ANSM - Mis à jour le : 08/06/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NABUCOM 500 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nabumétone ..... 500 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients à effet notoire : sans objet.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du principal métabolite de la nabumétone, l'acide 6-méthoxy-2-naphtyl acétique (6 MNA), de l'importance des manifestations d'intolérance auxquelles le médicament donne lieu, et de sa place dans l'éventail des produits anti-inflammatoires actuellement disponibles. Elles sont limitées à :

- Traitement symptomatique au long cours :
  - des rhumatismes inflammatoires chroniques notamment polyarthrite rhumatoïde,
  - de certaines arthroses invalidantes et douloureuses notamment coxarthroses et gonarthroses.
- Traitement symptomatique de courte durée de poussées aiguës d'arthroses.

Ce médicament est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 15 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adulte

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

La posologie quotidienne est de 1 g (en 1 à 2 prises) à 2 g (en 2 prises) par jour, en fonction de la réponse clinique.

Ne pas dépasser la posologie de 2 g par jour.

Sujet âgé

En raison d'une possible augmentation des taux sériques chez ces sujets, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 1 gramme par jour.

Insuffisance rénale

En cas de clairance de la créatinine ? 30 ml/min (insuffisance rénale sévère), ce médicament ne doit pas être utilisé (voir rubrique 4.3).

En cas de clairance de la créatinine > 30 ml/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie, il est néanmoins recommandé de débuter le traitement par la posologie la plus faible et de l'augmenter progressivement en fonction de la réponse individuelle du patient en surveillant plus particulièrement les sujets âgés.

Population pédiatrique

En l'absence de données suffisantes, ce médicament ne doit pas être administré chez l'enfant de moins de 15 ans.

Mode d'administration

Comprimés pelliculés : à avaler entiers, sans être croqués ni mâchés, avec un peu d'eau.

La prise de nabumétone peut avoir lieu indifféremment avec de la nourriture ou à distance d'un repas.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la nabumétone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- antécédent d'urticaire, réactions allergiques ou asthme déclenchés après la prise d'autres AINS ou acide acétylsalicylique. Des réactions anaphylactiques graves, rarement fatales ont été rapportées en cas de traitement par AINS chez des patients présentant de tels antécédents,
- antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS,
- ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrents (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés),
- insuffisance hépato-cellulaire sévère,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ? 30 ml/min) (voir rubrique 4.2),
- insuffisance cardiaque sévère, accident vasculaire cérébral ou hémorragie,
- en l'absence de données suffisantes, la nabumétone ne doit pas être administrée chez l'enfant de moins de 15 ans,

- grossesse, à partir du début du 6ème mois (24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6),
- chez la femme qui allaite (voir rubrique 4.6).

Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en cas d'association avec (voir rubrique 4.5) :

- les anticoagulants oraux,
- d'autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses),
- l'héparine,
- le lithium,
- le méthotrexate à partir de 20 mg/semaine,
- le pemetrexed.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de mort fœtale
NABUCOM 500 mg, comprimé pelliculé expose à un risque de mort fœtale même après une seule prise en raison de sa toxicité cardio-pulmonaire (constriction du canal artériel et de la survenue d'un oligoamnios voir rubrique 4.3).
Effets chez l'enfant à naitre
NABUCOM 500 mg, comprimé pelliculé expose également le nouveau-né à un risque d'atteinte rénale (insuffisance rénale), de fermeture prématurée du canal artériel et d'hypertension pulmonaire. Voir rubrique 4.6).
NABUCOM 500 mg, comprimé pelliculé est contre-indiqué chez la femme enceinte à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée).
En cas de grossesse planifiée ou au cours des 5 premiers mois (avant 24 semaines d'aménorrhée), NABUCOM 500 mg, comprimé pelliculé ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue.

Mises en garde spéciales

L'utilisation concomitante de NABUCOM 500 mg, comprimé pelliculé avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (cox-2), doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2 et paragraphes "Effets gastro-intestinaux" et "Effets cardiovasculaires et cérébro-vasculaires" ci-dessous).

Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'acide acétylsalicylique et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme parfois fatale notamment chez certains sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à un AINS (voir rubrique 4.3).

Sujet âgé

Les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforation pouvant être fatales (voir rubrique 4.2 et ci-dessous). Il est conseillé de ne pas dépasser la dose de 1 g par jour.

Effets gastro-intestinaux

Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faible dose d'acide acétylsalicylique ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5).

Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel prédictif d'une ulcération (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements associés susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoïdes administrés par voie orale, les anticoagulants oraux tels que la warfarine, les AINS, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant NABUCOM 500 mg, comprimé pelliculé, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients présentant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn), en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

D'après l'analyse des données issues des études cliniques réalisées avec la nabumétone avant ou après l'autorisation de mise sur le marché, la fréquence moyenne cumulative de perforations gastro-intestinales, ulcérations ou hémorragies chez des patients traités pendant 3 à 6 mois, 1 an et 2 ans a été respectivement de 0,3%, 0,5% et 0,8%. Bien que ces fréquences semblent faibles, il faut noter que ces effets indésirables peuvent apparaître même en l'absence d'antécédents de pathologies gastro-intestinales.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés en association au traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour la nabumétone.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique, et/ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire) ne devront être traités par la nabumétone qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risques pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Effets cutanés

Des réactions cutanées graves, à type de dermatite exfoliative, 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).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, dans les deux premiers mois de traitement. NABUCOM 500 mg, comprimé pelliculé devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

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.

Insuffisance rénale fonctionnelle

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants :

- sujets âgés,
- médicaments associés tels que : IEC, sartans, diurétiques (voir rubrique 4.5),
- hypovolémie quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale chronique,
- syndrome néphrotique,
- néphropathie lupique,

- cirrhose hépatique décompensée.

Rétention hydro-sodée

Rétention hydro-sodée avec possibilité d'œdèmes, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible (voir rubrique 4.5).

Hyperkaliémie

Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémiants (voir rubrique 4.5).

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

Précautions d'emploi

Les AINS peuvent masquer les signes ou symptômes d'une infection (fièvre, douleur et œdèmes).

Des cas de vision trouble ou d'activité visuelle réduite ont été rapportés lors de traitement par AINS, dont la nabumétone. Les patients présentant de tels troubles visuels doivent effectuer un examen ophtalmologique.

En cas de lupus érythémateux disséminé et collagénose mixte, le risque de méningite aseptique peut être accru (voir rubrique 4.8).

Comme avec les autres AINS, des anomalies de la fonction hépatique, de rares cas d'ictères et d'insuffisances hépatiques (dont certaines d'évolution fatale) ont été rapportés. Les patients présentant des signes ou symptômes d'une anomalie hépatique ou ayant des antécédents de fonction hépatique anormale au cours du traitement par la nabumétone doivent être examinés pour écarter toute atteinte hépatique plus grave. Le traitement par la nabumétone doit être interrompu en cas de survenue de telles anomalies.

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

Risque lié à l'hyperkaliémie

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisant lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus mentionnés.

L'administration simultanée de nabumétone avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du patient :

Associations déconseillées

+ **Autres AINS**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ **Acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires (? 1 g par prise et/ou ? 3 g par jour), et à des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou 3 g par jour)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ **Anticoagulants oraux**

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique 4.4). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

+ **Héparines non fractionnées, héparines de bas poids moléculaire et apparentés (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé)**

Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ **Lithium**

Augmentation de la lithiémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'anti-inflammatoire non stéroïdien.

+ **Méthotrexate** *(utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine)*

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

+ **Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale faible à modérée)**

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade ; surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

+ **Méthotrexate** *(utilisé à des doses inférieures ou égales à 20 mg/semaine)*

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

+**Ciclosporine**

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

+**Tacrolimus**

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

+**Pemetrexed (patients ayant une fonction rénale normale)**

Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de la clairance rénale par les AINS).

Surveillance biologique de la fonction rénale.

+ Tenofovir disoproxil

Risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale.

En cas d'association, surveiller la fonction rénale.

Associations à prendre en compte

+**Acide acétylsalicylique à des doses anti-agrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+**Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone)**

Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

+**Anti-agrégants plaquettaires et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**

Augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4).

+**Héparines non fractionnées et héparines de bas poids moléculaires et apparentés (doses préventives)**

Augmentation du risque hémorragique.

+**Bêta-bloquants (sauf esmolol)**

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

+**Déférasirox**

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

+ Digitaliques

Augmentation des concentrations plasmatiques des digitaliques.

+ Molécules qui ont une forte liaison aux protéines plasmatiques, comme les sulfamides, sulfonylurées ou dérivés de l'hydantoïne

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

+ Mifépristone

Réduction de l'effet de la mifépristone par les AINS.

La nabumétone ne doit pas être utilisée durant les 8-12 jours qui suivent l'administration de mifépristone.

+ Probénécide

Réduction du métabolisme de la nabumétone et réduction de l'élimination de la nabumétone et de ses métabolites.

+ Quinolones

Possible majoration du risque de convulsions lié aux quinolones en cas d'association avec les AINS.

