

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Elderin 600 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 600 mg etodolaka.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat. Ena tableta vsebuje 41,43 mg laktoze in 13,6 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Tableta s podaljšanim sproščanjem je svetlo rožnato-rjava ovalna bikonveksna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Elderin spada v skupino nesteroidnih antirevmatikov (NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug) in deluje antiinflamatorno, analgetično in antipiretično.

Zdravilo Elderin uporabljamo za lajšanje bolečine in vnetja pri naslednjih boleznih in stanjih:

- vnetne revmatične bolezni: revmatoidni artritis, spondiloartritis (ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, reaktivni artritis)
- artritis pri vezivnotkivnih boleznih: sistemski lupus eritematodes, Sjogrenov sindrom, sistemska skleroza
- s kristali povzročen artritis (protin, psevdoprotin, druga s kristali povzročena vnetja)
- osteoartroze
- zunajsklepni revmatizem: sindrom fibromialgije, psihogeni mišično-skeletni sindromi, bolečinski sindromi mehkih tkiv.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in otroci, starejši od 16 let:

Običajni odmerek je 1 tableta zdravila Elderin (600 mg) dnevno.

Tableto je potrebno vzeti med jedjo.

Ležeči bolniki morajo tableto zaužiti v sedečem položaju z najmanj 1 dl vode. Tablet s podaljšanim sproščanjem zdravila Elderin 600 mg bolnik ne sme zdrobiti, razdeliti ali žvečiti.

Najboljši učinek je dosežen, če bolnik uživa tablete vsak dan ob istem času.

Največji dovoljeni dnevni odmerek etodolaka je 1000 mg.

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje pri bolnikih z jetrno okvaro: pri bolnikih s kompenzirano jetrno cirozo odmerka etodolaka ni treba prilagajati. Lahko pa je treba zmanjšati odmerek pri bolnikih s hudo jetrno odpovedjo.

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično okvaro: pri bolnikih z blago do zmerno ledvično odpovedjo prilagajanje odmerka ni potrebno. Kljub temu je treba etodolak uporabljati previdno, saj ima lahko kumulativne učinke na ledvično funkcijo, zlasti pri bolnikih z obstoječo blago do zmerno motnjo delovanja ledvic.

Odmerjanje pri starejših bolnikih: starejši bolniki imajo zvečano tveganje za resne posledice neželenih reakcij. Če se smatra, da je zdravljenje z NSAID potrebno, je treba uporabiti najnižji odmerek, pri bolniku pa je treba spremljati morebiten pojav krvavitev iz prebavil še 4 tedne po uvedbi terapije z NSAID.

Zdravilo je kontraindicirano pri otrocih, mlajših od 16 let (glejte poglavje 4.3).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Elderin je kontraindicirano v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na etodolak ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- preobčutljivost na druge nesteroidne antirevmatike, fenilbutazon in salicilate (npr. acetilsalicilna kislina)
- pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti po jemanju acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih antirevmatikov astmatični napad, rinitis ali urtikarijo
- pri hudem srčnem popuščanju
- zdravljenje predoperativne bolečine pri vstavitvi srčnega obvoda
- aktivna peptična razjeda ali pretekla krvavitev iz prebavil, ulceracija in perforacija
- pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli krvavitev v prebavilih ali perforacijo, kot posledico zdravljenja z nesteroidnimi antirevmatiki
- krvavitev iz prebavil, cerebrovaskularna krvavitev ali kakršnakoli druga krvavitev
- pri bolnikih, ki so nagnjeni h krvavitvam
- pri bolnikih s hudimi motnjami v delovanju ledvic ali jeter
- zadnje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6)
- pri otrocih, mlajših od 16 let

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Elderin ni priporočeno dajati skupaj z drugimi nesteroidnimi antirevmatiki, vključno s selektivnimi inhibitorji ciklooksigenaze-2 (COX-2).

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.2 in tveganja za srčnožilne dogodke v nadaljevanju).

