

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FELDENE®

(πιροξικάμη)

1. **ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:**

FELDENE®

2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά**

- ΔΙΣΚΙΑ ΓΙΑ ΔΙΑΣΠΟΡΑ: 10 mg πιροξικάμη ανά δισκίο
- ΔΙΣΚΙΑ ΓΙΑ ΔΙΑΣΠΟΡΑ: 20 mg πιροξικάμη ανά δισκίο
- ΥΠΟΘΕΤΑ: 20 mg πιροξικάμη ανά υπόθετο
- ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ: 20 mg πιροξικάμη ανά ml

Piroxicam: C₁₅H₁₃N₃O₄S

4-Hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1.1-dioxide

3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ:**

Δισκία για διασπορά, Υπόθετα, Ενέσιμο διάλυμα.

4. **ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η πιροξικάμη ενδείκνυται για τη συμπτωματική ανακούφιση της οστεοαρθρίτιδας, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας. Λόγω του προφίλ ασφαλείας της (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4), η πιροξικάμη δεν αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής σε περίπτωση που ενδείκνυται ΜΣΑΦ.

Η απόφαση για τη συνταγογράφηση της πιροξικάμης θα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση των συνολικών κινδύνων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνταγογράφηση της πιροξικάμης θα πρέπει να αρχίζει από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία ασθενών με φλεγμονώδεις ή εκφυλιστικές ρευματικές νόσους.

Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 20 mg.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να ελαχιστοποιηθούν με τη χρήση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης για τη μικρότερη διάρκεια, η οποία είναι απαραίτητη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Το όφελος και η ανοχή στη θεραπεία θα πρέπει να εκτιμώνται μέσα σε 14 ημέρες. Εάν η συνέχιση της θεραπείας θεωρείται απαραίτητη, θα πρέπει να γίνεται συχνή επανεκτίμηση.

Δεδομένου ότι η πιροξικάμη έχει δείχθει ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο

γαστρεντερικών επιπλοκών, η πιθανή ανάγκη για συνδυασμένη θεραπεία με γαστροπροστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων) θα πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Χορήγηση

Από του στόματος (Δισκία για διασπορά)

Τα δισκία για διασπορά FELDENE δύνανται να καταποθούν ολόκληρα με κάποιο πόσιμο υγρό ή να διαλυθούν σε ποσότητα νερού τουλάχιστον 50 ml και να καταποθούν.

Ενδομυϊκή

Η ενδομυϊκή μορφή του FELDENE είναι κατάλληλη για την αρχική θεραπεία οξείων καταστάσεων και παροξύνσεων χρονίων, παθολογικών καταστάσεων. Για τη συνέχιση της θεραπείας πρέπει να χρησιμοποιείται η από του στόματος μορφή (δισκία για διασπορά) ή τα υπόθετα.

Η δοσολογία για την ενδομυϊκή χορήγηση είναι όμοια με την από του στόματος δοσολογία για την ίδια ένδειξη και εφαρμόζεται μόνο κατά τις πρώτες 2-3 μέρες της θεραπείας. Σε μερικές περιπτώσεις που δεν είναι εφικτή η από του στόματος συνέχιση της θεραπείας, μπορεί να συνεχιστεί η ενδομυϊκή χορήγηση σε δόση 20 mg ημερησίως για ακόμη 5 ημέρες.

Η ενδομυϊκή ένεση του FELDENE πρέπει να γίνεται δια της χρησιμοποίησης άσπης τεχνικής εντός σχετικώς μεγάλου μυός. Το προτιμότερο σημείο ενέσεως είναι το άνω έξω τεταρτημόριο του γλουτού (δηλ. ο μείζων γλουτιαίος μυς). Όπως και με άλλες ενδομυϊκές ενέσεις είναι απαραίτητο να γίνεται αναρρόφηση προ της ενδομυϊκής εγχύσεως, προς αποφυγή ακούσιας εγχύσεως του φαρμάκου εντός μεγάλου αγγείου.

Χορήγηση από το ορθό

Για κάθε ένδειξη, η δοσολογία των υποθέτων του FELDENE, όταν χρησιμοποιούνται μόνα τους είναι η ίδια με τη δοσολογία των δισκίων του FELDENE. Τα υπόθετα του FELDENE προσφέρουν μια εναλλακτική οδό χορήγησης για το γιατρό που προτιμάει τη χρήση τους για ορισμένους ασθενείς ή για τους ασθενείς που προτιμούν τη χρήση των υποθέτων.

