

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 avril 2017*nabumétone***NABUCOX 500 mg, comprimé pelliculé**

B/28 (CIP : 34009 332 711 5 2)

NABUCOX 1 g, comprimé dispersible

B/14 (CIP : 34009 346 501 8 5)

B/28 (CIP : 34009 332 717 3 2)

Laboratoire EXPANSCIENCE

Code ATC	M01AX01 (anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">- « Traitement symptomatique au long cours :<ul style="list-style-type: none">• 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date des AMM (procédure nationale) : 30 avril 1990 Rectificatifs du 19/09/2012 (4.2, 4.3, 4.4, 4.5 et 4.8 du RCP) suite aux évaluations européennes des AINS sur la sécurité gastro-intestinale, cardiovasculaire et cutanée, et suite à l'actualisation du thésaurus des interactions médicamenteuses
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 M Muscle et squelette M01 Anti-inflammatoires et antirhumatismaux M01A Anti-inflammatoires, antirhumatismaux non stéroïdiens M01AX Autres anti-inflammatoires antirhumatismaux non stéroïdiens M01AX01 nabumétone

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 24/03/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 29/02/2012, la Commission a considéré que le SMR de ces spécialités restait important dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment la polyarthrite rhumatoïde et dans le traitement de l'arthrose.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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 disponible. 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 16 mars 2009 au 15 mars 2012).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en septembre 2012 dans le cadre de l'harmonisation européenne du RCP des AINS :

- 4.2. Posologie et mode d'administration
- 4.3. Contre-indications
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.8. Effets indésirables

Cf. tableau en annexe

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2016), NABUCOX a fait l'objet de 1 020 750 prescriptions (596 267 prescriptions de NABUCOX 1 g et 424 483 prescriptions de NABUCOX 500 mg).

NABUCOX est majoritairement prescrit dans les lombalgies basses (26% des prescriptions) et les douleurs articulaires (12% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 29/02/2012, la place de NABUCOX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

La Commission attire l'attention sur le respect des règles de bon usage des AINS. En tant qu'AINS, la nabumétone expose à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux. D'une manière générale, le choix d'un AINS doit reposer sur la prise en considération des facteurs de risque individuels du patient, du profil de sécurité d'emploi propre à chaque AINS et des préférences personnelles du patient. Il est recommandé de les utiliser à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible. En cas de douleur chronique, il est recommandé de réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement par AINS, qui n'est que symptomatique, de ne pas associer deux AINS et de respecter les contre-indications.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 29/02/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'arthrose et les rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment la polyarthrite rhumatoïde, sont potentiellement graves et invalidants.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment de la polyarthrite rhumatoïde et moyen dans le traitement des arthroses.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un médicament de première ou de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment la polyarthrite rhumatoïde et dans le traitement de l'arthrose.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement au regard de la recommandation d'utiliser la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible.

06 ANNEXE : MODIFICATIONS DU RCP DE NABUCOX INTERVENUES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

RCP 14/06/2005	RCP 19/09/2012
<p>4. DONNEES CLINIQUES [...]</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration Adulte</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p>4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> à partir du 6^{ème} mois de grossesse (voir rubrique 4.6). <input type="checkbox"/> antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de nabumétone ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine, <input type="checkbox"/> ulcère gastro-duodénal en évolution, <input type="checkbox"/> insuffisance hépato-cellulaire sévère, <input type="checkbox"/> insuffisance rénale sévère, <input type="checkbox"/> en l'absence de données suffisantes, la nabumétone ne doit pas être administrée chez l'enfant de moins de 15 ans. <p>Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en cas d'association avec:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> les anticoagulants oraux, <input type="checkbox"/> d'autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses), <input type="checkbox"/> l'héparine, <input type="checkbox"/> le lithium, <input type="checkbox"/> le méthotrexate à partir de 15 mg/semaine, <input type="checkbox"/> la ticlopidine. <p>(voir rubrique 4.5).</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES [...]</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration Adulte</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p>4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) (voir rubrique 4.6), <input type="checkbox"/> antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise de nabumétone ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, acide acétylsalicylique, <input type="checkbox"/> antécédents d'allergie aux autres constituants du comprimé, <input type="checkbox"/> antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS, <input type="checkbox"/> ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrents (2 épisodes distincts, ou plus, d'hémorragie ou d'ulcération objectivés), <input type="checkbox"/> insuffisance hépato-cellulaire sévère, <input type="checkbox"/> insuffisance rénale sévère, <input type="checkbox"/> insuffisance cardiaque sévère, <input type="checkbox"/> en l'absence de données suffisantes, la nabumétone ne doit pas être administrée chez l'enfant de moins de 15 ans. <p>Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé en cas d'association avec (voir rubrique 4.5):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> les anticoagulants oraux, <input type="checkbox"/> d'autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses), <input type="checkbox"/> l'héparine, <input type="checkbox"/> le lithium, <input type="checkbox"/> le méthotrexate à partir de 20 mg/semaine, <input type="checkbox"/> le pemetrexed.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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'aspirine 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.

