



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός
www.eof.gr

Δ/νση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Δ. ΤΣΑΝΤΕ
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΑΘΗΝΑ, 1-9-2008
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 55430

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ETODOLAC**.

Έχοντες υπόψη:

- Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- Την υπ' αριθμ.: 2044/13-1-2005 Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.75/24-1-2005) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ",
- Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-41/1-2-2008

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

- Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ETODOLAC**, ορίζεται ως εξής:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: ETODOLAC

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ: 200 mg, 300 mg, 600 mg Etodolac

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό
Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο βραδείας αποδέσμευσης

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ετοδολάκη ενδείκνυται στην ανακούφιση:

- Σημείων και συμπτωμάτων που οφείλονται σε:
 - Οστεοαρθρίτιδα (εκφυλιστική νόσο των αρθρώσεων)
 - Ρευματοειδή αρθρίτιδα
- Πόνων ήπιων ή μέτριων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αναλγησία: Η συνιστώμενη δοσολογία ετοδολάκης για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου είναι 300 mg κάθε 6 έως 8 ώρες αναλόγως των αναγκών. Η ολική ημερήσια δόση ετοδολάκης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 1200 mg.

Για ασθενείς βάρους 60 κιλών ή λιγότερο, η ολική ημερήσια δόση ετοδολάκης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg/kg.

Προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη αποτελεσματικότητα της θεραπείας, η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή.

Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένοι ασθενείς έχουν αναλγησία όταν το διάστημα μεταξύ των δόσεων είναι 12 ώρες.

Χρόνιες καταστάσεις: Η συνιστώμενη δοσολογία ετοδολάκης για την αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων των χρόνιων ρευματικών παθήσεων (ρευματοειδής αρθρίτιδα και οστεοαρθρίτιδα) είναι 300 mg 2 φορές την ημέρα ή 600 mg (1 δισκίο βραδείας αποδέσμευσης) μία φορά την ημέρα. Βεβαίως η δοσολογία μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 400 mg και 1200 mg/ημέρα χορηγούμενη σε διαιρεμένες δόσεις.

Η ολική ημερήσια δόση ετοδολάκης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 1200 mg.

Για τους ασθενείς βάρους 60 κιλών ή λιγότερο, η ολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg/kg.

Ορισμένοι ασθενείς ανταποκρίθηκαν σε δοσολογίες μικρότερες των 400 mg/ημέρα όταν χορηγήθηκαν σε διαιρεμένες δόσεις και σε δοσολογίες 300 mg ή 600 mg όταν χορηγήθηκαν ως μία δόση το βράδυ.

Προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη αποτελεσματικότητα της θεραπείας, η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή.

Ηλικιωμένοι: Σε ασθενείς 65 ετών και άνω, που κατά τα άλλα είναι υγιείς, κατά κανόνα δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας, ενώ δεν πρέπει να χορηγείται σε ηλικιωμένους με εξασθενημένο οργανισμό.

Παιδιά: Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ετοδολάκης στα παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

Η ετοδολάκη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έδειξαν στο παρελθόν υπερευαισθησία σε αυτή ή σε άλλα συστατικά της.

Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό πεπτικό έλκος ή με ιστορικό πεπτικού έλκους (συμπεριλαμβανομένης γαστρεντερικής αιμορραγίας που οφείλεται σε άλλο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο).

Εξαιτίας της πιθανότητας διασταυρούμενης αντίδρασης, η ετοδολάκη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που εκδηλώνουν άσθμα, ρινίτιδα ή κνίδωση, ή άλλου τύπου αλλεργικές αντιδράσεις μετά τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Στους ασθενείς αυτούς έχουν αναφερθεί σοβαρές, σπανιότερα θανατηφόρες, αντιδράσεις τύπου αναφυλαξίας, κατά την διάρκεια θεραπείας με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες ή θηλάζουσες μητέρες (βλ. παράγρ. 4.6).

Δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και σε υπερήλικες με εξασθενημένο οργανισμό.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιδράσεις στο γαστρεντερικό

Μελέτες που διεξήχθησαν με άλλα ΜΣΑΦ έδειξαν ότι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό νόσου πεπτικού έλκους και/ή γαστρεντερικής αιμορραγίας, που λαμβάνουν ΜΣΑΦ, όπως η ετοδολάκη, έχουν 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν γαστρεντερική αιμορραγία σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν παρουσιάζουν κανένα από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

Επιπρόσθετα σε προηγούμενο ιστορικό ελκώδους νόσου, φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες έχουν πιστοποιήσει πολλές άλλες συγχρηγούμενες θεραπείες ή συνθήκες συννοσηρότητας για τα ΜΣΑΦ, όπως η ετοδολάκη, που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας. Αυτές οι συνθήκες πιθανώς να περιλαμβάνουν τη θεραπεία με χορηγούμενα από το στόματος κορτικοστεροειδή, την αντιπηκτική αγωγή, τη θεραπεία με ΜΣΑΦ για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, το κάπνισμα, τον αλκοολισμό, την μεγαλύτερη ηλικία και την εξασθενημένη συνολικά κατάσταση υγείας.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη μπορεί να εκδηλωθεί οποιαδήποτε στιγμή σοβαρή τοξικότητα από το γαστρεντερικό όπως αιμορραγία, έλκος και διάτρηση του στομάχου του λεπτού ή του παχέως εντέρου, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα.

Δευτερεύουσας σημασίας προβλήματα από το ανώτερο γαστρεντερικό όπως η δυσπεψία είναι πολύ συχνά και εμφανίζονται συνήθως πρώιμα στην διάρκεια της θεραπείας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, όπως η ετοδολάκη ακόμη και αν δεν έχουν εκδηλώσει προηγουμένως συμπτώματα από το γαστρεντερικό σωλήνα, θα πρέπει να βρίσκονται κάτω από τη στενή παρακολούθηση των ιατρών για την εμφάνιση έλκους ή αιμορραγίας.

Ασθενείς που εκδηλώνουν σημεία ή/και συμπτώματα σοβαρής τοξικότητας στο γαστρεντερικό σύστημα θα πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με τις επόμενες κινήσεις τους. Μελέτες έδειξαν ότι πολλοί ασθενείς που εκδηλώνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από το ανώτερο γαστρεντερικό κατά την διάρκεια θεραπείας με ΜΣΑΦ είναι ασυμπτωματικοί. Έχει αποδειχθεί ότι έλκη του ανώτερου γαστρεντερικού, μεγάλη αιμορραγία, ή διάτρηση που προκαλούνται από τα ΜΣΑΦ φέρεται να εμφανίζονται περίπου στο 2% των ασθενών που λαμβάνουν αγωγή για 3-6 μήνες και στο 2-4% περίπου των ασθενών που λαμβάνουν αγωγή για ένα χρόνο. Η πιθανότητα να εμφανιστεί μία ανεπιθύμητη ενέργεια από το γαστρεντερικό μπορεί να αυξηθεί μετά από κάποιο χρονικό διάστημα κατά την διάρκεια της θεραπείας. Παρά ταύτα, ακόμα και μικρής χρονικής περιόδου θεραπεία δεν είναι χωρίς κίνδυνο.

