Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος:

**1**. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Mesulid® 100mg Δισκία

Mesulid® 100mg Κοκκία μίας δόσης για πόσιμο υγρό

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε δισκίο περιέχει 100mg νιμεσουλίδης.

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 100mg νιμεσουλίδης

Έκδοχο(α) με γνωστές δράσεις: λακτόζη (δισκία) και σακχαρόζη (κοκκία μίας δόσης για πόσιμο υγρό)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκία.

Λευκά έως υποκίτρινα στρογγυλά δισκία.

Κοκκία μίας δόσης για πόσιμο υγρό.

Κίτρινη κοκκώδης σκόνη.

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία του οξέος πόνου (βλ. παράγραφο 4.2).

Πρωτοπαθής δυσμηνόρροια.

Η νιμεσουλίδη θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο ως θεραπεία δεύτερης γραμμής. Η απόφαση της συνταγογράφησης νιμεσουλίδης θα πρέπει να βασίζεται σε μία αξιολόγηση των συνολικών κινδύνων του κάθε ασθενούς (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το Mesulid δισκία 100 mg (ή κοκκία 100mg) θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη μικρότερη δυνατή περίοδο, όπως απαιτείται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Επιπρόσθετα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δυνατό να ελαχιστοποιηθούν με χρήση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης για το μικρότερο χρονικό διάστημα που είναι απαραίτητο ώστε να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.4).

Η μέγιστη διάρκεια για έναν κύκλο θεραπείας με νιμεσουλίδη είναι 15 ημέρες.

Ενήλικες:

Δισκία ή κοκκία: ένα δισκίο (ή ένας φακελλίσκος) των 100 mg δύο φορές την ημέρα μετά από γεύμα.

Ηλικιωμένοι:

Στους ηλικιωμένους ασθενείς δεν υπάρχει ανάγκη μείωσης της ημερήσιας δοσολογίας (δείτε παράγραφο 5.2).

Παιδιά (<12 ετών):

Τα δισκία νιμεσουλίδης 100 mg (ή τα κοκκία 100mg) αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς (δείτε επίσης παράγραφο 4.3).

Έφηβοι (από 12 έως 18 ετών):

Με βάση το φαρμακοκινητικό προφίλ στους ενήλικες και τα χαρακτηριστικά φαρμακοδυναμικής της νιμεσουλίδης, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς.

Ανεπαρκής νεφρική λειτουργία:

Με βάση τη φαρμακοκινητική, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30 – 80 ml/λεπτό, ενώ τα δισκία νιμεσουλίδης 100mg (ή τα κοκκία 100mg) αντενδείκνυνται σε περίπτωση βαριάς νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/λεπτό) (δείτε παραγράφους 4.3 και 5.2).

Ηπατική ανεπάρκεια:

Η χρήση των δισκίων νιμεσουλίδης 100 mg (ή των κοκκίων 100mg) αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (δείτε παραγράφους 4.3 και 5.2).

**4.3 Αντενδείξεις**

* Υπερευαισθησία στη νιμεσουλίδη ή σε κάποια από τα έκδοχα.
* Ιστορικό αντιδράσεων υπερευαισθησίας (π.χ. βρογχοσπασμός, ρινίτιδα, ουρτικάρια, ρινικοί πολύποδες) στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.
* Ιστορικό ηπατοτοξικών αντιδράσεων στη νιμεσουλίδη.
* Ταυτόχρονη έκθεση σε άλλες δυνητικά ηπατοτοξικές ουσίες.
* Αλκοολισμός, κατάχρηση ουσιών.
* Ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ή διάτρησης, σχετιζόμενο με προηγούμενη θεραπεία με ΜΣΑΦ.
* Ενεργό πεπτικό έλκος ή ιστορικό υποτροπιάζοντος πεπτικού έλκους / αιμορραγία (δύο ή περισσότερα διακριτά επεισόδια αποδεδειγμένου έλκους ή αιμορραγίας)
* Αγγειοεγκεφαλική αιμορραγία ή άλλη ενεργός αιμορραγία ή αιμορραγικές διαταραχές.
* Βαριές διαταραχές της πήξης του αίματος.
* Βαριά καρδιακή ανεπάρκεια.
* Βαριά νεφρική ανεπάρκεια.
* Ηπατική ανεπάρκεια.
* Ασθενείς με πυρετό και/ ή γριπώδη συμπτωματολογία.
* Παιδιά κάτω των 12 ετών.
* Το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας (δείτε παραγράφους 4.6 και 5.3).

