

Indicatie

Symptomatische behandeling van artrose en reumatoïde artritis .(1,2)

Nabumeton is ook geregistreerd voor acute en chronische nociceptieve pijn. Deze indicatie wordt hier niet besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Nabumeton wordt door Ephor als mogelijke behandeling geadviseerd van reumatoïde artritis en artrose, vergelijkbaar met **celecoxib**, **diclofenac**, **etorixoxib**, **ibuprofen**, en **naproxen**.(3)

In verband met mogelijke gastro-intestinale complicaties is bij ouderen altijd een maagbeschermer geïndiceerd.

NSAID's dienen bij kwetsbare ouderen met grote terughoudendheid te worden toegepast. Kwetsbare ouderen zijn extra gevoelig voor de bijwerkingen van NSAID's: gastro-intestinale bloedingen, cardiovasculaire complicaties en nierfunctiestoornissen.

Dosering: geadviseerd wordt om NSAID's zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven.

Begindosering bij ouderen 500 mg per dag; bij ernstige gevallen tijdelijk (3-4 weken) verhogen, max. 1000 mg per dag in 1-2 doses tot de acute fase onder controle is.

Gebruiksgemak: de tabletten dienen in hun geheel ingenomen te worden met water, de dispers tabletten in een ruime hoeveelheid water uiteen laten vallen en goed roeren. De tabletten kunnen 1-2 maal daags worden gedoseerd. De tabletten en dispers van 1 gram hebben een breukleuf.

Stoppen van de medicatie: nabumeton moet zo snel als kan worden gestopt.

Nabumeton kan ineens worden gestopt of de dosis kan 2-4 weken worden gehalveerd en dan gestopt.(4)

Gebruik nabumeton niet langdurig (>3 maanden) voor pijnverlichting bij artrose zonder dat paracetamol in adequate dosering geprobeerd is.(5)

Ervaring: er zijn een middel groot aantal (ruim 600) ouderen in placebo- en/of actief gecontroleerde geblindeerde RCTs bestudeerd.(6-8)

Effectiviteit:

Bij ouderen zijn 2 placebo- gecontroleerde studies uitgevoerd, waaruit de significante effectiviteit van nabumeton bleek.(6,7) In actief gecontroleerde geblindeerde en open-label studies was nabumeton vergelijkbaar met ibuprofen, diclofenac en andere NSAIDs.(8-10)

Bijwerkingen: oudere patiënten zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals ulcera, bloedingen en dyspepsie.

Diarree komt meer en buikpijn komt minder vaak voor bij nabumeton in vergelijking met ibuprofen. Gastro-intestinale laesies kwamen minder vaak voor bij nabumeton dan

bij ibuprofen.(9) In vergelijking met placebo geeft nabumeton vaker een gastro-intestinale bloeding bij ouderen.(6,7).

Nabumeton had geen significant verhoogd risico op ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen.(11)

Interactiepotentieel: ibuprofen heeft een groot interactiepotentieel met 10-20 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

Farmacokinetiek:

De eliminatiehalfwaardetijd van nabumeton bij ouderen is zowel voor een enkele dosis als bij multiële doseringen significant verschillend van die van volwassen mannen (resp. 29/26 vs 21/22 uur). Door een tragere eliminatie kunnen de plasmaconcentraties bij ouderen hoger zijn. Geadviseerd wordt om de laagst mogelijke dosering te kiezen. Er wordt geen accumulatie verwacht, mits de voorgeschreven doseringsintervallen in acht worden genomen.(12)

Uitgebreide tekst

Dosis

Geadviseerd wordt om NSAID's zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven.

Begindosering bij ouderen 500 mg per dag; bij ernstige gevallen tijdelijk (3-4 weken) verhogen, max. 1000 mg per dag in 1-2 doses tot de acute fase onder controle is.

Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?