Συνδυασμένη Χορήγηση

Σε συνδυασμένη χορήγηση των δισκίων για διασπορά, των υποθέτων και της ενδομυϊκής μορφής του FELDENE, η ολική ημερήσια δόση αυτών δεν πρέπει να υπερβαίνει τη μέγιστη συνιστώμενη δόση όπως υποδεικνύεται ανωτέρω.

4.3 Αντενδείξεις

- Ιστορικό γαστρεντερικού έλκους, αιμορραγίας ή διάτρησης
- Ιστορικό γαστρεντερικών διαταραχών οι οποίες προδιαθέτουν σε αιμορραγικές διαταραχές, όπως η ελκώδης κολίτιδα, η νόσος του Crohn, ο καρκίνος του γαστρεντερικού ή η εκκολπωματίτιδα
- Ασθενείς με ενεργό πεπτικό έλκος, φλεγμονώδη γαστρεντερική διαταραχή ή γαστρεντερική αιμορραγία
- Ταυτόχρονη χρήση άλλων ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών για την COX-2 ΜΣΑΦ και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε αναλγητικές δόσεις
- Ταυτόχρονη χρήση αντιπηκτικών
- Ιστορικό προηγούμενης σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης

οποιοδήποτε τύπου, ειδικά δερματικές αντιδράσεις όπως το πολύμορφο ερύθημα, το σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, προηγούμενη δερματική αντίδραση (ανεξαρτήτως σοβαρότητας) στην πιροξικάμη, σε άλλα ΜΣΑΦ και σε άλλα φάρμακα. Υπάρχει πιθανότητα διασταυρούμενης ευαισθησίας με το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Το FELDENE δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς στους οποίους το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα προκάλεσαν συμπτώματα άσθματος, ρινικούς πολύποδες, αγγειονευρωτικό οίδημα ή κνίδωση.
 - Ασθενείς με σοβαρή αιματολογική νόσο, βαρεία ηπατική ή βαρεία νεφρική ανεπάρκεια.
 - Στην κύηση και τη γαλουχία (η ασφάλειά του για τέτοια χρήση δεν έχει ακόμη διαπιστωθεί).
 - Σε παιδιά κάτω των 14 ετών δεν υπάρχει ακόμη μεγάλη εμπειρία.
 - Τα υπόθετα FELDENE δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με οιαδήποτε φλεγμονώδη βλάβη του ορθού και του πρωκτού καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό πρόσφατης αιμορραγίας από το ορθό ή τον πρωκτό.
 - Βαριά καρδιακή ανεπάρκεια.

4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις και Ειδικές Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με τη χρήση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης για τη μικρότερη διάρκεια, η οποία είναι απαραίτητη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλέπε Λήμμα 4.2 , και κινδύνους από το γαστρεντερικό και καρδιαγγειακό).

Το κλινικό όφελος και η ανοχή θα πρέπει να επανεκτιμώνται περιοδικά και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα στην πρώτη εμφάνιση δερματικών αντιδράσεων ή σχετικών γαστρεντερικών συμβαμάτων.

Επιδράσεις στο γαστρεντερικό (GI), Κίνδυνος γαστρεντερικού έλκους, Αιμορραγίας και Διάτρησης.

Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της πιροξικάμης, μπορεί να προκαλέσουν σοβαρά γαστρεντερικά συμβάματα τα οποία περιλαμβάνουν αιμορραγία, έλκος και διάτρηση του στομάχου, του λεπτού και του παχέος εντέρου που μπορεί να είναι θανατηφόρα. Αυτές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν οποιαδήποτε στιγμή, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα, σε ασθενείς υπό θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Η βραχείας και μακράς διάρκειας έκθεση στα ΜΣΑΦ έχουν αμφότερες αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών γαστρεντερικών συμβαμάτων. Στοιχεία από μελέτες παρατήρησης υποδηλώνουν ότι η πιροξικάμη μπορεί να σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο σοβαρής γαστρεντερικής τοξικότητας σε σχέση με τα άλλα ΜΣΑΦ.

Ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για σοβαρά συμβάματα από το γαστρεντερικό θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με πιροξικάμη μόνο ύστερα από προσεκτική εκτίμηση (βλέπε παραγράφους 4.3 και παρακάτω).