**4.4** **Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η χρήση του Mesulid δισκία 100 mg (ή των κοκκίων 100mg) ταυτόχρονα με άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 θα πρέπει να αποφευχθεί. Επιπρόσθετα, θα πρέπει στους ασθενείς να δίνεται η συμβουλή να απέχουν από ταυτόχρονη χρήση άλλων αναλγητικών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μειωθούν με τη χρήση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης για το μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα που είναι απαραίτητο ώστε να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα (δείτε παράγραφο 4.2).

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν δεν παρατηρείται κάποιο όφελος.

***Ηπατικές επιδράσεις***

Σπάνια τα δισκία νιμεσουλίδης 100 mg (ή τα κοκκία 100mg) έχουν αναφερθεί να σχετίζονται με σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένων πολύ σπάνιων θανατηφόρων περιπτώσεων (δείτε επίσης παράγραφο 4.8). Ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα συμβατά με ηπατική βλάβη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δισκία νιμεσουλίδης 100 mg (ή κοκκία 100mg) (π.χ. ανορεξία, ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, αίσθημα κοπώσεως, σκούρα ούρα) ή ασθενείς που αναπτύσσουν παθολογικές λειτουργικές δοκιμασίες του ήπατος πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία. Αυτοί οι ασθενείς δεν θα πρέπει να επανεκτίθενται στη νιμεσουλίδη. Ηπατική βλάβη, στις περισσότερες περιπτώσεις αναστρέψιμη, έχει αναφερθεί και μετά από σύντομη έκθεση στο φάρμακο.

Ασθενείς που λαμβάνουν νιμεσουλίδη και εμφανίζουν πυρετό και/ ή γριπώδη συμπτωματολογία θα πρέπει να διακόπτουν την αγωγή.

***Γαστρεντερικές επιδράσεις***

Γαστρεντερική αιμορραγία, έλκος και διάτρηση: γαστρεντερική αιμορραγία, έλκος ή διάτρηση, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος, έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ, σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο κατά τη διάρκεια της αγωγής, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικών συμβάντων.

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας, έλκους ή διάτρησης είναι υψηλότερος σε αυξημένες δόσεις ΜΣΑΦ, σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ιδιαίτερα εάν συνοδευόταν από αιμορραγία ή διάτρηση (δείτε παράγραφο 4.3) και στους ηλικιωμένους. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν την αγωγή με τη μικρότερη δυνατή διαθέσιμη δόση. Θεραπεία συνδυασμού με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων) θα πρέπει να εξετάζεται για αυτούς τους ασθενείς, καθώς και για ασθενείς που πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα χαμηλή δόση ασπιρίνης ή άλλα φάρμακα με πιθανότητα αύξησης του γαστρεντερικού κινδύνου (δείτε παρακάτω και παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής τοξικότητας, ειδικά οι ηλικιωμένοι, θα πρέπει να αναφέρουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα γαστρεντερικά συμπτώματα (ειδικά γαστρεντερική αιμορραγία), ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της αγωγής.

Γαστρεντερική αιμορραγία ή έλκος/ διάτρηση μπορεί να εμφανισθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό γαστρεντερικών συμβαμάτων. Εάν εμφανισθεί γαστρεντερική αιμορραγία ή έλκος, η νιμεσουλίδη πρέπει να διακοπεί. Η νιμεσουλίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γαστρεντερικές διαταραχές, περιλαμβανομένου ιστορικού πεπτικού έλκους, ιστορικού γαστρεντερικής αιμορραγίας, ελκώδους κολίτιδας ή νόσου του Crohn.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο έλκους ή αιμορραγίας, όπως από του στόματος κορτικοστεροειδή, αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης ή αντιαιμοτεπαλιακοί παράγοντες όπως η ασπιρίνη (δείτε παράγραφο 4.5).

Εάν συμβεί γαστρεντερική αιμορραγία ή έλκος σε ασθενείς που λαμβάνουν Mesulid δισκία 100 mg (ή κοκκία 100mg), η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί.