In verband met grotere eliminatiehalfwaardetijd en gevoeligheid voor bijwerkingen wordt aangeraden om bij ouderen zo kort mogelijk en in zo laag mogelijke dosering voor te schrijven.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

De actieve metaboliet van nabumeton (6-MNA) wordt voornamelijk uitgescheiden via de nieren (circa 80%). De farmacokinetiek van 1000 mg nabumeton werd onderzocht bij volwassenen (n=20; leeftijd 21-77 jaar) met verschillende graad van nierinsufficiëntie. De halfwaardetijd neemt toe van 21 uur bij een normale nierfunctie naar 25 uur bij een creatinineklaring van 30-60 ml/min en 39 uur bij een creatinineklaring van 10-30 ml/min.(13)

Nabumeton is gecontra-indiceerd bij een ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen. Bij een gestoorde nierfunctie (creatinineklaring 30-60 ml/min) wordt daarom 500 mg per dag aanbevolen onder bewaking van de nierfunctie.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Wees voorzichtig bij een mild tot matig verminderde leverfunctie, nabumeton is gecontra-indiceerd bij een ernstige leverfunctiestoornis of leverfalen. Bij langere therapieduur is aan te raden regelmatig controle van leverfunctie uit te voeren. Indien een gestoorde leverfunctie blijft bestaan of verslechtert, de behandeling met nabumeton staken.(1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

500 mg, 1 g

(film omhulde) tabletten; dispergeerbare tabletten.

Oraal: 1-2 per dag.

Toedieningsvormen:

film omhulde tablet 500 mg

(dispers) tablet: 1000 mg.

De tabletten mogen worden fijngemalen.

De tabletten en dispers van 1 gram hebben een breukgleuf.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Nabumeton moet zo snel als kan worden gestopt. Nabumeton kan ineens worden gestopt of de dosis kan 2-4 weken worden gehalveerd en dan gestopt.(4)

Gebruik nabumeton niet langdurig (>3 maanden) voor pijnverlichting bij artrose zonder dat paracetamol in adequate dosering geprobeerd is.(5)

Gebruik geen nabumeton bij matige tot ernstige hypertensie (kan verergering van hypertensie geven) of bij lever-, nier- of hartfalen.(5)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Voor de behandeling van artrose of reumatische artritis met nabumeton is een groot aantal oude patiënten bestudeerd in 5 verschillende geblindeerde (n>600) en open label RCTs (n>1400), waaronder >200 ouder dan 75 jaar.(6-10)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2018)

65-74 jaar: 118 mannen en 265 vrouwen.

≥75 jaar: 77 mannen en 263 vrouwen.

Nabumeton is sinds 1991 in de handel.(1)

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Placebo- en actief gecontroleerde studies

Er zijn een aantal gerandomiseerde gecontroleerde studies uitgevoerd naar de effectiviteit en veiligheid van nabumeton met placebo en nabumeton als actieve vergelijking.

In een multicenter RTC werd gedurende 6 weken de effectiviteit van 1500 mg nabumeton (n=115; gemiddelde leeftijd 83 (80-92) jaar; 64% vrouw) vergeleken met

placebo (n=52; gemiddelde leeftijd 83 (80-93) jaar; 65% vrouw). Primair eindpunt was algemene beoordeling van de patiënt van de ziekte status (PGADS) op de 100 mm visuele analoge schaal (VAS). Ten opzichte van placebo (-15 mm) was er voor nabumeton (-26 mm), een significante verbetering van -11 mm (p=0,009). Secundaire eindpunten waren: globale beoordeling van de ziekteactiviteit door de onderzoeker (schaal 0-4): placebo -0,42 en nabumeton -0,9; de Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC) voor fysieke functie (0-100 VAS): placebo -5,5 mm en nabumeton -14,4 mm; WOMAC pijn subschaal: placebo -5 mm en nabumeton -14 mm; WOMAC stijfheid subschaal: placebo -4,36 mm en nabumeton -16,2 mm; aanrakingspijn (schaal 0-3): placebo -0,22, nabumeton -0,49; paracetamol rescue medicatie: placebo 1,34 tabletten/dag, nabumeton 0,9 tabletten per dag.(6)

In een RTC werd gedurende 6 weken de effectiviteit van 1000 mg nabumeton (n=410; 62±10 jaar; n=61 ≥72 jaar; 70% vrouw) vergeleken met placebo (n=208; 64±10 jaar; n=31 ≥74 jaar; 67% vrouw). Primair eindpunt was de algemene beoordeling van de patiënt van de respons op de therapie (PGART). Na 6 weken was de PGART-score voor nabumeton 48% en voor placebo 27% (p<0,001). De gemiddelde tijd die nodig was voor een goede tot excellente PGART-score was 4 dagen voor nabumeton en 5 dagen voor placebo. Nabumeton vs placebo: p= 0,007.