Η ενδεχόμενη ανάγκη για συνδυασμένη θεραπεία με γαστροπροστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων) θα πρέπει να εκτιμάται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Σοβαρές Γαστρεντερικές Επιπλοκές

Ταυτοποίηση ατόμων υψηλού κινδύνου

Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη σοβαρών επιπλοκών από το γαστρεντερικό αυξάνει με την ηλικία. Ηλικία άνω των 70 ετών σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο επιπλοκών. Η χορήγηση σε ασθενείς μεγαλύτερους των 80 ετών θα πρέπει να αποφεύγεται.

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή από του στόματος, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) ή αντιαμοπεταλιακούς παράγοντες όπως χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών γαστρεντερικών επιπλοκών (βλέπε παρακάτω και παράγραφο 4.5). Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, η χρήση της πιροξικάμης σε συνδυασμό με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων), θα πρέπει να εκτιμάται σε αυτούς τους υψηλού κινδύνου ασθενείς.

Οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων γαστρεντερικού έλκους και/ή αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιροξικάμη. Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν οποιοδήποτε νέο ή ασύνηθες κοιλιακό σύμπτωμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, υπάρχει υποψία μίας γαστρεντερικής επιπλοκής, η πιροξικάμη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να εξετάζεται το ενδεχόμενο επιπρόσθετης κλινικής αξιολόγησης και θεραπείας.

Δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, μερικές από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Steven-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χρήση των ΜΣΑΦ (βλέπε παράγραφο 4.8). Στοιχεία από μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν ότι η πιροξικάμη μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση σοβαρών δερματικών αντιδράσεων σε σχέση με άλλα ΜΣΑΦ τα οποία δεν είναι οξικάμες. Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας με την έναρξη της αντίδρασης να λαμβάνει χώρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας. Η χορήγηση της πιροξικάμης πρέπει να διακόπτεται με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Καρδιαγγειακές και αγγειακές εγκεφαλικές επιδράσεις

Απαιτείται η σωστή παρακολούθηση και η παροχή συμβουλών σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και /ή με ελαφρά έως μέτρια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια καθώς έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε συνδυασμό με θεραπεία με ΜΣΑΦ .

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση μερικών ΜΣΑΦ (ειδικά σε υψηλές δόσεις και σε μακροχρόνιες θεραπείες) μπορεί να συσχετίζεται με μια μικρή αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση θρομβωτικών αρτηριακών συμβάντων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο). Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες για να αποκλεισθεί ένας τέτοιος κίνδυνος για την πιροξικάμη.

Ασθενείς με μη ρυθμισμένη υπέρταση , συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια , εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιακή νόσο , περιφερική αρτηριακή νόσο , και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με πιροξικάμη μόνο μετά από προσεκτική θεώρηση του θέματος. Παρόμοια θεώρηση θα πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη μεγαλύτερης διάρκειας θεραπείας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής ασθένειας (π.χ υπέρταση, υπερλιπιδαιμία , σακχαρώδης διαβήτης , κάπνισμα).

Σε σπάνιες περιπτώσεις τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν διάμεση νεφρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, θηλοειδή νέκρωση και νεφρωσικό σύνδρομο. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα αναστέλλουν τη σύνθεση των νεφρικών προσταγλανδινών οι οποίες υποβοηθούν τη διατήρηση της αιμάτωσης των νεφρών σε ασθενείς στους οποίους η νεφρική ροή αίματος και ο όγκος του αίματος έχουν μειωθεί. Στους ασθενείς αυτούς η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει εμφανή νεφρική ανεπάρκεια, την οποία κατά κανόνα ακολουθεί αποκατάσταση στο προ της θεραπείας στάδιο, μετά τη διακοπή της χορήγησης των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης της παραπάνω παθολογικής αντίδρασης είναι αυτοί που παρουσιάζουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κίρρωση του ήπατος, νεφρωσικό σύνδρομο και εμφανή νεφροπάθεια. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή κατά τη διάρκεια της λήψεως μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Λόγω του ότι έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τους οφθαλμούς κατά τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών παραγόντων συνιστάται οι ασθενείς που παρουσιάζουν οφθαλμικά ενοχλήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το FELDENE να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική εξέταση.