Οι παράγοντες κινδύνου που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την νόσο του πεπτικού έλκους περιλαμβάνουν τον αλκοολισμό, το κάπνισμα και την γεροντική ηλικία. Φαίνεται ότι οι ηλικιωμένοι ή εξασθενημένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν επιπλοκές από έλκος ή αιμορραγία συγκριτικά με άλλα άτομα και οι περισσότερες αυθόρμητες αναφορές για ΜΣΑΦ θανατηφόρων γεγονότων από το γαστρεντερικό, αφορούν ηλικιωμένους και εξασθενημένους ασθενείς.

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για όσο το δυνατό μικρότερη χρονική διάρκεια ώστε να μειωθεί το ενδεχόμενο ρίσκο για μια ανεπιθύμητη ενέργεια από το γαστρεντερικό.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις

Ασθενείς χωρίς γνωστή προηγούμενη αγωγή με ΜΣΑΦ όπως η ετοδολάκη μπορεί να εκδηλώσουν αντιδράσεις αναφυλαξίας. Η ετοδολάκη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που παρουσιάζουν την "τριάδα ασπιρίνης".

Αυτό το σύμπλεγμα συμπτωμάτων εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς με άσθμα που εκδηλώνουν ρινίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες ή που εμφανίζουν σοβαρό δυνητικά θανατηφόρο βρογχόσπασμο μετά την λήψη ασπιρίνης ή άλλων ΜΣΑΦ. Σε αυτούς τους ασθενείς έχουν αναφερθεί θάνατοι.

Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, η ετοδολάκη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχον άσθμα.

Διαταραχές πήκτικότητας

Αν και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα δεν ασκούν στα αιμοπετάλια τα ίδια άμεσα αποτελέσματα με αυτά του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, όλα τα φάρμακα που αναστέλλουν τη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσουν σε κάποιο βαθμό τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Η ετοδολάκη μπορεί να αναστείλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και να παρατείνει το χρόνο αιμορραγίας σε κάποιους ασθενείς. Σε αντίθεση με την ασπιρίνη, η επίδραση στη λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι ποσοτικά λιγότερη, ή σύντομη σε χρονική διάρκεια και αναστρέψιμη. Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν την ετοδολάκη που μπορεί να επηρεαστούν μη επιθυμητά από τις μεταβολές της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, είναι αυτοί με διαταραχές πήκτικότητας ή οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά, αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται και να ελέγχονται με προσοχή.

Αιματολογικές επιδράσεις

Σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών που λαμβάνουν ετοδολάκη ή άλλα ΜΣΑΦ, παρατηρείται αναιμία πιθανόν οφειλόμενη σε κατακράτηση υγρών, απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σωλήνα ή σε μη πλήρως περιγραφόμενη δράση στην ερυθροποίηση. Σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένου της ετοδολάκης, θα πρέπει να γίνεται εξέταση της αιμοσφαιρίνης ή του αιματοκρίτη αν εκδηλώσουν σημεία ή συμπτώματα αναιμίας.

Νεφρικές επιδράσεις

Προσοχή συστήνεται στους ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο. Οι μεταβολίτες των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων απεκκρίνονται πρωταρχικά από τους νεφρούς. Επίσης προσοχή πρέπει να δίνεται στους ασθενείς με σημαντική αφυδάτωση κατά την έναρξη θεραπείας με ΜΣΑΦ όπως την ετοδολάκη.

Σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο, η θεραπεία με ΜΣΑΦ όπως με την ετοδολάκη δεν ενδείκνυται. Η χορήγηση οποιουδήποτε μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους σε ασθενείς στους οποίους οι νεφρικές προσταγλανδίνες έχουν υποστηρικτικό ρόλο στη διατήρηση της νεφρικής διήθησης μπορεί να προκαλέσει νεφρική τοξικότητα. Στους ασθενείς αυτούς, η χορήγηση ενός ΜΣΑΦ μπορεί να επιφέρει δόσο-εξαρτώμενη μείωση στο σχηματισμό των προσταγλανδινών και δευτερογενώς στην αιματική ροή των νεφρών που μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για κάτι τέτοιο είναι αυτοί με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, με καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική δυσλειτουργία, αυτοί που λαμβάνουν διουρητικά και οι ηλικιωμένοι. Η διακοπή της θεραπείας με ΜΣΑΦ συνήθως ακολουθείται από την επαναφορά στην κατάσταση προ της θεραπείας.

Ηπατικές επιδράσεις

Οριακές αυξήσεις σε μία ή και περισσότερες ηπατικές εξετάσεις μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ. Αυτές οι μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί να επιδεινωθούν, να παραμείνουν αμετάβλητες ή μπορεί να είναι παροδικές καθώς συνεχίζεται η θεραπεία. Σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή της αμινοτρανσφεράσης της ασπαρτάσης (AST), (περίπου δύο ως τρεις φορές πάνω από τα φυσιολογικά όρια), έχουν αναφερθεί με τα ΜΣΑΦ όπως την ετοδολάκη.

Επιπλέον έχουν αναφερθεί, σπάνια περιστατικά σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων, που περιλαμβάνουν ίκτερο, κεραυνοβόλο ηπατίτιδα με μοιραία κατάληξη, και ηπατική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένων περιστατικών με μοιραία κατάληξη). Αν αναπτυχθούν κλινικές εκδηλώσεις και συμπτώματα συμβατά με ηπατική νόσο, ή αν εμφανιστούν εκδηλώσεις από την συστηματική κυκλοφορία (πχ. ηωσινοφιλία, ερυθρότητα, κ.λ.π.), η θεραπεία με ετοδολάκη πρέπει να διακοπεί.

Κατακράτηση υγρών και οίδημα

Σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν ετοδολάκη μπορεί να εκδηλωθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα. Για αυτό το λόγο η ετοδολάκη όπως και τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κατακράτηση υγρών, υπέρταση ή καρδιακή ανεπάρκεια.

Χορήγηση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Η θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών θα πρέπει να ασκείται με προσοχή.

Παιδιά:

Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της Ετοδολάκης στα παιδιά.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ακετυλοσαλικυλικό οξύ:

Όταν η ετοδολάκη χορηγείται μαζί με ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η σύνδεσή του με τις πρωτεΐνες περιορίζεται, όμως η κάθαρση της ελεύθερης ετοδολάκης δεν μεταβάλλεται.

Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή, όμως όπως και με τα άλλα ΜΣΑΦ, η παράλληλη χορήγηση της ετοδολάκης και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος κατά κανόνα δεν συνιστάται εξαιτίας της δυνατότητας για αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Βαρφαρίνη:

Βραχυχρόνιες φαρμακοκινητικές μελέτες έδειξαν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση βαρφαρίνης και ετοδολάκης είχε ως αποτέλεσμα ελάττωση της σύνδεσης της βαρφαρίνης με τις πρωτεΐνες χωρίς να προκληθεί μεταβολή της κάθαρσης της ελεύθερης βαρφαρίνης, ούτε σημαντική διαφορά στο φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα της βαρφαρίνης χορηγούμενης μόνης και της βαρφαρίνης χορηγούμενης με ετοδολάκη, όπως προκύπτει από τη μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης. Δια τούτο η ταυτόχρονη θεραπεία με βαρφαρίνη και ετοδολάκη δεν απαιτεί ρύθμιση της δόσολογίας κανενός από τα δύο φάρμακα.