Verder werd de pijn tijdens het wandelen gescoord. Ten opzichte van placebo was de verbetering voor nabumeton -11,4 mm VAS (95% CI -15,5 tot -7,3 mm; p<0,001).(7)

Actief gecontroleerde studies bij ouderen

In een multicenter dubbelblinde RCT-studie werden patiënten met gemiddelde tot ernstige artrose (n=335, 72 ± 6 jaar; 70% vrouw) gedurende 12 weken behandeld met 1000 tot 2000 mg per dag nabumeton (n=163) of 100-150 mg per dag diclofenac (n=164). Aan het eind van de behandelperiode kregen 46% van de patiënten met nabumeton de maximale dosis en met diclofenac 66%. Op de Physicians Global Assessment scale en de Patients Global Assessment Scale was er voor beide groepen een vergelijkbare verbetering van 75-80%. De 10 cm VAS-pijnscore gaf een verbetering van 3,1±0,2 cm voor nabumeton en 3,7±0,2 cm voor diclofenac. Beperking van beweging verbeterde in 45% met nabumeton en in 50% met diclofenac (niet statistisch significant). Diclofenac en nabumeton verschillen niet qua effectiviteit.(8)

In een prospectieve, multicenter open-label RCT werd de ernst van artroseklachten gedurende 12 weken bepaald bij ouderen (leeftijd ≥60 jaar) voor en na behandeling met nabumeton (1000 mg; n=58), ibuprofen (600 mg 4x daags; n=53) en ibuprofen plus misoprostol (resp. 600 mg 4x daags en 200 mg 4x dagelijks; n=60). Volgens artsen waren de artroseklachten verbeterd bij 64% van de patiënten met nabumeton, 55% met ibuprofen en 63% met ibuprofen/misoprostol.(9)

In een open-label, multicenter RCT werd de effectiviteit bij ouderen (≥65 jaar) gedurende 3 maanden vergeleken van nabumeton (n=1392; 30% ≥75 jaar; 500-2000 mg/dag), ibuprofen (n=106; 400-3200 mg/dag), diclofenac (n=122; 50-200 mg/dag), naproxen (n=112; 250-1500 mg/dag) en piroxicam (n=123; 10-40m/dag) bij patiënten met artrose of reumatische artritis. Artsen beoordeelden dat 43% van alle behandelingen een verbetering tot gevolg had. Patiënten beoordeelden dat nabumeton effectiever was dan de andere NSAIDs (p=0,003). De gemiddelde verbetering in het vermogen om dagelijkse taken uit te voeren was voor nabumeton 15%, ibuprofen 18%,

diclofenac 13%, naproxen 19% en voor piroxicam 9,5%. Voor patiënten met reumatoïde artritis was de verbetering van het vermogen om dagelijkse taken uit te voeren voor nabumeton 14%, ibuprofen 17% diclofenac 7%, naproxen 15% en piroxicam <1%.(10)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet te bepalen.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Nee, het effect wordt binnen enkele dagen tot weken bereikt.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Er zijn geen aanwijzingen dat de effectiviteit van nabumeton bij ouderen anders is dan bij jongere volwassenen.(6-10)

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen komen bij ouderen (>75 jaar) vaker voor dan bij andere leeftijdscategorieën.(bron: Vigilyze database)

In een multicenter RTC werd gedurende 6 weken de veiligheid van 1500 mg nabumeton (n=115; gemiddelde leeftijd 83 (80-92) jaar; 64% vrouw) vergeleken met placebo (n=52; gemiddelde leeftijd 83 (80-93) jaar; 65% vrouw). Patiënten met een geschiedenis van gastro-intestinale bloedingen werden uitgesloten van de studie.