Τα ΜΣΑΦ θα πρέπει να δίνονται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ασθενειών του γαστρεντερικού (ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn), διότι η κατάσταση τους μπορεί να επιδεινωθεί (δείτε παράγραφο 4.8 – ανεπιθύμητες ενέργειες).

Ηλικιωμένοι: οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθυμήτων ενεργειών στα ΜΣΑΦ, ειδικά γαστρεντερική αιμορραγία και διάτρηση που μπορεί να είναι θανατηφόρος (δείτε παράγραφο 4.2). Ως εκ τούτου, συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση.

***Καρδιαγγειακές και αγγειοεγκεφαλικές επιδράσεις***

Απαιτούνται κατάλληλη παρακολούθηση και συμβουλή για ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και/ή ήπιας έως μέτριας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς έχουν αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε σχέση με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Κλινικές μελέτες και επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση κάποιων ΜΣΑΦ (ειδικά σε υψηλές δόσεις και για μεγάλο διάστημα θεραπείας) μπορεί να συσχετίζονται με μικρή αύξηση του κινδύνου αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να αποκλείσουν τέτοιο κίνδυνο για το Mesulid.

Το Mesulid θα πρέπει να χορηγείται μετά από προσεκτική εξέταση σε ασθενείς με μη ρυθμισμένη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιακή νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο και/ή αγγειοεγκεφαλική νόσο. Παρόμοια αξιολόγηση θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας ασθενών με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα).

Καθώς η νιμεσουλίδη μπορεί να αλληλεπιδράσει με τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί με προσοχή σε ασθενείς με αιμορραγική προδιάθεση (δείτε επίσης παράγραφο 4.3). Ωστόσο, το Mesulid δισκία 100 mg (ή τα κοκκία 100mg) δεν είναι υποκατάστατο του ακετυλοσαλικυλικού οξέος για καρδιαγγειακή προφύλαξη.

***Νεφρικές επιδράσεις***

Σε ασθενείς με νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια, απαιτείται προσοχή καθώς η χρήση των δισκίων νιμεσουλίδης 100 mg (ή των κοκκίων 100mg) μπορεί να προκαλέσει απορύθμιση της νεφρικής λειτουργίας. Σε περίπτωση απορύθμισης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται (δείτε επίσης παράγραφο 4.5).

***Δερματικές επιδράσεις***

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, μερικές από αυτές θανατηφόρες, συμπεριλαμβανομένης της αποφολιδωτικής δερματίτιδας, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χρήση των ΜΣΑΦ (δείτε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς εμφανίζονται να είναι σε υψηλότερο κίνδυνο αυτών των αντιδράσεων στα αρχικά στάδια της θεραπείας και στην πλειονότητα των περιπτώσεων η έναρξη της αντίδρασης συμβαίνει μέσα στον πρώτο μήνα της θεραπείας. Το Mesulid δισκία 100 mg (ή κοκκία 100mg) θα πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, αλλοιώσεις των βλεννογόνων ή άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

***Επιδράσεις στη γονιμότητα***

Η χρήση των δισκίων νιμεσουλίδης 100mg (ή των κοκκίων 100mg) μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα και δεν συνιστάται σε γυναίκες που επιχειρούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που έχουν δυσκολίες να συλλάβουν ή υπόκεινται σε έλεγχο για στειρότητα, διακοπή των δισκίων νιμεσουλίδης 100 mg (ή των κοκκίων 100mg), θα πρέπει να εξετάζεται (δείτε παράγραφο 4.6).

Το Mesulid δισκία 100 mg περιέχει λακτόζη, ως εκ τούτου ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Το Mesulid κοκκία 100 mg περιέχει σακχαρόζη, και ως εκ τούτου αντενδείκνυται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης, ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

*Άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ):*

Η συνδυασμένη χρήση του Mesulid (βλέπε παράγραφο 4.4) και άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε αντιφλεγμονώδεις δόσεις (≥1 g ως απλή δόση ή ≥ 3 g ως συνολική ημερήσια δόση) δεν συνιστάται.

*Κορτικοστεροειδή:*

Αυξημένο κίνδυνος γαστρεντερικού έλκους ή αιμορραγίας (δείτε παράγραφο 4.4).