Όμως, μετά την εισαγωγή της ετοδολάκης στην αγορά, υπήρξαν μερικές αυθόρμητες αναφορές που αφορούν παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης, με ή χωρίς αιμορραγία σε ασθενείς που λάμβαναν ετοδολάκη και παράλληλα θεραπεία βαρφαρίνης.

Επιπλέον το αποτέλεσμα της βαρφαρίνης και των ΜΣΑΦ όπως είναι η ετοδολάκη είναι συνεργική όσο αφορά την αιμορραγία του γαστρεντερικού συστήματος. Η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμάκων αυξάνει τον κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας σε σχέση με αυτόν που έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν το κάθε φάρμακο ξεχωριστά. Συνεπώς, συνίσταται παρακολούθηση και έλεγχος στους ασθενείς αυτούς.

Μεθοτρεξάτη:

Τα ΜΣΑΦ, όπως είναι η ετοδολάκη, δεν θα πρέπει να χορηγούνται πριν ή ταυτόχρονα με υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης, όπως αυτές που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία του οστεοσαρκώματος. Γενικά πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση ΜΣΑΦ και μεθοτρεξάτης.

Επιπλέον η ετοδολάκη όπως και άλλα ΜΣΑΦ, μέσω της δράσης της στις προσταγλανδίνες των νεφρών μπορεί να επιφέρει αλλαγές στην κάθαρση της μεθοτρεξάτης και να οδηγήσει σε αύξηση του επιπέδων της στο αίμα και της τοξικότητάς της. Ιδιαίτερα οι ασθενείς με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν ανάπτυξη τοξικότητας από αυτά τα φάρμακα.

Αντιυπερτασικά:

Τα ΜΣΑΦ όπως η ετοδολάκη μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων της ΜΕΑ και των διουρητικών με πιθανή απώλεια του ελέγχου της πίεσης του αίματος. Κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημάδια νεφρικής δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας. Η συγχορήγηση των ΜΣΑΦ όπως η ετοδολάκη και καλιοσυντηρητικών διουρητικών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση στα επίπεδα του καλίου στο πλάσμα.

Λίθιο:

Τα ΜΣΑΦ όπως η ετοδολάκη μπορεί να προάγει αύξηση στα επίπεδα του λιθίου στο πλάσμα και μείωση στην νεφρική κάθαρση του λιθίου. Ιδιαίτερα οι ασθενείς με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν ανάπτυξη τοξικότητας από αυτά τα φάρμακα.

Όταν συγχορηγούνται, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία τοξικότητας από λίθιο. Προσεκτική παρακολούθηση και έλεγχος των επιπέδων του λιθίου συνίσταται σε περιστατικά που απαιτούνται προσαρμογές της δοσολογίας.

Καρδιακές γλυκοσίδες:

Η ετοδολάκη, όπως και άλλα ΜΣΑΦ, μέσω της δράσης της στις προσταγλανδίνες των νεφρών, μπορεί να επιφέρει αλλαγές στην απέκκριση των καρδιακών γλυκοσίδων όπως είναι η δακτυλίτιδα, ή η διγοξίνη, οδηγώντας στην αύξηση των επιπέδων τους στον ορό του αίματος και στην αυξημένη τοξικότητα τους. Συνεπώς σε ασθενείς που είναι σε θεραπεία με καρδιακές γλυκοσίδες, τα φάρμακα αυτά πρέπει να λαμβάνονται με προσοχή.

Κυκλοσπορίνη:

Η ετοδολάκη, όπως και άλλα ΜΣΑΦ, μέσω της δράσης της στις προσταγλανδίνες των νεφρών, μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές στην απέκκριση της κυκλοσπορίνης, οδηγώντας σε αύξηση του επιπέδου της στον ορό του αίματος και στην αυξημένη τοξικότητα της. Επίσης μπορεί να ενισχυθεί η νεφροτοξικότητα που σχετίζεται με την κυκλοσπορίνη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη και που τους έχει δοθεί ετοδολάκη ή κάποιο άλλο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο, και ιδιαίτερα οι ασθενείς με αλλοιωμένη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθούνται για την ανάπτυξη συγκεκριμένων τοξικοτήτων αυτών των φαρμάκων.

Φαινυτοΐνη:

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν την φαρμακολογικώς ενεργή, ελεύθερη φαινυτοΐνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση της ετοδολάκης και της φαινυτοΐνης δεν αλλάζει την φαρμακοκινητική κανονός από τα δύο φάρμακα. Συνεπώς, η χορήγηση ετοδολάκης σε ασθενείς που λαμβάνουν ως θεραπεία φαινυτοΐνη, μπορεί να είναι εφικτή.

Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση και ο έλεγχος των επιπέδων της φαινυτοΐνης σε περιστατικά που απαιτούνται προσαρμογές στην δοσολογία.

Σύνδεση με πρωτεΐνες:

Στοιχεία από in vitro-μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό που βασίστηκαν σε καταγραμμένες θεραπευτικές δόσεις σε ανθρώπους, έδειξαν ότι το ελεύθερο κλάσμα της ετοδολάκης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με ibuprofen, acetaminophen, phenytoin, probenecid, indomethacin, chlorthalidone, glyburide, naproxen, glipizide ή piroxicam.

Αντιθέτως η phenylbutazone, προκαλεί αύξηση (περίπου 80%) στο ελεύθερο κλάσμα της ετοδολάκης. Αν και δεν έχουν γίνει μελέτες in vivo για να διαπιστωθεί εάν μεταβάλλεται η κάθαρση της ετοδολάκης από τη συγχορήγηση της phenylbutazone, δεν συνιστάται η παράλληλη χορήγησή τους.

Ο έλεγχος της χολερυθρίνης μπορεί να δώσει ψευδώς θετικό αποτέλεσμα εξαιτίας της παρουσίας φαιολικών μεταβολιτών της ετοδολάκης στα ούρα.

Η χρήση της διαγνωστικής μεθόδου του "dipstick" στην ανίχνευση κετονών στα ούρα έδωσε ψευδώς θετικά ευρήματα σε μερικούς ασθενείς που λάμβαναν ετοδολάκη. Γενικά αυτό το φαινόμενο δεν έχει σχετιστεί με άλλα σημαντικά κλινικά γεγονότα. Κανένας συσχετισμός με την δόση δεν έχει παρατηρηθεί.

Η θεραπεία με την ετοδολάκη έχει συνδεθεί με μία μικρή μείωση στα επίπεδα του ουρικού οξέως στον ορό του αίματος. Οι κλινικές δοκιμές, έδειξαν μειωμένα επίπεδα ουρικού οξέως σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που τους είχε δοθεί ετοδολάκη σε σύγκριση με αυτούς που είχαν λάβει placebo.

4.6 Κύηση και γαλουχία*Κύηση*

Δεν υπάρχουν ακριβείς ή καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκυμονούσες γυναίκες. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, όπως η ετοδολάκη, δεν πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός αν τα ενδεχόμενα οφέλη δικαιολογούν το ενδεχόμενο ρίσκο για το έμβρυο. Λόγω των γνωστών επιδράσεων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών στο τοκετό και στο καρδιαγγειακό σύστημα του εμβρύου σε σχέση με την σύγκλιση του αρτηριακού πόρου, η χορήγηση τους κατά την διάρκεια της κύησης πρέπει να αποφεύγεται.