Comme avec tous les AINS, le traitement par la nabumétone ne pourra être instauré chez les sujets présentant des antécédents d'œsophagite, de gastrite, et/ou d'ulcères gastro-duodénaux qu'après s'être assuré de la guérison complète de ces affections. Comme avec tous les AINS, l'administration au long cours est associée à un accroissement du risque d'effets indésirables au niveau de la sphère digestive.

La survenue de symptômes évoquant une atteinte hépatique doit faire pratiquer un dosage des transaminases. En cas d'élévation de leur concentration et à plus forte raison en cas d'ictère, le traitement doit être interrompu de façon définitive et la réadministration est à proscrire.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

L'utilisation concomitante de NABUCOX 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 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 (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 inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcération survenant chez un patient recevant NABUCOX, le traitement doit être arrêté.

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

Des réactions cutanées sévères et des allergies mettant en jeu le pronostic vital peuvent se produire avec tous les AINS. Il y a lieu de remettre en cause la poursuite du traitement par nabumétone en présence d'effets indésirables cutanéomuqueux.

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.

(voir rubrique 4.8).

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, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell ont été très rarement rapportées lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8).

L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. NABUCOX devra être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

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 hyperkaliémiant ([voir rubrique 4.5](#)).

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

Précautions d'emploi

Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

La survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou aux AINS. Dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué.

Les effets indésirables sont souvent plus mal tolérés chez les sujets âgés, fragilisés, qui nécessitent donc une surveillance accrue, comme avec les autres AINS. Chez le sujet âgé dont la fonction rénale, hépatique et cardiaque sont fréquemment altérées, la prudence est de rigueur et il est conseillé de ne pas dépasser la dose de 1 gramme par jour.

Le traitement par la nabumétone doit être interrompu en cas d'apparition d'ulcère gastro-duodéal ou d'hémorragie digestive.

Il convient de surveiller la diurèse, l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs et la fonction rénale pendant le traitement, chez certains sujets à risque: sujets âgés, sujets atteints d'insuffisance cardiaque congestive, de cirrhose, de syndrome néphrotique ou d'insuffisance rénale, malades sous diurétiques, ou ayant subi une intervention chirurgicale majeure responsable d'hypovolémie.

Il ne faut pas dépasser la dose maximale recommandée, même en cas d'effet thérapeutique insuffisant, ni associer le traitement à un autre AINS et aux salicylés en raison du risque d'augmentation de la toxicité sans avantage thérapeutique prouvé.

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

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 hyperkaliémiant ([voir rubrique 4.5](#)).

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

Précautions d'emploi

La nabumétone, comme tout médicament inhibiteur de la synthèse des cyclooxygénases et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent concevoir un enfant.

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 hyperkaliémiant, 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.

Associations déconseillées

+ Autres AINS (y compris les salicylés à fortes doses)

Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

+ Anticoagulants oraux

Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

+ Héparines

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

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique (et biologique pour les héparines non fractionnées) étroite.

+ **Lithium**: décrit pour le diclofénac, le kétoprofène, l'indométacine, la phénylbutazone, le piroxicam.