Προσοχή στη χορήγηση

Όπως και με τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, το φάρμακο πρέπει να χορηγείται σε μειωμένη δόση σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, σε ασθενείς με σημαντική έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας, σε ασθενείς με υπέρταση που λαμβάνουν διουρητικά, σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

Δεδομένου ότι ηλικιωμένοι ασθενείς φαίνεται ότι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφανίσεως ανεπιθύμητων ενεργειών από την χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και δεδομένου επίσης ότι οι ηλικιωμένοι, αδύνατοι και εξασθενημένοι ασθενείς ανέχονται δυσκολότερα τις ανεπιθύμητες ενέργειες από

το γαστρεντερικό σύστημα, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη το ενδεχόμενο χρησιμοποίησεως μικροτέρας αρχικής δόσεως του φαρμάκου από τη συνήθη, η οποία αυξάνεται εφ' όσον δεν παρατηρηθεί βελτίωση των συμπτωμάτων.

Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή. Σε μακροχρόνια χορήγηση χρειάζεται κατά διαστήματα αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος του ασθενούς.

Απαγορεύεται η χορήγηση της ενδομυϊκής μορφής στα νεογνά. Επίσης δεν πρέπει να χορηγείται κατά τα δύο πρώτα έτη της ζωής, διότι περιέχει ως συντηρητικό βενζυλική αλκοόλη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, η χρήση της πιροξικάμης μαζί με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή η ταυτόχρονη χρήση με άλλα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων άλλων φαρμακοτεχνικών μορφών της πιροξικάμης, πρέπει να αποφεύγεται καθώς τα δεδομένα δεν είναι επαρκή προκειμένου ναδειχθεί ότι τέτοιοι συνδυασμοί οδηγούν σε μεγαλύτερη βελτίωση σε σχέση με αυτή που επιτυγχάνεται με την πιροξικάμη μόνη της. Επιπλέον, η πιθανότητα για ανεπιθύμητες ενέργειες ενισχύεται (βλέπε παράγραφο 4.4). Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η ταυτόχρονη χρήση της πιροξικάμης και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος μειώνει τη συγκέντρωση της πιροξικάμης στο πλάσμα περίπου στο 80 % της συνήθους τιμής.

Κορτικοστεροειδή: αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικού έλκους ή αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αντιπηκτικά: Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης της πιροξικάμης, μπορεί να ενισχύσουν τις δράσεις των αντιπηκτικών, όπως η βαρφαρίνη. Επομένως, η χρήση της πιροξικάμης ταυτόχρονα με αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs): αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διουρητικοί παράγοντες:

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση νατρίου, καλίου και ύδατος και ως εκ τούτου να επηρεάσουν την νατριοδιουρητική δράση των διουρητικών παραγόντων. Οι εν λόγω ιδιότητες πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη στη θεραπεία ασθενών με διαταραχές καρδιακής λειτουργίας ή υπέρταση δεδομένου ότι μπορεί να είναι υπεύθυνες για την επιδείνωση παρομοίων καταστάσεων.

Αντιόξινα:

Ταυτόχρονη χορήγηση αυτού με αντιόξινα φάρμακα δεν είχε επίδραση στις συγκεντρώσεις της πιροξικάμης στο αίμα.

Διγοξίνη και διγιοξίνη:

Η ταυτόχρονη χορήγηση FELDENE και διγοξίνης ή διγιοξίνης δεν προκάλεσε μείωση των συγκεντρώσεων του αίματος του FELDENE ή κανενός από παραπάνω φάρμακα.

Λίθιο και άλλοι παράγοντες που δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος:

Το FELDENE δεσμεύεται σε μεγάλο ποσοστό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ως εκ τούτου θα αναμενόταν να αντικαθιστά άλλα φάρμακα που δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες. Ο γιατρός πρέπει να παρακολουθεί με προσοχή τους ασθενείς για

πιθανή αλλαγή της δόσης σε ταυτόχρονη χορήγηση του FELDENE με άλλα έντονα δεσμευόμενα από τις πρωτεΐνες του πλάσματος φάρμακα και ιδιαίτερα όταν χορηγείται ταυτόχρονα σε μεγάλες δόσεις με κουμαρινικού τύπου αντιπηκτικά (βαρφαρίνη) και θεωρητικώς με σουλφονουλρίες, υδαντοΐνες ή σουλφοναμίδες. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα περιλαμβανομένου και του FELDENE, έχει αναφερθεί ότι αυξάνουν τις συγκεντρώσεις του λιθίου στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Συνιστάται να παρακολουθούνται τα επίπεδα του λιθίου στο αίμα μετά από έναρξη της θεραπείας με FELDENE, προσαρμογή των δόσεων ή διακοπή της χορήγησης αυτού.