*Αντιπηκτικά:*

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν τις επιδράσεις των αντιπηκτικών, όπως η βαρφαρίνη, (δείτε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή παρόμοιους αντιπηκτικούς παράγοντες έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών, όταν λαμβάνουν αγωγή με δισκία Mesulid 100 mg (ή κοκκία 100mg). Ως εκ τούτου, αυτός ο συνδυασμός δεν συνιστάται (δείτε επίσης παράγραφο 4.4) και αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρές διαταραχές της πήξης του αίματος (δείτε επίσης παράγραφο 4.3). Εάν ο συνδυασμός δεν μπορεί να αποφευχθεί, η αντιπηκτική δραστηριότητα πρέπει να παρακολουθείται στενά.

*Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs):*

Αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας (δείτε παράγραφο 4.4).

*Διουρητικά, Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (αναστολείς ΜΕΑ) και ανταγωνιστές της Αγγειοτενσίνης ΙΙ (ΑΙΙΑ):*

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα των διουρητικών και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Σε ορισμένους ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένους ασθενείς ή ηλικιωμένα άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία), η ταυτόχρονη χορήγηση ενός αναστολέα ΜΕΑ και αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα εξέλιξη της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία κανονικά είναι αντιστρεπτή.

Η εμφάνιση αυτών των αλληλεπιδράσεων θα πρέπει να ληφθεί υπ’όψιν σε ασθενείς που θα πρέπει να πάρουν Mesulid δισκία 100 mg (ή κοκκία 100mg) ταυτόχρονα με αναστολείς ΜΕΑ ή ΑΙΙΑ. Συνεπώς, η χορήγηση των φαρμάκων αυτών θα πρέπει να γίνει με προσοχή, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η ανάγκη παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της χορήγησης της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά μετά το πέρας της.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις: επίδραση της νιμεσουλίδης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων

*Φουροσεμίδη:*

Σε υγιή άτομα, η νιμεσουλίδη παροδικά μειώνει την επίδραση της φουροσεμίδης στην αποβολή νατρίου και, σε μικρότερο βαθμό, στην αποβολή καλίου και μειώνει τη διουρητική ανταπόκριση.

Η συγχορήγηση νιμεσουλίδης και φουροσεμίδης έχει ως αποτέλεσμα μια μείωση (κατά περίπου 20%) της AUC και της αθροιστικής αποβολής της φουροσεμίδης, χωρίς να επηρεάζει τη νεφρική κάθαρση.

Η ταυτόχρονη χορήγηση φουροσεμίδης και δισκίων νιμεσουλίδης 100 mg (ή κοκκίων 100mg) απαιτεί προσοχή σε ευαίσθητους νεφροπαθείς ή καρδιοπαθείς ασθενείς, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.4.

*Λίθιο:*

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα έχει αναφερθεί να μειώνουν την κάθαρση του λιθίου, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα πλάσματος και τοξικότητα στο λίθιο. Εάν τα δισκία νιμεσουλίδης 100 mg (ή τα κοκκία 100mg) συνταγογραφηθούν σε ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με λίθιο, τα επίπεδα του λιθίου πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Πιθανές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με γλυβενκλαμίδη, θεοφυλλίνη, βαρφαρίνη, διγοξίνη, σιμετιδίνη και ένα αντιόξινο σκεύασμα (δηλαδή συνδυασμό υδροξειδίου του αργιλίου και υδροξείδιο του μαγνησίου) μελετήθηκαν επίσης in vivo. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

Η νιμεσουλίδη αναστέλλει το CYP2C9. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμάκων που είναι υποστρώματα αυτού του ενζύμου μπορεί να αυξηθούν όταν τα δισκία νιμεσουλίδης 100 mg (ή τα κοκκία 100mg) χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα.

Προσοχή απαιτείται εάν η νιμεσουλίδη χρησιμοποιηθεί λιγότερο από 24 ώρες πριν ή μετά από θεραπεία με μεθοτρεξάτη διότι τα επίπεδα ορού της μεθοτρεξάτης μπορεί να αυξηθούν και ως εκ τούτου η τοξικότητα αυτού του φαρμάκου μπορεί να αυξηθεί.