Επιπλέον τα φάρμακα που αναστέλλουν τη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών μπορεί να προκαλέσουν δυστοκία και επιβράδυνση του τοκετού όπως αποδείχθηκε σε μελέτες επί εγκύων ζώων. Σε μελέτες σε αρουραίους με την ετοδολάκη κατά την διάρκεια της κύησης, το φάρμακο δεν επιδρά στα εγκυμονούντα θηλαστικά αλλά κατά την περίοδο της γαλουχίας, το σωματικό βάρος μειώθηκε στην ομάδα με την υψηλή δόσολογία, χωρίς να επηρεαστεί η κατανάλωση τροφής.

Γαλουχία

Έχουν αναφερθεί σε ανθρώπινο γάλα ίχνη ποσοτήτων από κάποια μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Λόγω της δυνατότητας να εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε βρέφη που θηλάζουν από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως με την ετοδολάκη, αντενδείκνυται η χρήση του φαρμάκου σε θηλάζουσες μητέρες.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στη Παράγραφο 4.8, όπως ζάλη και οπτικές διαταραχές μπορεί να έχουν επίδραση σε ικανότητες που απαιτούν συγκέντρωση και εκτέλεση κινήσεων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ακολούθως ως προς την συχνότητα κατά CIOMS:

Πολύ συχνές:	≥1/10
Συχνές:	≥1/100 έως <1/10
Όχι συχνές:	≥1/1.000 έως <1/100
Σπάνιες:	≥1/10.000 έως <1/1.000
Πολύ σπάνιες:	<1/10.000

Μη γνωστές (απροσδιόριστης συχνότητας):

δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

Κατηγορία συστήματος οργάνων

Ανεπιθύμητη ενέργεια

Σώμα ως σύνολο:

Συχνές

Κοιλιακός πόνος, αδυναμία/αίσθημα κακουχίας, ρίγη, πυρετός, πόνος και σφίξιμο στο στήθος

Όχι συχνές

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Όχι συχνές

Αυξημένος χρόνος πήξεως, πανκυτοπενία
Αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία

Πολύ σπάνιες

Μη γνωστές

Ακοκκιοκυταραιμία, αναιμία, απλαστική αναιμία, ηωσινοφιλία
αυξημένος χρόνος αιμορραγίας, ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία, πορφύρα

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Πολύ σπάνιες

Αναφυλαξία/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας)
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Μη γνωστές

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Όχι συχνές

Αυξημένο BUN, υπεργλυκαιμία σε πρώην ελεγχόμενους διαβητικούς ασθενείς
Ανορεξία, έλλειψη γεύσης

Μη γνωστές

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Συχνές

Αρθραλγία
Μυϊκός άλγος

Μη γνωστές

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Μη γνωστές

Ανησυχία, παραισθήσεις, σύγχυση, κατάθλιψη, ευερεθιστότητα

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές

Ζάλη, πονοκέφαλος, άγχος/νευρικότητα, Κατάθλιψη, υπνηλία (νυσταγμός)
Αϋπνία, αίσθημα κακουχίας, παραισθησία, τρόμοι, ίλιγγος

Μη γνωστές

Οφθαλμικές διαταραχές:

Όχι συχνές

Φωτοφοβία, παροδικές οπτικές διαταραχές
Θολή όραση, οπτικές διαταραχές

Μη γνωστές

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Συχνές

Εμβοές αυτιών
Δυσλειτουργία ακοής

Μη γνωστές

Καρδιακές διαταραχές:

Όχι συχνές

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ερύθημα, συγκοπή, αγγειίτιδα, (συμπεριλαμβανομένης νεκρωτικής και αλλεργικής)

Μη γνωστές	Υπέρταση, αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές: Μη γνωστές	Επίσταξη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου: Πολύ σπάνιες	Πνευμονική διήθηση με ηωσινοφιλία
Μη γνωστές	Άσθμα, βρογχόσπασμος
Διαταραχές του γαστρεντερικού: Πολύ συχνές Συχνές	Δυσπεψία Ναυτία, ενδοκοιλιακός πόνος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, μετεωρισμός αίσθημα καύσου (οπισθοστερνικό), εμετός, ενδοκοιλιακή διάταση, άλγος επιγαστρίου, διαταραχές κενώσεων
Όχι συχνές	Ανορεξία, δωδεκαδακτυλίτιδα, εντεροκολίτιδα, ερυγές, εντερικό έλκος, παγκρεατίτιδα, στοματίτιδα (συμπεριλαμβανομένης ελκώδους στοματίτιδας), δίψα
Σπάνιες Πολύ σπάνιες Μη γνωστές	Μέλαινα Οισοφαγίτιδα Γαστρίτιδα, γαστρεντερική αιμορραγία, γαστρεντερική δυσφορία, έλκη γαστρεντερικού με ή χωρίς γαστρεντερική αιμορραγία, γαστρεντερική διάτρηση, αιματέμεση, αίσθημα καύσου, αίμα στις κενώσεις, γαστρικό άλγος (κολικός στομάχου), εντεροκολίτιδα, δυσφορία στην άνω κοιλιακή χώρα, οξεία κολίτιδα
Ηπατοχολικές διαταραχές: Συχνές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (περιλαμβάνοντας την αλκαλική φωσφατάση, ALT, AST, χολερυθρίνη).
Μη γνωστές	Ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης χολοστατικής ηπατίτιδας), ίκτερος (συμπεριλαμβανομένου χολοστατικού ίκτερου), ηπατική ανεπάρκεια, (συμπεριλαμβανομένης και μοιραίας κατάληξης), θανατηφόρα κεραυνοβόλος ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Συχνές Όχι συχνές	εξάνθημα Κνησμός, κνίδωση, δερματική Αγγειίτιδα με πορφύρα, υπέρχρωση, εφίδρωση, φουσσαλιδώδες εξάνθημα

Μη γνωστές

Αλωπεκία, αγγειοοίδημα, πολύμορφο
ερύθημα, αποφολιδωτική
δερματίτιδα, φωτοευαισθησία,
σύνδρομο Stevens Johnson,
στοματίτιδα, εκχύμωση,
λευκοκυτοκλαστική αγγειίτιδα, τοξική
επίδερμική νεκρόλυση

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Συχνές
Όχι συχνές

Συχνουρία
Σπειραματονεφρίτιδα,
πυελονεφρίτιδα,
νεφρική σωληναριακή νέκρωση
Νεφρική ανεπάρκεια
(συμπεριλαμβανομένης και της
οξείας), δυσουρία, συχνότητα
ούρησης, οίδημα, αύξηση της
κρεατινίνης του
ορού, νεφρική δυσλειτουργία

Μη γνωστές

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές
Μη γνωστές

Κόπωση
Ξηροστομία, εξασθένηση

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές κατά τη χορήγηση ετοδολάκης και εμφανίστηκαν σε συχνότητα μικρότερη του 1%. Η αιτιολογική σχέση με την ετοδολάκη δεν είναι γνωστή. Παρατίθενται ως ενημέρωση προς το γιατρό.

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες έχει εκτιμηθεί ότι δεν σχετίζονται με τη χορήγηση ετοδολάκης αλλά θεωρήθηκαν σοβαρές ή με συχνότητα πάνω από κάποιο όριο. Περιέχονται επίσης ανεπιθύμητες ενέργειες των οποίων η αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει εκτιμηθεί.