+ Alcool, bisphosphonates, pentoxifylline et sulfinpyrazone

Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

A partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) : toute prise de **NABUCOM 500 mg, comprimé pelliculé**, même ponctuelle, est **contre-indiquée**. Une prise même unique à partir de 24 semaines d'aménorrhée justifie un contrôle échographique cardiaque et rénal du fœtus et/ou du nouveau-né.
Sauf nécessité absolue, NABUCOM 500 mg, comprimé pelliculé ne doit pas être prescrit chez une femme qui envisage une grossesse ou au cours des 5 premiers mois de grossesse (avant 24 semaines d'aménorrhée). Le cas échéant, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Une prise prolongée est fortement déconseillée.
En cas de prise à partir de la 20ème semaine d'aménorrhée, une surveillance cardiaque et rénale du fœtus pourrait s'avérer nécessaire.
En cas de survenue d'oligoamnios, ou de constriction du canal artériel, le traitement par NABUCOM 500 mg, comprimé pelliculé doit être interrompu.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus.

Risques associés à l'utilisation au cours du 1er trimestre

Des études épidémiologiques suggèrent qu'un traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours du 1er trimestre de grossesse est associé à une augmentation du risque de fausse-couche.

Pour certains AINS, un risque augmenté de malformations cardiaques et de la paroi abdominale (gastroschisis) est également décrit. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire fœtale est passé de moins de 1% à approximativement 1,5% en cas d'exposition au 1er trimestre. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogénèse provoque une perte pré et post-implantatoire accrue, une augmentation de la létalité embryo-fœtale et une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires.

Risques associés à l'utilisation au cours du 2ème et 3ème trimestre

- A partir de la 12ème semaine d'aménorrhée

La prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque d'atteinte fonctionnelle rénale :

- *In utero* (mise en route de la diurèse fœtale): un oligoamnios peut survenir peu de temps après le début du traitement. Celui-ci est généralement réversible à l'arrêt

du traitement. Il peut se compliquer d'un anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée à un AINS.

- *A la naissance : une insuffisance rénale (réversible ou non) peut être observée voire persister surtout en cas d'exposition tardive et prolongée avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée.*

- A partir de la 20ème semaine d'aménorrhée :

En plus de l'atteinte fonctionnelle rénale (cf. supra), la prise maternelle d'un AINS expose le fœtus à un risque de **constriction du canal artériel** (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement).

- A partir de la 24ème semaine d'aménorrhée :

Le risque de **toxicité cardio-pulmonaire** (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) devient plus important et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire à une mort fœtale *in utero*. Ce risque est d'autant plus important et moins réversible que la prise est proche du terme. Cet effet existe même pour une prise ponctuelle

En fin de grossesse (proche du terme), la prise d'AINS expose également la mère et le nouveau-né à :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses de médicament ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

Allaitement

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de la nabumétone pendant l'allaitement. On ne sait pas si la nabumétone est excrétée dans le lait maternel. Chez le rat, le 6 MNA est excrété dans le lait animal.

Compte tenu du risque éventuel d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, l'allaitement est contre-indiqué.

Fertilité

Comme tous les AINS, l'utilisation de ce médicament peut temporairement altérer la fertilité féminine en agissant sur l'ovulation ; il est donc déconseillé chez les femmes souhaitant concevoir un enfant. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou réalisant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

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

Des cas de vertiges et confusion ont été rapportés après administration de nabumétone. En cas de survenue de ces symptômes, les patients devront s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel (par exemple, infarctus

du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4). (*)

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcérative, douleur abdominale, melæna, hématémèse, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique 4.4) ont été rapportées à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. (#)

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), dont la dermatite exfoliative, 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 événements indésirables sont listés ci-dessous par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : Très fréquent (? 1/10), Fréquent (? 1/100, 1/10), Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), Rare (?1/10 000, 1/1 000), Très rare (1/10 000) y compris les cas isolés, Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence des événements indésirables

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)	Rare (? 1/10 000, 1/1 000)	Très rare (1/10 000)
Affections hématologiques et du système lymphatique					thrombopénie
Affections du système immunitaire					anaphylaxie, réaction anaphylactoïde
Affections psychiatriques			confusion, nervosité, insomnie		

	Fréquence des événements indésirables				
Classes de systèmes d’organes	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)	Rare (? 1/10 000, 1/1 000)	Très rare (1/10 000)
Affections du système nerveux			somnolence, vertiges, céphalées, paresthésies		
Affections oculaires			troubles visuels, troubles oculaires		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		acouphènes, troubles auditifs			
Affections cardio-vasculaires (*)		élévation de la pression artérielle			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			dyspnée, troubles respiratoires, épistaxis		pneumonie interstitielle