Serieuze bijwerkingen, welke resulteerden in (verlengde) ziekenhuisopname, of dood kwam bij 4,3% met nabumeton voor en niet bij placebo. Diarree kwam voor bij 7,8% in de nabumeton-groep en bij 3,8% in de placebogroep. In de placebogroep stopte 17% voortijdig met de studie, voornamelijk door een gebrek aan effectiviteit. In de nabumeton-groep stopte 13% voortijdig met de studie, voornamelijk door gastro-intestinale bijwerkingen (dyspepsie, maagzuur, misselijkheid en diarree), waarvan 1 door rectaal bloedverlies.(6)

In een RTC werd gedurende 6 weken de veiligheid van 1000 mg nabumeton (n=410; 62 ± 10 jaar; n=61 ≥ 72 jaar; 70% vrouw) vergeleken met placebo (n=208; 64 ± 10 jaar; n=31 ≥ 74 jaar; 67% vrouw). Gastro-intestinale bijwerkingen kwamen voor bij 5,1% met nabumeton en 6,7% met placebo. Bij nabumeton kwam dyspepsie en maagzuur vaker voor dan met placebo (resp. 1,2% tov 0,5% en 2,4% tov 1%). Misselijkheid kwam met nabumeton minder vaak voor dan met placebo, resp. 1,2% en 4,3%.

Bij geen van de patiënten werd een gastro-intestinale ulcus of perforatie geconstateerd. In de nabumeton-groep hadden 2 proefpersonen een gastro-intestinale bloeding en met placebo geen.(7)

In een multicenter dubbelblinde RCT studie werden patiënten met gemiddelde tot ernstige artrose (n=335, gemiddelde leeftijd 72 jaar; 70% vrouw) gedurende 12 weken behandeld met 1000-2000 mg per dag nabumeton (n=163) of 100-150 mg per dag diclofenac (n=164).

Bijwerkingen werden gerapporteerd bij 31% met nabumeton en 33% met diclofenac. De meeste bijwerkingen waren maag/darm gerelateerd. Een ernstige bijwerking werd gemeld bij 17% met nabumeton en 19% met diclofenac. Het percentage dat stopte vanwege bijwerkingen was 9% met nabumeton en 14% met diclofenac.(8)

In een open-label, multicenter RCT werd de veiligheid van nabumeton (n=1392; 500-2000 mg/dag), ibuprofen (n=106; 400-3200 mg/dag), diclofenac (n=122; 50-200 mg/dag), naproxen (n=112; 250-1500 mg/dag) en piroxicam (n=123; 10-40m/dag) gedurende 3 maanden vergeleken bij ouderen (≥ 65 jaar) met artrose en reumatische artritis. Bij nabumeton werd significant minder buikpijn gemeld dan bij (hogere doseringen) ibuprofen (>2400 mg) en diclofenac (>200 mg), resp. 4%, 8,5 en, 13% ($P<0,05$). Diarree kwam bij nabumeton vaker voor dan bij ibuprofen, resp. 6,6% en 0,9% ($p<0,02$). Eén nabumeton behandelde patiënt ontwikkelde een ulcus, één patiënt met ibuprofen en één met naproxen. Een vergelijkbaar percentage stopte de studie in verband met bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling (nabumeton 5%; ibuprofen 4,7%; diclofenac 4,1%; naproxen 4,7%; piroxicam 5,6%).(10)

Combinatie van een NSAID en een maagbeschermer

In een prospectieve, multicenter RCT werd met behulp van endoscopie (de endoscopist was geblindeerd) onderzocht of misoprostol een beschermend effect had op gastro-intestinale mucosa bij ouderen met artrose (leeftijd ≥ 60 jaar) die een NSAID gebruikten. Gedurende 12 weken werden patiënten behandeld met nabumeton (1000 mg; n=58), ibuprofen (600 mg 4x daags; n= 53) of ibuprofen plus misoprostol (resp. 600 mg 4x daags en 200 mg 4x dagelijks; n=60). Endoscopisch onderzoek werd uitgevoerd aan het begin van het onderzoek, en in week 2, 6 en 12. Gescoord werd op het aantal laesies in het slijmvlies (≥ 5 mm). Het aantal laesies voor nabumeton (n=1) en ibuprofen/misoprostol (n=0) was significant lager ($p<0,01$) dan voor ibuprofen (n=8).(9)