Λόγω της επίδρασης τους στις νεφρικές προσταγλανδίνες, οι αναστολείς της συνθετάσης των προσταγλανδινών όπως η νιμεσουλίδη μπορεί να αυξήσουν τη νεφροτοξικότητα των κεφαλοσπορινών.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις: επιδράσεις άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της νιμεσουλίδης

Μελέτες in vitro έχουν δείξει παρεκτόπιση της νιμεσουλίδης από θέσεις σύνδεσης από την τολβουταμίδη, το σαλικυλικό οξύ και το βαλπροϊκό οξύ.

Εν τούτοις, παρά την πιθανή επίδραση στα επίπεδα πλάσματος, αυτές οι αλληλεπιδράσεις δεν αποδείχθηκε να είναι αξιοσημείωτες κλινικά.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Η χρήση των δισκίων νιμεσουλίδης 100 mg (ή των κοκκίων 100mg) αντενδείκνυται το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (δείτε παράγραφο 4.3).

Όπως και άλλα ΜΣΑΦ, τα δισκία νιμεσουλίδης 100 mg (ή τα κοκκία 100mg) δεν συνιστώνται σε γυναίκες που επιχειρούν να συλλάβουν (δείτε παράγραφο 4.4).

Η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στη κύηση και/ή στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής, καρδιακής δυσμορφίας και γαστρόσχισης μετά τη χρήση ενός αναστολέα της σύνθεσης των προσταγλανδινών στο πρώτο στάδιο της κύησης. Ο απόλυτος κίνδυνος καρδιακής δυσμορφίας ήταν αυξημένος κατά λιγότερο από 1 % έως περίπου 1.5 %. Ο κίνδυνος θεωρείται ότι αυξάνει με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε πειραματόζωα, χορήγηση αναστολέων της σύνθεσης προσταγλανδινών έχει δειχθεί να προκαλεί αύξηση στην απώλεια προ και μετά της εμφύτευσης και στην εμβρυϊκή θνησιμότητα. Επιπρόσθετα, αυξημένη επίπτωση διαφόρων δυσμορφιών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, έχει αναφερθεί σε πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκαν αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών κατά τη διάρκεια της περιόδου της οργανογένεσης.

Μελέτες σε κουνέλια έχουν δείξει άτυπη αναπαραγωγική τοξικότητα (δείτε παράγραφο 5.3) και δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία από τη χρήση δισκίων νιμεσουλίδης 100 mg (ή κοκκίων 100mg) σε έγκυες γυναίκες. Ως εκ τούτου, ο δυνητικός κίνδυνος στους ανθρώπους είναι άγνωστος και η συνταγογράφηση του φαρμάκου κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων τριμήνων της κύησης δε συνιστάται, εκτός περιπτώσεων όπου είναι αυστηρά απαραίτητο.

Εάν το Mesulid δισκία 100 mg (ή κοκκία 100mg) χρησιμοποιείται από γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν ή κατά τη διάρκεια του πρώτου και δευτέρου τριμήνου της κύησης, η δόση και η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι όσο το δυνατό μικρότερες.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν

* Το έμβρυο σε:
	+ καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρώιμη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση)
	+ νεφρική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγοάμνιο
* Τη μητέρα και το νεογνό, στο τέλος της κύησης σε:
	+ πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας και μια αντιαιμοπεταλιακή επίδραση η οποία μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και σε πολύ χαμηλές δόσεις
	+ αναστολή των συσπάσεων της μήτρας με αποτέλεσμα καθυστέρηση ή παράταση του τοκετού.

Συνεπώς, το Mesulid δισκία 100 mg (ή κοκκία 100mg) αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης.

Δεν είναι γνωστό εάν η νιμεσουλίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Τα δισκία νιμεσουλίδης 100mg (ή τα κοκκία 100mg) αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (δείτε παραγράφους 4.3 και 5.3).

**4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις των δισκίων νιμεσουλίδης 100 mg (ή των κοκκίων 100mg) στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εν τούτοις, ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη, ίλιγγο ή υπνηλία μετά τη λήψη των δισκίων νιμεσουλίδης 100mg (ή των κοκκίων 100mg) πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή τη χρήση μηχανών.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

***α) Γενική περιγραφή***

Κλινικές μελέτες και επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η χρήση ορισμένων ΜΣΑΦ (ειδικά σε υψηλές δόσεις και σε μακροχρόνια θεραπεία) μπορεί να σχετίζονται με μικρή αύξηση του κινδύνου αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο) (δείτε παράγραφο 4.4).