	Fréquence des événements indésirables				
Classes de systèmes d’organes	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)	Rare (? 1/10 000, 1/1 000)	Très rare (1/10 000)
Affections gastro-intestinales (#)		diarrhées, constipation, dyspepsie, gastrite, nausées, douleur abdominale, flatulences	ulcération duodénale, hémorragies gastro-intestinales, ulcères peptiques, troubles gastro-intestinaux, melæna, vomissements, stomatite, xérostomie		
Affections hépatobiliaires			élévations des enzymes hépatiques		insuffisance hépatique, hépatite, ictère
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		rash, prurit	photosensibilité, urticaire, sudation		réactions bulleuses comprenant le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell, le syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, l’érythème polymorphe, l’angiœdème, la pseudo-porphyrie, l’alopécie
Affections musculo-squelettiques et systémiques			myopathie		

	Fréquence des événements indésirables				
Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100)	Rare (? 1/10 000, 1/1 000)	Très rare (1/10 000)
Affections du rein et des voies urinaires			uropathie		insuffisance rénale, syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein					ménorragies
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		œdèmes	fatigue, asthénie		

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Signes et symptômes

Il n'y a pas d'antidote spécifique.

La nabumétone et son métabolite actif (6 MNA) ne sont pas dialysables.

Traitement

Traitement à prévoir en cas de surdosage : lavage gastrique suivi de charbon activé avec traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROIDIEN, code ATC : M01AX01.

La nabumétone est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe de naphtylalkalones, de l'ensemble des dérivés de l'acide arylcarboxylique.

Effets pharmacodynamiques

- Activité anti-inflammatoire,
- activité antalgique,
- activité antipyrétique,
- activité inhibitrice des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La nabumétone est bien résorbée après administration orale.

Sa biodisponibilité est de l'ordre de 80 %. Après absorption, elle subit un effet de premier passage hépatique et se transforme rapidement et quasi totalement en acide 6-méthoxy-2-naphtylacétique (6 MNA), principal métabolite actif, dont la concentration maximum est atteinte en 6 heures en moyenne.

La résorption digestive de la nabumétone n'est influencée ni par la prise de nourriture, ni par celle d'hydroxyde d'aluminium, de salicylés, de cimétidine et de paracétamol. Elle est augmentée avec la prise concomitante de lait. Des taux sanguins soutenus du principal métabolite actif, le 6 MNA, ont été observés avec une seule prise quotidienne de 1 g de nabumétone. Le plateau d'équilibre, selon le rythme de prise (1 ou 2 prises) est atteint en 4 à 7 jours.

Distribution

La demi-vie d'élimination du 6 MNA, principal métabolite actif, se situe entre 20 et 24 heures. Elle n'est en principe pas modifiée chez le sujet âgé ni chez l'insuffisant rénal même atteint sévèrement (CI 9-63 ml/min).

Le 6 MNA se distribue dans le liquide synovial avec une C_{max} qui survient environ 4 heures après le pic sérique. Chez l'animal, il passe la barrière placentaire et est excrété dans le lait.

Le 6 MNA se lie fortement aux protéines plasmatiques (99 %).

Biotransformation

Après absorption sous forme inchangée, la nabumétone se métabolise rapidement et quasi totalement (effet de premier passage hépatique) en acide 6-méthoxy-2-naphtylacétique (6 MNA), principal métabolie actif ; la molécule mère n'apparaît pas dans le plasma. D'autres métabolites sont également présents mais en quantité minime.

Aucun phénomène d'auto-induction ni d'auto-inhibition enzymatique n'a été mis en évidence.

Chez l'insuffisant hépatique, le pic plasmatique de 6 MNA est observé plus tardivement.

Élimination

L'excrétion des métabolites se fait sous forme conjuguée principalement par voie urinaire (80 %).

Seulement 2 % du métabolite principal, le 6 MNA, sont excrétés sous forme inchangée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les anomalies toxicologiques de la nabumétone observées lors des études précliniques sont celles habituellement rencontrées avec les AINS, notamment lésions rénales et intestinales au cours des études chroniques réalisées chez le rat.

Chez le singe, aucune lésion rénale n'a été observée après un an d'administration de doses 10 fois supérieures aux doses usuelles recommandées.

Les études expérimentales n'ont pas montré de pouvoir mutagène, ni carcinogène.

Toxìcologie de la reproduction :

Les études réalisées chez l'animal avec des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines ont mis en évidence une augmentation des pertes pré et post implantatoires et une toxicité embryo-fœtale. Une augmentation du risque de malformations, notamment cardiovasculaires a également été rapportée chez l'animal après administration d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycolate de carboxyméthylamidon sodique, laurylsulfate de sodium, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

Pelliculage : dioxyde de titane (E171), hydroxypropylméthylcellulose, propylèneglycol, saccharine sodique, arôme caramel.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

ARROW GENERIQUES

26 AVENUE TONY GARNIER

69007 LYON

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 332 711 5 2 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I