Cardio- en cerebrovasculaire bijwerkingen

In een multicenter RTC werd gedurende 6 weken de veiligheid van 1500 mg nabumeton (n=115; gemiddelde leeftijd 83 (80-92) jaar; 64% vrouw) vergeleken met placebo (n=52; gemiddelde leeftijd 83 (80-93) jaar; 65% vrouw). Bij aanvang van de studie 49% van de nabumeton-groep hoge bloeddruk en voor placebo was dit 50%.

In de nabumeton-groep waren 2 gevallen van stijging van de bloeddruk, geen in de placebogroep. In de nabumeton-groep had 1 patiënt congestief hartfalen en geen in de placebogroep.(6)

In een RTC werd gedurende 6 weken de veiligheid van 1000 mg nabumeton (n=410; 62 ± 10 jaar; n=61 ≥ 72 jaar; 70% vrouw) vergeleken met placebo (n=208; 64 ± 10 jaar; n=31 ≥ 74 jaar; 67% vrouw). Bij aanvang van de studie kwamen cardiovasculaire kwalen voor bij 64% van de studiepoulatie, waarvan hoge bloeddruk de meest frequente was (42%). Hypertensie kwam niet vaker voor bij nabumeton (1%) dan bij de controle (1%). Eén nabumeton patiënt stopte met de studie ivm hoge bloeddruk. Twee patiënten met nabumeton stopten met de studie ivm oedeem aan de lagere extremiteiten, en één patiënt met placebo.(7)

Het cardiovasculaire risico van verschillende NSAID's, waaronder nabumeton, werd onderzocht bij ouderen in 5 verschillende Europese landen in een nested case-controle

studie. Een selectie werd gemaakt van nieuwe gebruikers van NSAID's (14 dagen; n=7.680.181). Hierbinnen werd een selectie gemaakt van ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen (cases, n=92.163; gemiddelde leeftijd 77±11 jaar; 55% vrouw) en deze werden vergeleken met vergelijkbare controles qua sexe en leeftijd (n=8.246.403; gemiddelde leeftijd 76±10 jaar; 55% vrouw). Vergeleken met de controles hadden de cases vaker co-morbiditeit (vnl. hartziekten, resp. 9,1% en 2,5%) en kregen vaker co-medicatie (anti-coagulantia, hartglycosiden, nitraten en CYP450-2C9 remmers). Nabumeton had geen significant verhoogd risico op ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen (1^e hartfalen OR 1,07; 0,81-1,43; herhaald hartfalen: 11,14 (0,67-184,24); Indometacine had het hoogste risico (1^e hartfalen OR 1,52; 1,31-1,77; herhaald hartfalen: 1,58; 0,55-4,51) gevolgd door piroxicam (OR 1,31; 1,21-1,41 respectievelijk: 1,90; 1,01-3,59) en diclofenac (OR 1,21; 1,16-1,26; respectievelijk: 1,14; 0,91-1,42). Celecoxib gaf het laagste risico (OR 0,95; 0,89-1,02; respectievelijk: 1,05; 0,53-2,06).

Voor mannen/vrouwen was de kans op ziekenhuisopname ten gevolge van hartfalen: nabumeton (OR man 1,14; 0,73-1,80; vrouw: 1,17; 0,83-1,64).(11)