Οίδημα, υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί σε σχέση με την αγωγή με ΜΣΑΦ. Πολύ σπάνια περιστατικά δερματικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και της Τοξικής Επιδερμικής Νεκρόλυσης έχουν επίσης αναφερθεί.

Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γαστρεντερικής φύσεως. Πεπτικά έλκη, διάτρηση ή γαστρεντερική αιμορραγία, μερικές φορές θανατηφόρος, ειδικά σε ηλικιωμένους μπορεί να εμφανιστούν (δείτε παράγραφο 4.4). Ναυτία, έμετος, διάρροια, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, μέλαινα, αιματέμεση, ελκώδης στοματίτιδα, επιδείνωση κολίτιδας και νόσος του Crohn (δείτε παράγραφο 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση) έχουν αναφερθεί μετά από τη χορήγηση. Λιγότερο συχνά έχει αναφερθεί γαστρίτιδα.

***β) Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών***

Ο ακόλουθος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζεται σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (περίπου 7.800 ασθενείς) και τη φαρμακοεπαγρύπνηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος με την αναφερόμενη συχνότητα να ταξινομείται ως: πολύ συχνά (>1/10), συχνά (>1/100, <1/10), όχι συχνά (>1/1.000, <1/100), σπάνια (>1/10.000, <1/1.000), πολύ σπάνια (<1/10.000), περιλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Διαταραχές του αίματος* | Σπάνια | Αναιμία\*Ηωσινοφιλία\* |
| Πολύ σπάνια | ΘρομβοκυτταροπενίαΠανκυτταροπενίαΠορφύρα |
| *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος* | Σπάνια | Υπερευαισθησία\* |
| Πολύ σπάνια  | Αναφυλαξία |
| *Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής* | Σπάνια | Υπερκαλιαιμία\* |
| *Ψυχιατρικές διαταραχές* | Σπάνια | Άγχος\*Νευρικότητα\*Εφιάλτες\* |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος* | Όχι συχνά | Ζάλη\* |
| Πολύ σπάνια | ΚεφαλαγίαΥπνηλίαΕγκεφαλοπάθεια(σύνδρομο Reye) |
|  |
| *Διαταραχές των οφθαλμών* | Σπάνια | Θόλωση οράσεως\* |
| Πολύ σπάνια | Οπτικές διαταραχές |
| *Διαταραχές των ώτων και του λαβυρίνθου* | Πολύ σπάνια | Ίλιγγος |
| *Καρδιακές διαταραχές* | Σπάνια | Ταχυκαρδία\* |
| *Αγγειακές διαταραχές* | Όχι συχνά | Υπέρταση\* |
| Σπάνια | Αιμορραγία\*Διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης\*Εξάψεις\* |
| *Αναπνευστικές διαταραχές* | Όχι συχνά | Δύσπνοια\* |
| Πολύ σπάνια | ΆσθμαΒρογχόσπασμος |
| *Γαστρεντερικές διαταραχές* | Συχνά | Διάρροια\*Ναυτία\*Έμετος\* |
| Όχι συχνά | Δυσκοιλιότητα\*Τυμπανισμός\*Γαστρεντερική αιμορραγίαΔωδεκαδακτυλικό έλκος και διάτρησηΓαστρικό έλκος και διάτρηση |
| Πολύ σπάνια | Γαστρίτιδα\*Κοιλιακό άλγοςΔυσπεψίαΣτοματίτιδαΜέλαινα κένωση |
| *Ηπατοχολικές διαταραχές**(δείτε 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»)* | Συχνά | Αύξηση ηπατικών ενζύμων\* |
| Πολύ σπάνια | ΗπατίτιδαΚεραυνοβόλος ηπατίτιδα(περιλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων)ΊκτεροςΧολόσταση |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού* | Όχι συχνά | Κνησμός\*Εξάνθημα\*Αυξημένη εφίδρωση\* |
| Σπάνια | Ερύθημα\*Δερματίτιδα\* |
| Πολύ σπάνια | ΟυρτικάριαΑγγειονευρωτικό οίδημαΟίδημα προσώπουΠολύμορφο ερύθημαΣύνδρομο Stevens-JohnsonΤοξική επιδερμική νεκρόλυση |
| *Διαταραχές των νεφρών και ουροποιητικού συστήματος* | Σπάνια | Δυσουρία\*Αιματουρία\* |
| Πολύ σπάνια | Επίσχεση ούρων\*Νεφρική ανεπάρκειαΟλιγουρίαΔιάμεση νεφρίτιδα |
| *Γενικές διαταραχές* | Όχι συχνά | Οίδημα\* |
| Σπάνια | Κακουχία\*Εξασθένηση\* |
| Πολύ σπάνια | Υποθερμία |