Starejši bolniki:

Pri starejših bolnikih se neželene reakcije na nesteroidne antirevmatike pojavljajo pogosteje, še posebno krvavitve in perforacije v prebavilih, ki so lahko smrtne (glejte poglavje 4.2).

Krvavitve, razjede in perforacije v prebavilih:

Pri uporabi vseh nesteroidnih antirevmatikov so poročali o pojavu krvavitev, razjed in perforacij v prebavilih, kar ima lahko za posledico smrt; lahko so se pojavile kadarkoli med zdravljenjem bodisi z opozorilnimi znaki ali brez njih, tako pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli resne težave s prebavili, kot pri tistih, ki takih težav v preteklosti niso imeli.

Tveganje za pojav krvavitev, razjed ali perforacij v prebavilih je večje pri večjih odmerkih nesteroidnih antirevmatikov, pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli razjedo, še posebno, če je pri tem prišlo do zapleta s krvavitvijo ali perforacijo (glejte poglavje 4.3), in pri starejših bolnikih. Ti bolniki morajo zdravljenje začeti z najmanjšim odmerkom, ki je na voljo.

Pri teh bolnikih, pa tudi pri bolnikih, ki sočasno potrebujejo majhne odmerke acetilsalicilne kisline ali drugih zdravil, za katera obstaja verjetnost, da bodo povečala tveganja za pojav neželenih učinkov v prebavilih, bi bilo treba premisliti o uporabi kombiniranega zdravljenja skupaj z zaščitnimi sredstvi (npr. misoprostolom in zaviralci protonске črpalke) (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Previdnost je priporočena pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki bi utegnila povečati tveganje za nastanek razjed ali krvavitev, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulanti kot je varfarin, selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI), ali sredstva za preprečevanje agregacije trombocitov, kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, še posebno starejši, ki so v preteklosti imeli toksične učinke na prebavila, morajo poročati o pojavu katerihkoli nenavadnih trebušnih simptomov (še posebno v primeru krvavitve prebavil), še zlasti v začetnem obdobju prejemanja zdravila.

Kadar pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Elderin, pride do krvavitve ali razjede v prebavilih, je treba z zdravljenjem prenehati.

Nesteroidne antirevmatike je treba pazljivo dajati bolnikom, ki so v preteklosti imeli bolezen prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnovo bolezen), saj bi lahko prišlo do poslabšanja njihove bolezni (glejte poglavje 4.8).

Srčnožilni in cerebrovaskularni učinki

V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi nesteroidnimi antirevmatiki so poročali o zadrževanju tekočin in edemu, zato je potrebno ustrezno spremljanje in svetovanje pri bolnikih z anamnezo visokega krvnega tlaka in/ali blagim do zmernim kongestivnim popuščanjem srca.

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je lahko uporaba nekaterih neselektivnih nesteroidnih antirevmatikov (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganja za miokardni infarkt ali možgansko kap). Ni dovolj podatkov, da bi izključili tako tveganje za etodolak.

Bolnike z nezadostno nadzorovanim visokim krvnim tlakom, kongestivnim srčnim popuščanjem, potrjeno ishemično srčno boleznijo, periferno arterijsko boleznijo in/ali cerebrovaskularno boleznijo se lahko zdravi z etodolakom le po skrbni presoji. Skrbna presoja je potrebna pred začetkom dolgotrajnejšega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje).

Previdnost je potrebna, če zdravilo Elderin jemljejo bolniki, ki imajo, ali so v preteklosti imeli bronhialno astmo, kajti poročali so, da nesteroidni antirevmatiki povzročijo nenaden bronhospazem pri takšnih bolnikih.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z motnjami hemostaze, s hemofilijo, von Willebrandovo boleznijo, hudo trombocitopenijo, ledvično ali jetrno insuficienco ter pri bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulanti (derivati kumarina in heparina, nizkomolekularnimi heparini).

Previdnostni ukrep pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Elderin je redno spremljanje npr. sprememb v ledvični funkciji, hematoloških parametrov in jetrne funkcije.