Nierfunctie

In een cohortstudie werd onderzocht of het gebruik van NSAIDs/COX-2 remmers door ouderen geassocieerd is met acute nierschade. Van 183.446 nieuwe gebruikers, zonder geschiedenis van nierproblemen (gemiddelde leeftijd 78 jaar; 80% vrouw) werden 870 (0,47%) personen binnen 45 dagen na het eerste gebruik opgenomen in het ziekenhuis in verband met nierschade. Het percentage ziekenhuisopnames in verband met nierschade afgezet tegen het aantal persoonsjaren gebruik was als volgt: indometacine 11,2%, ibuprofen 5,2%, rofecoxib 4,5%, naproxen 3,5%, valdecoxib 3,1%, celecoxib 2,9%, diclofenac 2,7%, nabumeton 2,4% en meloxicam 2%.(14)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Oudere patiënten zijn gevoeliger voor gastro-intestinale bijwerkingen, zoals ulcera, bloedingen en dyspepsie. Nabumeton lijkt geen verhoogd risico te geven op ziekenhuisopname ten gevolge van een hartinfarct. Hoge bloeddruk komt wel vaker voor.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: vaak (1-10%): obstipatie; Soms (0,1-1%): visusstoornissen, droge mond, verwardheid. Hallucinaties zijn gemeld, de frequentie is onbekend.

Delier: soms (0,1-1): verwardheid, nervositeit, slapeloosheid,

Duizeligheid: soms (0,1-1)

Valneiging en/of motorische functie: soms (0,1-1%) duizeligheid, visusstoornissen, myopathie, asthenie, vermoeidheid. Hierdoor kan het valrisico verhoogd worden.

Sedatieve effecten: soms (0,1-1) slaperigheid.

Orthostatische effecten: nee.

Invloed op voedselinname: vaak (1-10%): diarree, dyspepsie, gastritis misselijkheid, buikpijn, flatulentie; soms (0,1-1%): maag-darmulcus en gastro-intestinale bloeding (vooral bij ouderen), melaena, braken, stomatitis; zeer zelden (< 0,01%): angio-oedeem.

Hemostase: zeer zelden (< 0,01%): trombocytopenie

Cardiovasculaire bijwerkingen: vaak (1-10%): bloeddrukverhoging

Cognitie: nee.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Verhoging van het effect door nabumeton

Bij gelijktijdig gebruik van andere NSAID's, SSRI's of corticosteroïden neemt de kans op een maagdarmbloeding toe (m.n. ouderen zijn hiervoor gevoelig).

Bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia kan de protrombinetijd verlengd zijn (door verdringing uit de eiwitbinding).

NSAID's kunnen de plasmaspiegels van digoxine, lithium en methotrexaat verhogen.

Het risico van nefrotoxiciteit door ciclosporine kan toenemen.

Bij combinatie met een chinolon kan de kans op convulsies toenemen.

Vermindering van het effect door nabumeton

NSAID's kunnen het effect van bloeddrukverlagende middelen (diuretica, β -blokkers, RAAS-remmers) verminderen, vooral bij nierfunctiestoornissen en langer durend gebruik.

Vooraf bij een gestoorde nierfunctie of bij volumedepletie kan door de combinatie met RAAS-remmers de nierfunctie (verder) achteruit gaan en is er een risico van hyperkaliëmie.

Niet toedienen binnen 8-12 dagen na mifepriston, omdat de werking daarvan kan afnemen.

Verhoging van het effect van nabumeton

Combinatie met sterk aan plasmaeiwit gebonden middelen kan overdosering veroorzaken; wees voorzichtig bij sulfonamiden en sulfonyleureumderivaten.

Het interactiepotentieel is groot met 10-20 geneesmiddelen(groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Nabumeton is gecontra-indiceerd bij:

- ulcus pepticum of maagdarmbloedingen, zowel actief als in de voorgeschiedenis;
- voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie als gevolg van gebruik van NSAID's;

- cerebrovasculaire of andere bloedingen;
- ernstig hartfalen;
- optreden van astma-aanval, urticaria, angio-oedeem, neuspoliepen of rinitis na gebruik van salicylaten of andere NSAID's;
- ernstig gestoorde lever- en nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min).

Werkingsmechanisme en farmacokinetiek

Nabumeton is een niet-zure, relatief COX-1-selectieve NSAID met analgetische, antiflogistische en antipyretische werking. Nabumeton is een pro-drug, dat na resorptie snel wordt omgezet in de werkzame metaboliet 6-MNA.