\* συχνότητα βασισμένη σε κλινικές μελέτες

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

**Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**4.9 Υπερδοσολογία**

Τα συμπτώματα από οξεία υπερδοσολογία σε ΜΣΑΦ περιορίζονται συνήθως σε λήθαργο, υπνηλία, ναυτία, έμετο και επιγαστρικό πόνο, τα οποία είναι γενικά αναστρέψιμα με υποστηρικτική θεραπεία.

Γαστρεντερική αιμορραγία μπορεί να εμφανισθεί. Υπέρταση, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αναπνευστική καταστολή και κώμα μπορεί να εμφανισθούν, αλλά είναι σπάνια. Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν αναφερθεί με λήψη θεραπευτικών δόσεων ΜΣΑΦ, και μπορεί να εμφανισθούν μετά από υπερδοσολογία.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία μετά από υπερδοσολογία ΜΣΑΦ. Δεν υπάρχουν ειδικά αντίδοτα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες όσον αφορά την απομάκρυνση της νιμεσουλίδης μέσω αιμοκάθαρσης, αλλά με βάση τον υψηλό βαθμό σύνδεσης της (έως και 97,5%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να είναι χρήσιμη σε υπερδοσολογία. Η πρόκληση εμετού και/ ή ενεργός άνθρακας (60 έως 100 g σε ενήλικες) και/ ή ωσμωτικό καθαρτικό μπορεί να ενδείκνυται σε ασθενείς που εξετάζονται εντός 4 ωρών μετά τη λήψη και έχουν συμπτώματα ή μετά από μεγάλη υπερδοσολογία. Προκλητή διούρηση, αλκαλοποίηση των ούρων, αιμοκάθαρση ή αιμοδιάχυση μπορεί να μην είναι χρήσιμα λόγω της υψηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης. Η νεφρική και η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:

Κωδικός ATC: M01AX17

Η νιμεσουλίδη είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο με αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες που δρα ως ένας αναστολέας του ενζύμου της σύνθεσης των προσταγλανδινών κυκλοξυγενάση.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Δισκία και Κοκκία*

Η νιμεσουλίδη απορροφάται καλώς όταν δίνεται από το στόμα. Μετά από εφ’ άπαξ δόση 100mg νιμεσουλίδης το μέγιστο επίπεδο πλάσματος που είναι 3-4mg/L επιτυγχάνεται μετά από 2 - 3 ώρες στους ενήλικες. AUC = 20 – 35 mg h/L. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αυτών των τιμών και αυτών που παρατηρήθηκαν μετά από χορήγηση 100mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες.

*Υπόθετα*

Μετά από μία απλή δόση υποθέτων νιμεσουλίδης 200 mg, επιτυγχάνονται μέγιστα επίπεδα πλάσματος περίπου 2 mg/l σε 4 ώρες, με μέση AUC 27 mg h/l. Οι αντίστοιχες τιμές στη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν Cmax περίπου 3 mg/l, Tmax = 4 h και AUC = 25 mg h/l. Επιπρόσθετα, τα υπόθετα Mesulid 200 mg ευρέθησαν ότι είναι βιοϊσοδύναμα με τα δισκία και κοκκία Mesulid 100 mg, παρά τη μεγαλύτερη Tmax και τη μειωμένη Cmax.

