocytopenie;

Niet bekend : anemie (inclusief aplastische en hemolytische anemie).

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: anafylaxis, anafylactische reactie.

Psychische stoornissen

Soms: slapeloosheid;

Niet bekend : hallucinaties.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn, verwardheid, nervositeit, paresthesiën, angst, depressie;

Niet bekend : aseptische meningitis (in het bijzonder bij patiënten met auto-immuunziekten zoals systemische lupus erythematosus (SLE), *mixed connective tissue disease*, met symptomen zoals stijve nek, hoofdpijn, misselijkheid, braken, koorts en desoriëntatie (zie rubriek 4.4).

Oogaandoeningen

Soms: gezichtsstoornissen.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: tinnitus, ooraandoening.

Bloedvataandoeningen

Vaak: verhoogde bloeddruk.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspnea, luchtwegaandoening, epistaxis;

Zeer zelden: interstitiële pneumonie.

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: diarree, constipatie, dyspepsie, gastritis, misselijkheid, buikpijn, flatulentie, occult

fecaal bloed;

Soms: duodenumulcus, maag-darmbloeding, maagzweer, maag-darmaandoening, melaena, braken, stomatitis, droge mond.

Gastro-intestinale bijwerkingen komen het vaakst voor. Ulcus pepticum, maag-darmperforatie of -bloeding, soms met dodelijke afloop, kunnen zich voordoen, vooral bij oudere personen (zie rubriek 4.4). Misselijkheid, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemese, stomatitis ulcerosa, exacerbatie van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) zijn gemeld na toediening. Gastritis is minder vaak vastgesteld.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: leverfalen, geelzucht, verhoogde leverfunctie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag, pruritus;

Soms: lichtgevoeligheid, netelroos, zweten;

Zeer zelden: blaarvorming, zoals toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythema multiforme, angioneurotisch oedeem, pseudoporfyrie, alopecia.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: myopathie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: urinewegaandoeningen;

Zeer zelden: nierfalen, nefrotisch syndroom.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: menorrhagie.

Algemene aandoeningen en stoornissen op de toedieningsplaats

Vaak: oedeem;

Soms: asthenie, vermoeidheid.

Onderzoeken

Soms: verhoogde leverfunctietests.

Oedeemvorming, hypertensie en hartfalen zijn gerapporteerd in associatie met behandeling met een niet-steroïdale ontstekingsremmer.

Maag-darmulceratie, -perforatie en -bloeding kunnen dodelijk zijn, vooral bij oudere patiënten.

Klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens lijken uit te wijzen dat gebruik van bepaalde niet-steroïdale ontstekingsremmers (vooral bij hoge dosissen en langdurige behandeling) kan gepaard gaan met een licht verhoogde kans op arteriële trombotische voorvallen (bijv. myocardinfarct of beroerte 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:

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

De ervaring met overdosering van Gambaran is zeer beperkt. Inname van 15 g door een volwassen patiënt heeft een matige intoxicatie veroorzaakt.

Symptomen

Te verwachten symptomen omvatten misselijkheid, vermoeidheid, hoofdpijn, braken, epigastrische pijn, maag-darmbloeding, neiging tot oedeem, uitzonderlijk diarree, desoriëntatie, opgewondenheid, coma, slaperigheid, duizeligheid en soms convulsies. In geval van ernstige vergiftiging zijn nierfalen en leverbeschadiging mogelijk.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum. Nabumeton en 6-MNA, de actieve metaboliet ervan, zijn niet dialyseerbaar.

In geval van overdosering dient een maagspoeling te worden uitgevoerd of adsorberende koolstof te worden toegediend, evenals zo nodig antacida, en dient de gepaste symptomatische behandeling te worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: niet-steroïdale ontstekingsremmer, ATC-code: M01AX01.

Gambaran is een niet-steroïdale ontstekingsremmer die ook een analgetische en antipyretische werking uitoefent. Het bevat nabumeton, wat een 'prodrug' is, niet zuur en dat op zich geen werking uitoefent.

Net zoals het geval is bij de andere niet-steroïdale ontstekingsremmers, is het werkingsmechanisme ervan alsnog niet volledig opgehelderd. De analgetische en ontstekingsremmende werking ervan lijkt het gevolg te zijn van een remmend effect van de belangrijkste metaboliet ervan, met name 6-methoxy-2-naftylazijnzuur, op de biosynthese van prostaglandinen.

Uit beperkt onderzoek bij vrijwilligers blijkt dat deze metaboliet bij de aanbevolen dosis geen invloed heeft op de bloedingstijd en slechts een zeer zwak effect heeft op de trombocytenuitstrooming. Niettemin kan de mogelijkheid van een invloed op bepaalde parameters van de hemostase niet worden uitgesloten, net zo min als bij andere niet-steroïdale ontstekingsremmers.

In vergelijking met andere niet-steroïdale ontstekingsremmers is bij nabumeton een mindere frequentie van ulcus pepticum, bloeding en perforatie gemeld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt ongeveer 80% van Gambaran geresorbeerd. De resorptie gebeurt grotendeels in de dunne darm en wordt noch verminderd door de inname van voedsel, noch

beïnvloed door maagzuurbindende middelen, salicylaten en paracetamol.

Nabumeton op zich is niet meetbaar in het plasma omdat het na resorptie tijdens de eerste leverdoorgang snel biologisch omgevormd wordt tot de belangrijkste actieve metaboliet ervan, met name 6-methoxy-2-naftylazijnzuur of 6-MNA.

Na orale toediening van 1 g Gambaran wordt 35% omgevormd tot deze metaboliet en 50% tot niet-geïdentificeerde metabolieten die daarna in de urine worden uitgescheiden.

6-MNA dringt gemakkelijk door in de membraan, het synoviaal vocht en het fibreus kapselweefsel, waar het de vereiste concentratie bereikt en aanhoudt voor een ontstekingsremmende werking.

De actieve metaboliet (6-MNA) wordt voor meer dan 99% aan plasmaproteïnen gebonden.

De serumhalveringstijd bedraagt ongeveer 24 uur. Aangehouden therapeutische bloedspiegels (6-MNA) worden binnen de 3 dagen bereikt door één enkele dagelijkse inname van 1 g Gambaran.

De excretie van de metabolieten gebeurt grotendeels via de urine in de vorm van sterk wateroplosbare conjugaten; slechts 2% van de metabolieten wordt in niet-geconjugeerde vorm uitgescheiden. Er is geen enterohepatische hercirculatie van de actieve metaboliet.

Een uitgesproken analgetisch effect bij vrijwilligers werd vastgesteld 4 uur na toediening van dosissen van 1 of 2 g Gambaran.

Bij acute artrose wordt verlichting van de pijn vastgesteld 24 uur na toediening van 2 g Gambaran.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet van toepassing.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Natriumlaurylsulfaat;
Hydroxypropylmethylcellulose;
Carboxymethylzetmeel;
Microkristallijne cellulose.

Omhulsel:

Hydroxypropylmethylcellulose;
Polyethyleenglycol;
Natriumsacharine;
Vloeibare karamelsmaakstof (der. nr. 42/884);
Titaniumdioxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Het geneesmiddel dient bij kamertemperatuur (15 - 25°C) te worden bewaard in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van 30 en 60 filmomhulde tabletten in PVC/ALU.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatris Healthcare
Terhulpseseenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE:
BE135545

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 oktober 1986
Datum van laatste verlenging: 13 mei 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2023
Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2023