Σώμα ως σύνολο: λοίμωξη, ακούσιες μυϊκές κινήσεις, μυϊκές κράμπες, μυϊκή κόπωση, μυϊκός πόνος, ορθοηθικός πόνος, υποδόριο οζίδιο/επώδυνη πρώτη μεταρσοφαλαγγική άρθρωση, ευαισθησία.

Καρδιαγγειακό σύστημα: αρρυθμίες (περιλαμβανομένης ταχυκαρδίας), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου.

Γαστρεντερικό σύστημα: μεταβολές της όρεξης, κολίτιδα (περιλαμβανομένης ισχαιμικής κολίτιδας), ισοφαγίτιδα με ή χωρίς στένωση ή καρδιόσπασμο, αιματέμεση, αιμορραγία από τον ορθό.

Αίμα & Λεμφικό Σύστημα: χαμηλός αιματοκρίτης, χαμηλή αιμοσφαιρίνη, ηωσινοφιλία, λευκοπενία.

Μεταβολισμός & Θρέψη: αλλαγή βάρους.

Νευρικό Σύστημα: σύγχυση, τρέμουλο στα χέρια, πονοκέφαλος, ανικανότητα συγκέντρωσης, εφιάλτες, παραισθησία, ανησυχία.

Αναπνευστικό σύστημα: βρογχίτιδα, βρογχοσπασμός, δύσπνοια, υπεραερισμός, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, ιγμορίτιδα, φτέρνισμα.

Δέρμα & τα εξαρτήματά του: αλωπεκία, εύθραυστα νύχια, εύκολη πρόκληση μωλώπων, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, φωτοευαισθησία, απολέπιση του δέρματος.

Ειδικές αισθήσεις: αίσθηση καύσου στα μάτια/μύτη, επιπεφυκίτιδα, κώφωση, πόνος στο αυτί, ρινορραγία, διαταραχές της γεύσης.

Ουρογεννητικό σύστημα: μαστοδυνία, κυστίτιδα, δυσκολία διατήρησης της στύσης, αιματουρία, θερμές εξάψεις, διάμεση νεφρίτιδα, λευκόρροια, νυκτουρία, πέτρα στους νεφρούς, μη τακτικές αιμορραγίες της μήτρας, κολπική αιμορραγία.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα μετά από άμεση λήψη υπερβολικής δόσολογίας ΜΣΑΦ είναι τα εξής: λήθαργος, υπνηλία, ναυτία, έμετος και άλγος επιγαστρίου που συνήθως είναι αναστρέψιμα με υποστηρικτική αγωγή. Μπορεί να εμφανισθεί γαστρεντερική αιμορραγία.

Σπάνια έχει παρατηρηθεί υπέρταση /υπόταση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αναπνευστική καταστολή και κώμα.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν αναφερθεί με την θεραπεία από του στόματος ΜΣΑΦ και μπορεί να παρουσιαστούν μετά από υπερβολική δόσολογία.

Δεν υπάρχουν ειδικά αντίδοτα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ρυθμίζονται με συμπτωματική και υποστηρικτική αγωγή μετά από υπερβολική δόση ΜΣΑΦ.

Η ετοδολάκη δεν απομακρύνεται σημαντικά από το αίμα των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Μηχανισμός δράσης

Η Ετοδολάκη [C₁₇H₂₁NO₃ / (±) 1,8 - diethyl - 1,3,4,9 - tetrahydropyrano - (3,4-b) indole - 1 - acetic acid] είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο και εκδηλώνει αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες στα ζώα. Μολονότι ο ακριβής μηχανισμός δράσης των ΜΣΑΦ δεν είναι πλήρως κατανοητός η κυριότερη θεραπευτική δράση είναι αποτέλεσμα αναστολής της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών.

Η ετοδολάκη είναι ρακεμικό μίγμα της ετοδολάκης R & S. Όπως και με τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη έχει δείχθει στα ζώα ότι η S- μορφή είναι βιολογικά ενεργή και η R- μορφή όχι.

Τα δύο εναντιομερή είναι σταθερά και δεν συμβαίνει μετατροπή in vivo από R σε S.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η Ετοδολάκη απορροφάται καλά μετά από χορήγηση από το στόμα.

Το φάρμακο δεν υφίσταται σημαντικό μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Η βιοδιαθεσιμότητα της ετοδολάκης πλησιάζει το 100% και συνδέεται πλέον του 99% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Φαρμακοκινητικές Παράμετροι	Επιστημονικοί Συμβολισμοί	Μέσες Τιμές ± SD
Βιοδιαθεσιμότητα	F (%)	≥ 80
Χρόνος Μέγιστης Συγκέντρωσης	t _{max} (h)	1,7 ± 1,3
Κάθαρση της δόσης που χορηγήθηκε από το στόμα	CL/F (mL/h/kg)	47 ± 16
Όγκος Κεντρικού Διαμερίσματος	V _c /F (mL/kg)	132 ± 47
Όγκος σε περίοδο σταθερότητας	V _{ss} /F (mL/kg)	362 ± 129
Χρόνος Ημιζωής της Κατανομής	t _{1/2 α} (h)	0,71 ± 0,50
Τελικός Χρόνος Ημιζωής	t _{1/2 β} (h)	7,3 ± 4,0

Η ετοδολάκη και οι μεταβολίτες της, συμπεριλαμβανομένων των υδροξυλιωμένων και γλυκοσυζευγμένων μορφών, απεκκρίνονται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού.

Η απέκκριση μέσω των κοπράνων υπολογίζεται στο 16% της δόσης.

Για αυτό το λόγο η εντεροηπατική κυκλοφορία εάν υφίσταται δεν είναι εκτεταμένη.

Ο βαθμός απορρόφησης της ετοδολάκης δεν επηρεάζεται όταν το φάρμακο χορηγηθεί μετά από φαγητό ή μαζί με κάποιο αντιόξινο.

Σε μελέτες με ηλικιωμένους ασθενείς, η ηλικία δεν έδειξε να επηρεάζει το χρόνο ημιζωής της ετοδολάκης ή τη σύνδεση της με τις πρωτεΐνες και επίσης δεν συνέβη συσσώρευση του φαρμάκου.

Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική κίρρωση το ποσό της ολικής και ελεύθερης ετοδολάκης δεν μεταβλήθηκε.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Καρκινογένεση, Μεταλλαξιγένεση και Βλάβη της Γονιμότητας

Δεν παρατηρήθηκε καρκινογόνος δράση όταν χορηγήθηκε ετοδολάκη από το στόμα σε ποντικούς και αρουραίους ως τη μέγιστη δόση 15 mg/kg/ημέρα (45-89 mg/m²) για διάστημα 2 ετών ή 18 μηνών αντίστοιχα. Η ετοδολάκη δεν ήταν μεταλλαξιγόνος σε δοκιμασίες in vitro με *S.typhimurium* και κύτταρα λεμφώματος ποντικού καθώς και in vivo με δοκιμασία μικρού πυρήνα σε ποντίκια. Όμως στοιχεία από δοκιμασίες in vitro με περιφερικά ανθρώπινα λεμφοκύτταρα έδειξαν μια αύξηση ($p=0,06$) στον αριθμό των κενών διαστημάτων (3,0-5,3% μη χρωματισμένες περιοχές) στις καλλιέργειες με ετοδολάκη (50-200 μg/ml) σε σχέση με τα controls (2,0%). Δεν παρατηρήθηκε άλλη διαφορά μεταξύ των controls και των ομάδων με φάρμακο.