Έως και 97,5% συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η νιμεσουλίδη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ ακολουθώντας διάφορες οδούς, περιλαμβανομένων των ισοενζύμων (CYP)2C9 του κυτοχρώματος P450. Ως εκ τούτου, είναι πιθανή η δυνατότητα για φαρμακευτική αλληλεπίδραση σε περίπτωση συνδυασμένης χορήγησης με φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP2C9 (δείτε στην παράγραφο 4.5). Ο κύριος μεταβολίτης είναι το παρα-υδρόξυ παράγωγο που είναι επίσης φαρμακολογικά ενεργό. Ο λανθάνων χρόνος πριν την εμφάνιση αυτού του μεταβολίτη στην κυκλοφορία είναι μικρός (περίπου 0,8 ώρες) αλλά η σταθερά σχηματισμού του δεν είναι υψηλή και είναι σημαντικά χαμηλότερη από τη σταθερά απορρόφησης της νιμεσουλίδης. Η υδροξυνιμεσουλίδη είναι ο μόνος μεταβολίτης που βρίσκεται στο πλάσμα και είναι σχεδόν εξ’ ολοκλήρου συνδεδεμένος. Ο Τ1/2 είναι μεταξύ 3,2 και 6 ώρες.

Η νιμεσουλίδη απεκκρίνεται κυρίως με τα ούρα (περίπου 50% της χορηγηθείσας δόσης).

Μόνο 1-3% απεκκρίνεται ως αμετάβλητη ουσία. Η υδροξυνιμεσουλίδη, ο κύριος μεταβολίτης βρίσκεται μόνο ως γλυκουρονίδιο. Περίπου 29% της δόσης αποβάλλεται μετά από μεταβολισμό με τα κόπρανα.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της νιμεσουλίδης παρέμεινε αμετάβλητο στους ηλικιωμένους μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις.

Σε μία πειραματική μελέτη άμεσης χορήγησης που έγινε σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-80 ml/λεπτό) έναντι υγιών εθελοντών, τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος της νιμεσουλίδης και του κύριου μεταβολίτη της δεν ήταν υψηλότερα από αυτά των υγιών εθελοντών. Η AUC και ο t1/2 βήτα ήταν κατά 50% υψηλότερα, εν τούτοις πάντα εντός του εύρους των τιμών φαρμακοκινητικής που παρατηρήθηκαν με τη νιμεσουλίδη σε υγιείς εθελοντές. Επαναλαμβανόμενη χορήγηση δεν προκάλεσε άθροιση.

Η νιμεσουλίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (δείτε παράγραφο 4.3).

**5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά δεδομένα δεν απεκάλυψαν ειδικούς κινδύνους για τους ανθρώπους με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, γονοτοξικότητας, καρκινογενετικής δυνατότητας. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης η νιμεσουλίδη έδειξε γαστρεντερική, νεφρική και ηπατική τοξικότητα.

Σε μελέτες τοξικότητας αναπαραγωγής, εμβρυοτοξικές και τερατογονικές επιδράσεις (σκελετικές δυσμορφίες, διάταση των κοιλιών του εγκεφάλου) παρατηρήθηκαν στα κουνέλια, αλλά όχι στους αρουραίους, σε μη-τοξικά επίπεδα δόσης για τη μητέρα. Στους αρουραίους, αυξημένη θνησιμότητα του νεογέννητου παρατηρήθηκε την πρώιμη περίοδο μετά τον τοκετό και η νιμεσουλίδη έδειξε ανεπιθύμητες ενέργειες στην γονιμότητα.

**6.** **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα**

*Δισκία:* Magnesium stearate, Docusate Sodium, Hyprolose, Lactose monohydrate, Sodium Starch Glycollate, Cellulose microcrystalline, Hydrogenated vegetable oil.

*Κοκκία:* Sucrose, Maize Starch, Glucose Liquid Spray Dried, Cetomacrogol 1000, Citric Acid Anhydrous, Orange flavour

**6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

Δισκία: 5 χρόνια

Κοκκία: 5 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

 *Δισκία και κοκκία:*Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

*Δισκία:* Blister από PVC θερμοσυγκολλημένο σε φύλλο αλουμινίου. Κουτιά που περιέχουν 6, 9, 10, 15, 30 δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

*Κοκκία:* φακελλίσκος αποτελούμενος από αλουμίνιο, χαρτί και πολυαιθυλένιο ή αλουμίνιο, χαρτί, πολυαιθυλένιο και Surlyn. Κουτιά των 6, 9, 14, 15, 18 και 30 φακελλίσκων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Βοehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε

Ελληνικού 2

167 77 Ελληνικό (Αθήνα)

Τηλ.: 210 89 06 300

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

8501/ 6-2-2007

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Πρώτη έγκριση: 22 Νοεμβρίου 1991

Τελευταία ανανέωση: 6 Φεβρουαρίου 2007

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**