Prav tako je potrebna previdnost pri odmerjanju zdravila Elderin pri alkoholikih.

Pri bolnikih s sistemskim lupusom eritematodusom in različnimi vezivnotkivnimi boleznimi je lahko povečano tveganje aseptičnega meningitisa.

Dehidrirane bolnike je potrebno pred zdravljenjem z zdravilom Elderin rehidrirati.

Pri bolnikih z ledvično, jetrno ali srčno insuficienco, zlasti pa tistih, ki se zdravijo z diuretiki, zaviralci angiotenzin konvertaze (ACE) ali takrolimusom lahko pride do poslabšanja ledvične funkcije. Te bolnike moramo zdraviti z najmanjšim možnim odmerkom etodolaka in potrebno je spremljanje ledvične funkcije.

Pri bolnikih, ki zadržujejo tekočino v telesu, je pri uporabi zdravila Elderin potrebna previdnost.

Pozornost je potrebna pri bolnikih z astmo povezano s kroničnim rinitisom; kroničnim sinusitisom in/ali nosnimi polipi, ker je v primerjavi z normalno populacijo verjetnost pojava alergičnih reakcij po uporabi acetilsalicilne kisline in/ali nesteroidnih antirevmatikov večja. Jemanje tega zdravila lahko povzroči astmatski napad.

Kot vsi drugi nesteroidni antirevmatiki lahko tudi etodolak prikrije znake infekcijskih bolezni.

Pred večjo operacijo je potrebno zdravljenje z zdravilom Elderin prekiniti.

Zelo redko so ob uporabi nesteroidnih antirevmatikov poročali o resnih kožnih reakcijah, kot so eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, ki lahko vodijo tudi v smrt, in o toksični epidermalni nekrolizi (glejte poglavje 4.8). Največje tveganje za pojav teh reakcij je v začetni fazi zdravljenja, največkrat se znaki pojavijo že v prvem mesecu jemanja zdravila. Ob prvem pojavu kožnih izpuščajev, poškodb sluznic ali kateregakoli znaka preobčutljivosti, je potrebno zdravljenje z zdravilom Elderin nemudoma prekiniti.

Uporaba etodolaka lahko vpliva na plodnost in ni priporočena za ženske, ki poskušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave pri zanositvi ali pri tistih, pri katerih se raziskuje neplodnosti, je potrebno presoditi nadaljnjo uporabo tega zdravila.

Kot pri vsakem dolgotrajnem zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki je treba tudi pri zdravljenju z etodolakom, še zlasti pri starejših bolnikih, kontrolirati krvno sliko ter delovanje jeter in ledvic pred začetkom zdravljenja, nato pa vsakih 3 do 6 mesecev.

Zdravilo Elderin vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Elderin vsebuje natrij. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- Etodolaka ni priporočeno dajati skupaj z drugimi nesteroidnimi antirevmatiki (glejte poglavje 4.4).
- Učinek antihipertenzivov in diuretikov je lahko pri sočasni uporabi etodolaka zmanjšan.
- Sočasna uporaba diuretikov, zaviralcev ACE, takrolimusa in nesteroidnih antirevmatikov, lahko poveča tveganje pojava ledvične okvare.
- Učinek antiepileptikov in antidiabetičnih zdravil se lahko pri sočasni uporabi etodolaka poveča.
- Nesteroidni antirevmatiki lahko povečajo učinek antikoagulantov, npr. varfarina (glejte poglavje 4.4).
- Sočasna uporaba s kortikosteroidi lahko poveča tveganje za ulceracijo ali krvavitve v prebavilih (glejte poglavje 4.4).
- Antitrombotiki, trombolitiki in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) lahko zvečajo tveganje za krvavitve prebavil (glejte poglavje 4.4). SSRI povečajo tveganje za krvavitve, vključno s krvavitvijo iz zgornjih prebavil. Zdi se, da je to tveganje še nadalje zvečano ob sočasni uporabi nesteroidnih antirevmatikov. Primeri krvavitev, o katerih so poročali, so vključevali epistakso, ekhimozo, hematomo, petehije in življenje-ogrožajoče krvavitve. Ob sočasni

uporabi SSRI in etodolaka je treba pri bolnikih skrbno spremljati morebitne znake povečane krvavitve.