Η ετοδολάκη δεν έδειξε βλάβη της γονιμότητας σε θηλυκούς και αρσενικούς αρουραίους με δόσεις από το στόμα έως 16 mg/kg (94 mg/m²). Στην ομάδα όμως που έλαβε 8 mg/kg εμφανίστηκε ελαττωμένη εμφύτευση των γονιμοποιημένων ωαρίων.

Τερατογένεση

Σε μελέτες καρκινογένεσης με αρουραίους σημειώθηκαν διαφορές στην ανάπτυξη των άκρων που περιλαμβάνουν ολιγοδακτυλία, πολυδακτυλία, συνδακτυλία και φάλαγγες χωρίς οστά. Αυτές οι δυσμορφίες προκλήθηκαν με δοσολογίες που πλησιάζουν την ανθρώπινη ημερήσια δόση δηλαδή 2-14 mg/kg/ημέρα.

Όμως δεν επιβεβαιώθηκε σαφής σχέση μεταξύ φαρμάκου-δόσης-αποτελέσματος.

Δεν έχουν γίνει καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Χρόνος ζωής

6.4 Ειδικές προφυλάξεις μετά τη φύλαξη

Να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου, προστατευμένο από την υγρασία.

6.5 Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

2. Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό **ETODOLAC**, ορίζεται ως εξής:

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1.1 Ονομασία: ETODOLAC

1.2 Σύνθεση

Δραστική ουσία: ETODOLAC.

1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή: Καψάκιο, σκληρό

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο βραδείας αποδέσμευσης.

1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία:

1.5 Περιγραφή-Συσκευασία:

1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο.

1.7 Υπεύθυνος Κυκλοφορίας:

1.8 Παρασκευαστές:

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

2.1 Γενικές πληροφορίες

Το ETODOLAC ανήκει στην κατηγορία των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

2.2 Ενδείξεις

Το ETODOLAC ενδείκνυται στην ανακούφιση:

- C. Σημείων και συμπτωμάτων που οφείλονται σε:
- Οστεοαρθρίτιδα (εκφυλιστική νόσο των αρθρώσεων)
 - Ρευματοειδή αρθρίτιδα.
- B. Πόνων ήπιων ή μέτριων.

2.3 Αντενδείξεις

Δεν πρέπει να λαμβάνεται το ETODOLAC από:

- Άτομα που πάσχουν από έλκος στομάχου, ή με ιστορικό έλκους που συνδέεται με τη χρήση αντίστοιχων φαρμάκων με το ETODOLAC.
- Άτομα που εκδηλώνουν άσθμα, ρινίτιδα ή κνίδωση, ή άλλου τύπου αλλεργικές αντιδράσεις όταν λαμβάνουν ασπιρίνη ή αντίστοιχα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.
- Άτομα που έχουν εκδηλώσει υπερευαισθησία στο Etodolac ή σε άλλα συστατικά του, ή σε άλλο συγγενές φάρμακο.
- Γυναίκες εγκυμονούσες ή θηλάζουσες
- Παιδιά.
- Υπερήλικες με εξασθενημένο οργανισμό

2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση

2.4.1 Επιδράσεις στο γαστρεντερικό

Εάν λαμβάνετε ETODOLAC για μεγάλα χρονικά διαστήματα πρέπει να γνωρίζετε ότι μπορεί να σας προκαλέσει προβλήματα στο γαστρεντερικό όπως αιμορραγία, έλκος, διάτρηση στομάχου του λεπτού ή του παχέως εντέρου, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα. Γι' αυτό πρέπει να συμβουλευέστε το γιατρό σας αν αισθανθείτε την παραμικρή ενόχληση στο γαστρεντερικό.

Επιπλέον δευτερεύουσας σημασίας προβλήματα από το ανώτερο γαστρεντερικό όπως η δυσπεψία είναι πολύ συχνά και εμφανίζονται συνήθως πρώιμα στην διάρκεια της θεραπείας.

Οι παράγοντες κινδύνου που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την νόσο του πεπτικού έλκους περιλαμβάνουν τον αλκοολισμό, το κάπνισμα και την γεροντική ηλικία.

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για όσο το δυνατό μικρότερη χρονική διάρκεια ώστε να μειωθεί το ενδεχόμενο ρίσκο για μια ανεπιθύμητη ενέργεια από το γαστρεντερικό.

2.4.2 Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις

Το ETODOLAC δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με άσθμα οι οποίοι μετά τη λήψη ασπιρίνης ή άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), εμφανίζουν το σύμπλεγμα συμπτωμάτων που εκδηλώνεται με ρινίτιδα με ή χωρίς ρινικούς πολύποδες, ή εμφανίζουν σοβαρό δυνητικά θανατηφόρο βρογχόσπασμο.

2.4.3 Αιματολογικές επιδράσεις

Σε ασθενείς που λαμβάνουν χρονίως ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένου του ETODOLAC θα πρέπει να γίνεται εξέταση της αιμοσφαιρίνης ή του αιματοκρίτη αν εκδηλώσουν σημεία ή συμπτώματα αναιμίας..

2.4.4 Διαταραχές πήκτικότητας

Ασθενείς που λαμβάνουν το ETODOLAC με διαταραχές πήκτικότητας ή που λαμβάνουν αντιπηκτικά , πρέπει να παρακολουθούνται και να ελέγχονται με προσοχή.

2.4.5 Νεφρικές επιδράσεις

Προσοχή συστήνεται στους ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική νόσο. Επίσης σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο, η θεραπεία με ΜΣΑΦ όπως με το ETODOLAC δεν ενδείκνυται. Προσοχή πρέπει να δίνεται στους ασθενείς με σημαντική αφυδάτωση κατά την έναρξη της θεραπείας με ΜΣΑΦ όπως το ETODOLAC.

2.4.6 Ηπατικές επιδράσεις

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ μπορεί να εμφανιστούν σε μια ή και περισσότερες ηπατικές εξετάσεις οριακές αυξήσεις. Αν οι κλινικές εκδηλώσεις και συμπτώματα επιμένουν μαζί με την έναρξη εμφάνισης μιας ηπατικής νόσου, ή αν εμφανιστούν εκδηλώσεις από την συστηματική κυκλοφορία (π.χ. ηωσινοφιλία, ερυθρότητα, κ.λ.π.), η θεραπεία με ETODOLAC πρέπει να διακοπεί.

2.4.7 Κατακράτηση υγρών και οίδημα

Το ETODOLAC όπως και τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κατακράτηση υγρών, υπέρταση ή καρδιακή ανεπάρκεια.

2.4.8 Ηλικιωμένοι: Ηλικιωμένοι ή εξασθενημένοι ασθενείς είναι πιο ευαίσθητοι στο έλκος και την αιμορραγία συγκριτικά με άλλους ασθενείς.

2.4.9 Κύηση: Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, όπως το Etodolac, δεν πρέπει να χορηγούνται κατά την διάρκεια της κύησης εκτός αν τα ενδεχόμενα οφέλη δικαιολογούν το ενδεχόμενο ρίσκο για το έμβρυο. Λόγω των γνωστών επιδράσεων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών στο τοκετό και στο καρδιαγγειακό σύστημα του εμβρύου σε σχέση με την σύγκλιση του αρτηριακού πόρου, η χορήγηση τους κατά την διάρκεια της κύησης πρέπει να αποφεύγεται.