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 lithiémie 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 ou égales à 15 mg/semaine

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

+ Ticlopidine

Augmentation du risque hémorragique (synergie des activités antiagrégantes plaquettaires).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite (incluant le temps de saignement).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de**

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 malade:

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 nécessaire, surveiller étroitement la lithiémie 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, clairance de la créatinine comprise entre 45 ml / min et 80 ml / min)**

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**

l'angiotensine II

Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une inhibition des prostaglandines rénales). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur pour les IEC et les inhibiteurs de l'angiotensine II. Hydrater le malade; surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Méthotrexate *utilisé à des doses inférieures à 15 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.

+ Pentoxifylline

Augmentation du risque hémorragique.

Renforcer la surveillance clinique et contrôle plus fréquent du temps de saignement.

+ Zidovudine

Risque de toxicité accrue sur la lignée rouge (action sur les réticulocytes) avec anémie sévère survenant 8 jours après l'introduction de l'AINS.

Contrôle de la NFS et du taux de réticulocytes 8 à 15 jours après le début du traitement par l'AINS.

Associations à prendre en compte

+ Bêta-bloquants: *par extrapolation, à partir de l'indométacine*

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

+ Ciclosporine

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

+ Dispositif intra-utérin

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.

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.

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 en traitement substitutif)

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.

Risque (controversé) de diminution d'efficacité du dispositif intra-utérin.

+ Thrombolytiques

Augmentation du risque hémorragique.

4.8. Effets indésirables

Gastro-intestinaux

Des manifestations gastro-intestinales bénignes à type de dyspepsies, diarrhée, nausées, douleurs abdominales ou épigastriques, flatulences, constipation sont le plus souvent observées. Plus rarement des troubles graves à type de perforations, ulcères, saignements ont également été notifiés.

Réactions d'hypersensibilité

- dermatologiques: rash, urticaires et possibilité d'aggravation d'urticaire chronique, prurit, réactions de photosensibilité et chute de cheveux. De rares cas d'atteintes bulleuses (syndromes de Stevens Johnson et Lyell) ont été rapportés.
- respiratoires: possibilité de survenue de crise d'asthme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS),
- générales: possibilité de survenue d'œdème de Quincke.

Rénaux

- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie ([voir rubriques 4.4 et 4.5](#)).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque ([voir rubrique 4.4](#)).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA: des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Neurologiques

Possibilité de céphalées, vertiges, troubles du sommeil.

Hématologiques

La nabumétone est susceptible d'entraîner des anémies, des perturbations de la lignée blanche (leucopénie) et des thrombopénies.

Hépatiques

Des élévations des enzymes hépatiques, le plus souvent transitoires et réversibles ont été observées. Des atteintes hépatiques plus sévères (ictère, hépatites graves ou

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).

Effets gastro-intestinaux

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 ulcéreuse, douleur abdominale, melæna, hématurie, 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.

Effets cardiovasculaires

Œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS.

Rarement ont été rapportés: élévation de la pression artérielle, tachycardie, douleur thoracique, arythmie, palpitations, hypotension, insuffisance cardiaque congestive.

Réactions cutanées

Très rarement des réactions bulleuses (comprenant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell) ont été observées.

Ont également été rapportées: rash, urticaire et aggravation d'urticaire chronique, prurit, purpura.

Des cas de photosensibilisation ont été exceptionnellement rapportés.

Effets rénaux

- Rétention hydrosodée, hyperkaliémie ([voir rubrique 4.4 et 4.5](#)).
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque ([voir rubrique 4.4](#)).
- Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA: des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire ont été rapportés.

Effets sur le système nerveux central

Possibilité de céphalées, vertiges, troubles du sommeil.

Réactions d'hypersensibilité

- respiratoires: possibilité de survenue de crise d'asthme, en particulier chez les sujets allergiques à l'aspirine et aux autres AINS,
- générales: possibilité de survenue d'œdème de Quincke.

Effets hématologiques

La nabumétone est susceptible d'entraîner des anémies, des perturbations de la lignée blanche (leucopénie) et des thrombopénies.

fatales) ont été très rarement rapportées.
[...]

Effets hépatiques

Des élévations des enzymes hépatiques, le plus souvent transitoires et réversibles ont été observées. Des atteintes hépatiques plus sévères (ictère, hépatites graves ou fatales) ont été très rarement rapportées.

[...]