De halfwaardetijd van nabumeton bij ouderen is zowel voor een enkele dosis als bij steady state significant verschillend van die van volwassen mannen (resp. 29/26 vs 21/22 uur). Door een tragere eliminatie kunnen de bloedspiegels bij ouderen hoger zijn geadviseerd om de laagst mogelijke dosering te kiezen.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

De single dose farmacokinetiek van 1000 mg nabumeton werd) in een open-label studie vergeleken tussen ouderen (n=17; leeftijd 60-75 jaar en jong volwassen mannen (n=17; 21-30 jaar). De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) van een enkele dosis voor ouderen was respectievelijk 30 mg/L en 29 uur en voor volwassen mannen resp. 23 mg/L en 21 uur. De area under the plasma-time curve was 1538 mg/L/uur bij ouderen en 838 mg/L/uur bij jong volwassen mannen.(12)

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

De steady state farmacokinetiek na 14 dagen 1000 mg nabumeton werd in een open-label studie vergeleken tussen ouderen (n=17; leeftijd 60-75 jaar) en jong volwassen mannen (n=17; 21-30 jaar). De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2}$) in steady state bij ouderen was respectievelijk 50 mg/L en 26 uur en bij jong volwassen mannen resp. 33 mg/L en 22 uur. De area under the plasma-time curve (AUC) was 1092 mg/L/uur bij ouderen en 666 mg/L/uur bij jong volwassen mannen. Aanbevolen wordt om ouderen een lagere dosis te geven, maar er worden geen concrete aanbevelingen gedaan.(12)

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

De accumulatie constante was 1,6 bij volwassenen en 1,8 bij ouderen. Er ontstaat geen accumulatie, mits de voorgeschreven doseringsintervallen in acht worden genomen.(12)

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee. Nabumeton is een pro-drug, dat na resorptie snel wordt omgezet in de werkzame metaboliet 6-MNA.(2)

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Ouderen hebben meer kans op bloedingen in het maag-darmkanaal of een perforatie, met een mogelijke dodelijke afloop.

Indien u ouder dan 65 jaar bent, bedraagt de dosering eveneens 1 tablet van 1 gram of 2 tabletten van 500 mg per dag. Het wordt aanbevolen om te beginnen met 500 mg per dag, want in de meeste gevallen voldoende verlichting geeft. De totale dagdosering dient de 1 g/dag niet te overschrijden.(1)

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [nabumeton](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [nabumeton](#).
3. Ephorrapport [NSAIDs](#).
4. [Practical-guide-to-stopping-medicines-in-older-people](#).
5. [STOP criteria](#).
6. Truitt KE, Sperling RS, Ettinger WH, Greenwald M, DeTora L, Zeng Q, Bolognese J, and Ehrich E. A multicenter, randomized, controlled trial to evaluate the safety profile, tolerability, and efficacy of rofecoxib in advanced elderly patients with osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res* 2001; 13:112-121.
7. Kivitz AJ, Greenwald MW, Cohen SB, Polis AB et al. Efficacy and Safety of Rofecoxib 12.5 mg Versus Nabumetone 1000mg in Patients with Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 666-674.
8. Morgan GJ, Jr., Kaine J, DeLapp R et al. Treatment of elderly patients with nabumetone or diclofenac: gastrointestinal safety profile. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32:310-314.
9. Roth SH, Tindall EA, Jain AK et al. A controlled study comparing the effects of nabumetone, ibuprofen, and ibuprofen plus misoprostol on the upper gastrointestinal tract mucosa. *Arch Intern Med*. 1993;153:2565-2571.
10. Morgan GJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. *Am J Med* 1993 August 9;95(2A):19S-27S.
11. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016; 354: 14857-14868.
12. McMahon FG, Vargas R, Ryan JR en Fitts DA. Nabumetone kinetics in the young and elderly. *The Am J of Medicine* 1987; 83 (4B): 92-95.
13. Boelaert JR, Jonnaert HA, Daneels RF, Schurgers ML, Thawley AR, Undre NA and Cooper DL. Nabumetone pharmacokinetics in patients with varying degrees of renal impairment. *The Am J of Medicine* 1987; 83 (4B): 107-109.
14. Winkelmayer WC, Waikar SS, Mogum H and Solomon DH. Nonselective and Cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs and Acute Kidney Injury. *The Am J of Medicine* 2008;121: 1092-1098.