2.4.10 Γαλουχία: Λόγω της δυνατότητας να εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε βρέφη που θηλάζουν από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως με το Etodolac, αντενδείκνυται η χρήση του φαρμάκου σε θηλάζουσες μητέρες.

2.4.11 Παιδιά: Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ETODOLAC στα παιδιά.

2.4.12 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων: Κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στην Παράγραφο 2.8, όπως ζάλη και οπτικές διαταραχές μπορεί να έχουν επίδραση σε ικανότητες που απαιτούν συγκέντρωση και εκτέλεση κινήσεων.

2.4.13 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα: Δεν εφαρμόζεται.

2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή ουσίες

Η παράλληλη χορήγηση του ETODOLAC και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος κατά κανόνα δεν συνιστάται εξαιτίας της ισχυρής ενίσχυσης των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Βάσει φαρμακοκινητικών μελετών η ταυτόχρονη θεραπεία βαρφαρίνης και ETODOLAC δεν θα πρέπει να απαιτεί ρύθμιση της δοσολογίας κανενός από τα δύο φάρμακα, αλλά θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την συγχορήγησή τους λόγω αυθόρμητων αναφορών που αφορούν παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης με ή χωρίς αιμορραγία. Επιπλέον η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμάκων αυξάνει τον κίνδυνο της γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Πριν αρχίσετε θεραπεία με ETODOLAC ενημερώστε το γιατρό σας για άλλα φάρμακα που πιθανόν λαμβάνετε, διότι μπορεί το ένα να επηρεάσει το άλλο π.χ.,κυκλοσπορίνη διγοξίνη, λίθιο, μεθοτρεξάτη άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, διουρητικά. Η συγχορήγηση του με το λίθιο μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του λιθίου στο πλάσμα, με μεθοτρεξάτη μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της στο αίμα και συνεπώς της τοξικότητάς της, με αντιυπερτασικά μπορεί να μειώσει την δράση τους, η συγχορήγηση του με καρδιακές γλυκοσίδες οδηγεί στην αύξηση της τοξικότητάς τους όπως και με κυκλοσπορίνη έχουμε αύξηση της τοξικότητάς της. Η νεφροτοξικότητα που σχετίζεται με την κυκλοσπορίνη μπορεί επίσης να ενταθεί. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα και Etodolac ή κάποιο άλλο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες και ιδιαίτερα οι ασθενείς με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία, θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν ανάπτυξη τοξικότητας από αυτά τα φάρμακα.

In vitro-μελέτες, έδειξαν ότι το ελεύθερο κλάσμα της Etodolac δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με ibuprofen, acetaminophen, phenytoin, probenecid, indomethacin, chlorpropamide, glyburide, naproxen, glipizide ή rifoxican, ενώ η phenylbutazone το αυξάνει περίπου 80%. Δε συνιστάται η συγχορήγηση phenylbutazone με ETODOLAC.

Ο έλεγχος της χολερυθρίνης και η χρήση της διαγνωστικής μεθόδου του "dipstick" στην ανίχνευση κετονών στα ούρα μπορεί να δώσει ψευδώς θετικά ευρήματα σε μερικούς ασθενείς που λάμβαναν Etodolac. Γενικά αυτό το φαινόμενο δεν έχει σχετιστεί με άλλα σημαντικά κλινικά γεγονότα.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνετε στην περίπτωση που πάσχετε από καρδιακή, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

2.6 Δοσολογία & Τρόπος Χορήγησης

Αναλγησία: Η συνιστώμενη δοσολογία ETODOLAC για την αντιμετώπιση του οξέος πόνου είναι 300 mg κάθε 6 έως 8 ώρες αναλόγως των αναγκών. Η ολική ημερήσια δόση ETODOLAC δεν πρέπει να ξεπερνά τα 1200 mg.

Για ασθενείς βάρους 60 κιλών ή λιγότερο, η ολική ημερήσια δόση ETODOLAC δεν πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg/kg. Προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη αποτελεσματικότητα της θεραπείας, η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή.

Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένοι ασθενείς έχουν αναλγησία όταν το διάστημα μεταξύ των δόσεων είναι 12 ώρες.

Χρόνιες καταστάσεις: Η συνιστώμενη δοσολογία ETODOLAC για την αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων των χρόνιων ρευματικών παθήσεων (ρευματοειδής αρθρίτιδα και οστεοαρθρίτιδα) είναι 300 mg 2 φορές την ημέρα. Βεβαίως η δοσολογία μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 400 mg και 1200 mg/ημέρα χορηγούμενη σε διαιρεμένες δόσεις.

Η ολική ημερήσια δόση ETODOLAC δεν πρέπει να ξεπερνά τα 1200 mg.

Για τους ασθενείς βάρους 60 κιλών ή λιγότερο, η ολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg/kg.

Ορισμένοι ασθενείς ανταποκρίθηκαν σε δοσολογίες μικρότερες των 400 mg/ημέρα όταν χορηγήθηκαν σε διαιρεμένες δόσεις και σε δοσολογίες 300 mg ή 600 mg όταν χορηγήθηκαν ως μία δόση το βράδυ.

Προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη αποτελεσματικότητα της θεραπείας, η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή.

Ηλικιωμένοι: Σε ασθενείς 65 ετών και άνω, που κατά τα άλλα είναι υγιείς, δεν διαπιστώθηκαν ουσιώδεις διαφορές των ανεπιθύμητων ενεργειών έναντι αυτών που διαπιστώθηκαν στο γενικό πληθυσμό και κατά κανόνα δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσολογίας, ενώ δεν πρέπει να χορηγείται σε ηλικιωμένους με εξασθενημένο οργανισμό.

Παιδιά: Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ETODOLAC στα παιδιά.

2.7 Υπερδοσολογία-Αντιμετώπιση

Τα συμπτώματα που μπορεί να έχετε μετά από υπερβολική δόση ETODOLAC είναι: λήθαργος, υπνηλία, ναυτία, έμετος, κοιλιακός πόνος, και επιγαστρικό άλγος. Μπορεί να εμφανισθεί γαστρεντερική αιμορραγία.

Σπάνια έχει παρατηρηθεί υπέρταση /υπόταση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και αναπνευστική καταστολή, κώμα.

Επίσης έχουν αναφερθεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις με τη θεραπεία από του στόματος ΜΣΑΦ και μπορεί να παρουσιαστούν μετά από υπερβολική δόσολογία. Ειδοποιήστε το γιατρό σας ή πηγαίνετε στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο πλησιέστερο νοσοκομείο για να σας παρασχεθούν ειδικά θεραπευτικά μέσα όπως κένωση στομάχου, χορήγηση ενεργού άνθρακα και γενική υποστηρικτική αγωγή.