- Sočasna uporaba etodolaka z digoksinom, litijem, ciklosporinom in metotreksatom lahko zmanjša njihovo izločanje in poveča njihovo toksičnost.
- Pri sočasnem jemanju etodolaka in kinolonov se poveča nevarnost konvulzij.
- Učinek mifepristona se lahko ob sočasni uporabi nesteroidnih antirevmatikov zmanjša. Odsvetujemo uživanje etodolaka 8 do 12 dni po uporabi mifepristona.
- Previdnost je potrebna pri sočasnem zdravljenju z zidovudinom, priporočene so kontrole krvne slike.
- Previdnost je potrebna pri ženskah z intrauterinim vložkom.
- Med zdravljenjem z etodolakom odsvetujemo uživanje alkoholnih pijač.

Vpliv na vrednosti laboratorijskih testov

Pri bolnikih, ki jemljejo etodolak, je lahko reakcija na bilirubin v urinu lažno pozitivna zaradi njegovih fenolnih presnovkov.

Pri nekaterih bolnikih so lažno pozitivni tudi ketonski testi.

Etodolak lahko nekoliko zniža vrednosti sečne kisline v serumu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Glede uporabe zdravila Elderin med nosečnostjo ni podatkov ali so le-ti omejeni. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko škodljivo vpliva na nosečnost in/ali embriofetalni razvoj. Podatki iz epidemioloških študij kažejo na povečano tveganje za pojav splava, srčnih malformacij in gastroshize pri uporabi zaviralcev sinteze prostaglandina v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za srčnožilne malformacije je bilo povečano iz manj kot 1 % na približno 1,5 %. Domnevajo, da se tveganje poveča z zvišanjem odmerka in trajanjem zdravljenja. Uporaba zaviralcev sinteze prostaglandina je pri živalih pokazala povečano v pre- in poimplantacijsko izgubo in embriofetalno smrtnost. Hkrati se je pri uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze pojavila povečana pogostnost različnih okvar, vključno s srčnožilnimi malformacijami. Etodolaka med prvim in drugim trimesečjem nosečnosti ne smemo dajati, razen če je to nujno potrebno. Če etodolak jemlje ženska, ki poskuša zanositi ali je že med prvim in drugim trimesečjem nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši in trajanje zdravljenja čim krajše.

Med tretjim trimesečjem nosečnosti se lahko pri plodu, ki je izpostavljen zaviralcem prostaglandinov, pojavijo:

- kardiopulmonalna toksičnost (s prezgodnjim zaprtjem ductusa arteriosusa in pljučno hipertenzijo),
- moteno delovanje ledvic, ki se lahko razvije do ledvične odpovedi z oligohidroamniozo.

Pri materi in nedonošenčku, ki sta bila izpostavljeni zaviralcem sinteze prostaglandinov se lahko na koncu nosečnosti pojavi:

- možno podaljšanje krvavitve, zaradi antiagregacijskega učinka, ki se lahko pojavi že pri zelo majhnih odmerkih,
- zavrto krčenje maternice, kar povzroči zakasnel in podaljšan porod.

Zaradi teh pojavov je jemanje etodolaka med tretjim trimesečjem nosečnosti kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni podatkov, ki bi opisovali uporabo etodolaka, med dojenjem. Zaradi relativno majhne molekulske mase molekule etodolaka (približno 287), lahko pričakujemo njegovo izločanje v materino mleko. Zdravila Elderin ne smemo uporabljati med dojenjem, ker varnost uporabe etodolaka med dojenjem ni dokazana.

Plodnost

Uporaba etodolaka lahko vpliva na žensko plodnost in ni priporočena pri ženskah, ki želijo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali opravljajo preiskave za vzrok neplodnosti, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z etodolakom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike je potrebno opozoriti, da lahko nesteroidni antirevmatiki povzročijo omotico, vrtoglavico, dremavost, zaspanost in zamegljen vid. V takih primerih naj bolnik ne upravlja vozil ali strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najbolj pogosto opaženi neželeni učinki se nanašajo na prebavila.

Razvrstitev neželenih učinkov po organskih sistemih glede na klasifikacijo MedDRA in pogostnost pojavljanja neželenih učinkov:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni

Neznana: infekcije

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: anemija (aplastična, hemolitična), trombocitopenija in levkopenija
Neznana: agranulocitoza, nevtropenija, pancitopenija in inhibicija agregacije trombocitov ter podaljšanje časa krvavitve, eozinofilija in limfadenopatija

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: angioedem, anafilaktična/anafilaktoidna reakcija, vključno s šokom

Presnovne in prehranske motnje

Neznana: hiperglikemija pri kontroliranih diabetikih, anoreksija, sprememba okusa, motnje apetita, žeja in sprememba telesne teže

Psihiatrične motnje

Pogosti: depresija in nervoza

Neznana: dremavost, zmedenost, nespečnost, anksioznost, halucinacije in motnje sanj

Bolezni živčevja

Pogosti: mišični krči in glavobol

Neznana: parestezije, konvulzije, tremor, koma in aseptičen meningitis

Očesne bolezni

Pogosti: motnje vida, zamegljen vid

Neznana: fotofobija, konjunktivitis

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogosti: omotica, tinitus

Zelo redki: vrtoglavica, motnje in izguba sluha

Srčne bolezni

Občasni: hipertenzija, edem, srčno popuščanje

Neznana: palpitacije, tahikardija, hipotenzija, sinkopa, aritmija, miokardni infarkt in cerebrovaskularna obolenja

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih neselektivnih nesteroidnih antirevmatikov (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana s povečanim tveganjem za pojav arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. miokardni infarkt ali možganska kap) (glejte poglavje 4.4).

Žilne bolezni

Pogosti: vaskulitis (nekrotizirajoči, alergični)

Neznana: rdečica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: astma

Neznana: dispneja, depresija dihanja, intersticijska (eozinofilna) pljučna infiltracija, pljučnica, bolečine v prsnem košu, bronhitis, faringitis, rinitis in sinusitis

Bolezni prebavil

Pojavijo se lahko peptična razjeda, perforacija ali gastrointestinalna krvavitev, včasih s smrtnim izidom, zlasti pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o primerih navzeje, bruhanja, driske, flatulenci, zaprtju, dispepsiji, trebušnih bolečinah, meleni, hematemezi, ulcerativnem stomatitisu, poslabšanju kolitisa in Crohnovi bolezni (glejte poglavje 4.4). Manj pogosto je bil opažen gastritis.

Zelo pogosti: dispepsija

Pogosti: abdominalna bolečina, bolečine v žlički, diareja, flatulenca, navzea, obstipacija, gastritis, bruhanje

Redki: črno blato, peptični ulkus z ali brez krvavitve in/ali perforacije gastrointestinalnega trakta

Zelo redki: kolitis, perforacije črevesa (pri bolnikih z divertikli črevesa)

Neznana: prebavne motnje, suhost ust, kolcanje, glositis, stomatitis, ulcerozni stomatitis, ezofagitis s strikturami in kardiospazmom ali brez, duodenitis, hematemeza, rektalne krvavitve, pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: prehodno povišanje jetrnih encimov

Zelo redki: hepatitis, holestatski hepatitis, zlatenica, holestatska zlatenica, jetrna nekroza in fulminantna jetrna odpoved ter bilirubinurija in motnje jetrne funkcije

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaj, ekhimoze in pruritus

Občasni: urtikarija, potenje, purpura, alopecija

Zelo redki: eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, makulopapulozni izpuščaj, purpura, eritema multiforme, hiperpigmentacija, fotosenzitivnost ter preobčutljivostne reakcije v obliki kožnega vaskulitisa s purpuro, alopecijo in luščenjem kože