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων Αθήνας: 210 77 93 777

2.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ακολούθως ως προς την συχνότητα κατά CIOMS:

Πολύ συχνές:	≥1/10
Συχνές:	≥1/100 έως <1/10
Όχι συχνές:	≥1/1.000 έως <1/100
Σπάνιες:	≥1/10.000 έως <1/1.000
Πολύ σπάνιες:	<1/10.000
Μη γνωστές (απροσδιόριστης συχνότητας):	δεν μπορούν να εκτιμηθούν
με βάση τα	διαθέσιμα δεδομένα

Κατηγορία συστήματος οργάνων

Ανεπιθύμητη ενέργεια

Σώμα ως σύνολο:

Συχνές

Κοιλιακός πόνος, αδυναμία/ αίσθημα κακουχίας, ρίγη, πυρετός, πόνος και σφίξιμο στο στήθος

Όχι συχνές

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Όχι συχνές

Αυξημένος χρόνος πήξεως, πανκυτοπενία
Αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία
Ακοκκιοκυταραιμία, αναιμία, απλαστική αναιμία, ηωσινοφιλία αυξημένος χρόνος αιμορραγίας ουδετεροπενία, θρομβοκυτοπενία, πορφύρα

Πολύ σπάνιες

Μη γνωστές

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Πολύ σπάνιες

Αναφυλαξία/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας)
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Μη γνωστές

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Όχι συχνές

Αυξημένο BUN, υπεργλυκαιμία, σε πρώην ελεγχόμενους διαβητικούς ασθενείς

Μη γνωστές

Ανορεξία, έλλειψη γεύσης

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Συχνές

Αρθραλγία

Μη γνωστές

Μυϊκός άλγος

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Μη γνωστές

Ανησυχία, παραισθήσεις,
σύγχυση κατάθλιψη,
ευερεθιστότητα

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές

Ζάλη, πονοκέφαλος,
άγχος/νευρικότητα,
Κατάθλιψη, υπνηλία
(νυσταγμός)

Μη γνωστές

Αϋπνία, αίσθημα κακουχίας,
παραισθησία, τρόμοι, ίλιγγος

Οφθαλμικές διαταραχές:

Όχι συχνές

Φωτοφοβία, παροδικές οπτικές
διαταραχές

Μη γνωστές

Θολή όραση, οπτικές
διαταραχές

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Συχνές

Εμβοές αυτιών

Μη γνωστές

Δυσλειτουργία ακοής

Καρδιακές διαταραχές:

Όχι συχνές

Συμφορητική καρδιακή
ανεπάρκεια, ερύθημα,
συγκοπή, αγγειίτιδα,
(συμπεριλαμβανομένης νεκρωτικής
και αλλεργικής)

Μη γνωστές

Υπέρταση, αίσθημα παλμών

Αγγειακές διαταραχές:

Μη γνωστές

Επίσταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:

Πολύ σπάνιες

Πνευμονική διήθηση με
ηωσινοφιλία

Μη γνωστές

Άσθμα, βρογχόσπασμος

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

Πολύ συχνές

Δυσπεψία

Συχνές

Ναυτία, ενδοκοιλιακός πόνος,
δυσκοιλιότητα, διάρροια,
μετεωρισμός
αίσθημα καύσου
(οπισθοστερνικό),
εμετός, ενδοκοιλιακή διάταση,
επιγάστριος πόνος

Όχι συχνές	Ανορεξία, ξηροστομία, δωδεκαδακτυλίτιδα, εντεροκολίτιδα, ερυγές, εντερικό έλκος, παγκρεατίτιδα, στοματίτιδα (συμπεριλαμβανομένης
Σπάνιες Πολύ σπάνιες	ελκώδους στοματίτιδας), δίψα Μέλαινα Οισοφαγίτιδα
Μη γνωστές	Γαστρίτιδα, γαστρεντερική αιμορραγία, γαστρεντερική δυσφορία, έλκη γαστρεντερικού με ή χωρίς γαστρεντερική αιμορραγία, γαστρεντερική διάτρηση, αιματέμεση, αίσθημα καύσου, αίμα στις κενώσεις, γαστρικό άλγος (κολικός στομάχου), εντεροκολίτιδα, δυσφορία στην άνω κοιλιακή χώρα, οξεία κολίτιδα
Ηπατοχολικές διαταραχές: Συχνές	Αυξημένα ηπατικά ένζυμα (συμπεριλαμβάνοντας την αλκαλική φωσφατάση, ALT, AST, χολερυθρίνη).
Μη γνωστές	Ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης χολοστατικής ηπατίτιδας), ίκτηρος (συμπεριλαμβανομένου χολοστατικού ίκτερου, ηπατική ανεπάρκεια, (συμπεριλαμβανομένης και μοιραίας κατάληξης) θανατηφόρα κεραυνοβόλο ηπατίτιδα.
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Συχνές Όχι συχνές	εξάνθημα Κνησμός, κνίδωση, δερματική αγγειίτιδα με πορφύρα, υπέρχρωση, εφίδρωση, φυσσαλιδώδες εξάνθημα
Μη γνωστές	Αλωπεκία, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, φωτοευαισθησία, σύνδρομο Stevens Johnson, στοματίτιδα, εκχύμωση, λευκοκυτοκλαστική αγγειίτιδα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών: Συχνές Όχι συχνές	Συχνουρία Σπειραματονεφρίτιδα, πυελονεφρίτιδα, νεφρική σωληναριακή νέκρωση
Μη γνωστές	Νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης και της οξείας), δυσουρία, συχνότητα ούρησης, οίδημα, αύξηση της κρεατινίνης του ορού, νεφρική δυσλειτουργία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορηγήσης:

Συχνές
Μη γνωστές

Κόπωση
Ξηροστομία, εξασθένηση

2.10 Τι πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής για την ημερομηνία λήξης του προϊόντος

Το φάρμακο έχει ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη συσκευασία.
Δεν συνιστάται η λήψη του μετά από αυτή την ημερομηνία.

2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

Να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου, προστατευμένο από την υγρασία.

2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:

3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δεν θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευτεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανιστεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε κάποια ερωτηματικά γύρω από τις πληροφορίες που αφορούν στο φάρμακο που λαμβάνετε ή χρειάζεστε καλύτερη ενημέρωση για το ιατρικό σας πρόβλημα, μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλεια σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά στο φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν τα χρειάζεστε πλέον ή που έχουν λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Χορηγείται μόνο με ιατρική συνταγή.

3. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.

4. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ. 21625/6-4-2005

Κοινοποίηση:

Ετ. : WYETH HELLAS AEBE
ΚΥΠΡΟΥ 126 & 25^{ΗΣ} ΜΑΡΤΙΟΥ
164 52 ΑΘΗΝΑ

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. ΓΕΕΘΑ/ΔΥΓ
Λ. Μεσογείων 136
155 61 Αθήνα



ΒΕΒΛΩΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ
Ο ΓΡΟΪΣΤΑΝΕΝΟΣ
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ

ΕΛΕΝΗ ΑΡΤΗΡΟΠΟΥΛΟΥ

3. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών
Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
4. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
5. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Κορούζη 6, 117 43 Αθήνα
6. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των
τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
7. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
8. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κων/νου 8, 102 41 Αθήνα
9. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
10. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
11. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστινος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
12. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παιδών "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί Αθήνα
13. ΣΦΕΕ
Λ. Κηφισίας 280 & Αγρινίου 3
152 32 Χαλάνδρι Αττικής
14. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Λάμψα 7, 115 24 Αμπελόκηποι, Αθήνα
15. Σύλλογο Αντίπτων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοΐου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ ΑΤΤΙΚΗΣ
16. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
17. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5
103 51 ΑΘΗΝΑ
18. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/ση Αξιολόγησης Προϊόντων
 - α) Τμήμα Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Προϊόντων
 - β) Γραμματεία Α' τμήματος Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
2. Δ/ση Πληροφόρησης & Δημ. Σχέσεων
3. Δ/ση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
4. Δ/ση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
5. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
ΕΓΚ/2008