Bolezni sečil

Pogosti: disurija, povečana pogostnost uriniranja

Zelo redki: ledvična insuficienca, papilarna nekroza, intersticijski nefritis, nefrotski sindrom, ledvična odpoved, hematurija, proteinurija, cistitis, povišanje kreatinina ter dušika v obliki sečnine v krvi, edemi ter ledvični kamni

Neznana: poliurija, oligurija

Motnje reprodukcije in dojk

Neznana: motnje menstrualnega ciklusa in levkoreja

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Neznana: zvišanje telesne temperature, drgetanje, astenija, utrujenost in šibkost

Preiskave

Neznana: lažno pozitivna reakcija za bilirubin v urinu, ki nastane zaradi fenolnih metabolitov, lažno pozitiven test na ketone, hipourikemija

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana; Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Tako kot pri drugih nesteroidnih antirevmatikih lahko tudi prevelik odmerek etodolaka povzroči navzeo, bruhanje, epigastrične bolečine, krvavitve iz prebavil, bruhanje krvi, črno blato, letargijo, motnje zavesti, hipertenzijo, depresijo dihanja, krče, oslabelo delovanje ledvic, ledvično odpoved in komo.

Pri zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki so poročali o anafilaktoidnih reakcijah, ki bi se lahko pojavile tudi pri prevelikem odmerjanju.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja nesteroidnih antirevmatikov je v celoti podporno. Korist gastrične dekontaminacije ni potrjena, čeprav je aktivno oglje lahko koristno, če ga damo v roku ene ure od zaužitja potencialno toksičnega odmerka. Pri odraslih je

druga možnost izpiranje želodca, ki jo je treba opraviti v roku ene ure od zaužitja potencialno toksičnega odmerka. Ni verjetno, da bi prisilna diureza, hemodializa ali hemoperfuzija bile koristne. Kljub temu je pri oligurični odpovedi ledvic lahko potrebna hemodializa. Škodljive učinke etodolaka na prebavila zmanjšajo antagonisti receptorjev H₂, zaviralci protonske črpalke in prostaglandini.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila; Derivati očetne kisline in sorodne učinkovine; etodolak.

Oznaka ATC: M01AB08

Mehanizem delovanja

Etodolak je nesteroidni antirevmatik, ki deluje protivnetno, analgetično in antipiretično. Ti učinki so bili dokazani na živalskih modelih in z *in vitro* testi.

V protivnetnem modelu je etodolak zaviral nastajanje prostaglandinov tako, da je zaviral encim ciklooksigenazo. V nekaterih *in vitro* modelih je etodolak inducibilno ciklooksigenazo COX-2 zaviral 10-krat močneje kot konstitutivno ciklooksigenazo COX-1. Etodolak vpliva tudi na migracijo makrofagov in nevtrofilcev. Terapevtski indeks – razmerje med protivnetnim učinkom in draženjem želodčne sluznice – je za etodolak zelo ugoden.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Etodolak se iz prebavnega trakta hitro absorbira in ne podleže "first-pass" metabolizmu. Biološka uporabnost etodolaka po peroralni uporabi je $\geq 80\%$.

Plazemska koncentracija etodolaka je najvišja 6,7 ur po peroralni uporabi 600 mg tablete s podaljšanim sproščanjem. Po odmerku 1200 mg etodolaka s podaljšanim sproščanjem enkrat dnevno je najvišja plazemska koncentracija manjša za 20 % od pričakovane glede na nižje odmerke.

Hrana vpliva na stopnjo absorpcije, ne pa na obseg absorpcije.

Porazdelitev

Etodolak se obsežno veže na plazemske beljakovine (99 %), vezana količina pa ni odvisna od odmerka pri terapevtski koncentraciji. Farmakokinetika etodolaka je dvofazna. Porazdelitveni volumen centralnega prostora je 132 ml/kg, celokupni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pa 326 ml/kg.

Plazemski očistek etodolaka s podaljšanim sproščanjem je 46,8 ml/h/kg, volumen porazdelitve je 566 ml/kg in razpolovni čas 8,4 ure.

Vsebnost prostega etodolaka v sinovialni tekočini je za približno 72 % višja kakor v plazmi. Razpolovni čas izločanja za prosti etodolak v serumu in sinovialni tekočini je podoben.

Biotransformacija

Etodolak se intenzivno presnavlja v jetrih, kjer se oksidira in veže z glukuronsko kislino v presnovke.

Izločanje

S sečem se izloči 72 % peroralnega odmerka etodolaka; približno 16 % se ga izloči z blatom. Izločanje etodolaka v mleku ni dokazano. Približno 1 % nespremenjenega etodolaka se izloči s sečem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost enkratnega odmerka

Toksičnost enkratnega odmerka etodolaka so raziskovali na miših, podganah in psih po peroralni, intraperitonealni in subkutani aplikaciji. LD₅₀ pri miših je po peroralni uporabi znašala > 2000 mg/kg, pri podganah pa > 200 mg/kg telesne mase. Znaki zastrupitve po peroralni aplikaciji pri miših so bili močna sedacija, agresivnost, ptoza veke in ataksija.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

Podgane so šest mesecev dobivale po 2,6 in 10 mg etodolaka na kilogram telesne mase na dan. V primerjavi s primerjalno skupino živali ni bilo opaziti pomembnih sprememb opazovanih parametrov.

Psi so šest mesecev dobivali po 15, 45 ali 90 mg etodolaka na kilogram telesne mase na dan. Pri živalih, ki so dobivale najvišje odmerke etodolaka, so opazili bruhanje, draženje sluznice prebavil, zmanjšanje števila eritrocitov in hemoglobina. Po dolgotrajni uporabi visokih odmerkov etodolaka pri podganah poročajo tudi o renalni papilarni nekrozi ter drugih spremembah, značilnih za nesteroidne antirevmatike. Čeprav vzročne povezave niso dokazali, so med dvoletno študijo kronične toksičnosti etodolaka pri podganjih samcih opazili renalno pelvično tranzicijsko epiteljsko hiperplazijo.

Karcinogenost, mutagenost in vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

V daljših toksikoloških raziskavah – trajale so od 18 do 24 mesecev – pri miših in podganah, ki so peroralno dobivale do 15 mg etodolaka na kilogram telesne mase na dan, niso ugotovili karcinogenega delovanja zdravila. *In vitro* in *in vivo* testi niso potrdili mutagenih lastnosti. Etodolak ni vplival na plodnost podganjih samcev, ki so peroralno dobivali do 16 mg/kg/dan. Število implantacij oplojenih jajčec pri podganjih samicah, ki so dobivale po 8 mg etodolaka na kilogram telesne mase na dan, se je zmanjšalo. Večje število podgan je kotilo kasneje in težje kakor običajno. Število živorojenih živali je bilo manjše kakor v kontrolni skupini.

Teratogenost

Študije teratogenih učinkov etodolaka so pri nekaterih podganah pokazale počasnejši razvoj okončin s polidaktilijo, oligodaktilijo, sindaktilijo, neustrezno mineralizacijo falang, pri zajkljah pa oligodaktilijo in sinostozo metatarzalnih kosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

hipromeloza (E464)
laktoza monohidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
etilceluloza
magnezijev stearat
smukec (E553b)
brezvodni koloidni silicijev dioksid.

Obloga:

hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza
makrogol 400
titanov dioksid (E171)
rjavi železov oksid (E172)
smukec (E553b)
karnauba vosek (E903).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je na voljo v škatli s pretisnim omotom (Al folija in PVC/PVDC folija) z 20 tabletami s podaljšanim sproščanjem (4 pretisni omoti x 5).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00533/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 07. 1992
Datum zadnjega podaljšanja: 12. 03. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 6. 2018