Σιμετιδίνη:

Τα αποτελέσματα δύο ανεξαρτήτων μελετών υποδεικνύουν ότι υπάρχει μια μικρή αύξηση της απορροφήσεως της πιροξικάμης μετά τη χορήγηση σιμετιδίνης αλλά δεν παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στις παραμέτρους που αφορούν την αποβολή του φαρμάκου από τον οργανισμό. Η χορήγηση της σιμετιδίνης αυξάνει την περιοχή που περιλαμβάνεται κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεων της πιροξικάμης (AUC 0-120 ώρες) και το C_{max} της πιροξικάμης περίπου κατά 13-15%. Οι σταθερές του ρυθμού αποβολής και ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές.

Η μικρή αλλά σημαντική αύξηση της απορρόφησης του FELDENE είναι απίθανο να έχει κλινική σημασία.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Παρ' όλον ότι δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε πειραματόζωα, η χρήση του FELDENE κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας δεν συνιστάται. Το FELDENE αναστέλλει τη σύνθεση και απελευθέρωση προσταγλανδινών μετά από αναστρέψιμη αναστολή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση. Το αποτέλεσμα αυτό, όπως και με τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, έχει συνδεθεί με αυξημένη συχνότητα δυστοκίας και επιβράδυνσης του τοκετού σε πειραματόζωα στα οποία συνεχίστηκε η χορήγηση του φαρμάκου κατά το τελευταίο στάδιο της κύησης. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα είναι γνωστό ότι διευκολύνουν την πρόωρη σύγκλιση του βοταλλείου πόρου στα έμβρυα.

Η παρουσία της πιροξικάμης στο μητρικό γάλα έχει μελετηθεί κατά τη διάρκεια της αρχικής καθώς και της μακροχρόνιας χορήγησης του φαρμάκου (52 ημέρες). Η πιροξικάμη ανευρίσκεται στο μητρικό γάλα σε συγκέντρωση περίπου 1%-3% της συγκέντρωσής του στο πλάσμα της μητέρας. Δεν παρατηρήθηκε άθροιση της πιροξικάμης στο γάλα σε σχέση με τις συγκεντρώσεις αυτού στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεν συνιστάται η χρήση του FELDENE σε θηλάζουσες μητέρες καθώς δεν έχει καθοριστεί στην περίπτωση αυτή η κλινική ασφάλεια του φαρμάκου.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η επίδραση της πιροξικάμης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων δεν έχει μελετηθεί.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το FELDENE είναι κατά κανόνα καλώς ανεκτό. Οι γαστρεντερικές διαταραχές είναι οι πλέον συνηθισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σύνολο του οργανισμού:

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως αναφυλαξία, βρογχόσπασμος, κνίδωση, αγγειονευρωτικό οίδημα, αγγειίτιδα και "ορονοσία" έχουν σπανίως αναφερθεί.

Μεταβολικές διαταραχές όπως υπογλυκαιμία, υπεργλυκαιμία, αύξηση ή μείωση του σωματικού βάρους έχουν σπανίως αναφερθεί.

Έχει επίσης αναφερθεί κακουχία .

Καρδιαγγειακό: Οίδημα (κυρίως οίδημα των σφυρών), υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ. Αίσθημα προκαρδίων παλμών έχει επίσης αναφερθεί σπανίως.

Δεδομένα από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες, υποδεικνύουν ότι η χρήση κάποιων ΜΣΑΦ (ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις και σε μακροχρόνιες θεραπείες) μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση θρομβωτικών αρτηριακών συμβάντων (π.χ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο -βλέπε Λήμμα 4.4).

Κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα:

Ζάλη, κεφαλαλγία, υπνηλία, αϋπνία, κατάθλιψη, νευρική κούραση, ψευδαισθήσεις, μεταβολές της ψυχικής διάθεσης, διαταραχές των ονείρων, σύγχυση, παραισθήσεις και ίλιγγος έχουν σπανίως αναφερθεί.

Γαστρεντερικό σύστημα:

Στοματίτιδα, ανορεξία, επιγαστραλγία, γαστρίτιδα, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, επιγαστρικό βάρος, μετεωρισμός, διάρροια, κοιλιακά άλγη, δυσπεψία, γαστρεντερική αιμορραγία (συμπεριλαμβανόμενης της αιματέμεσης και της μέλαινας) , διάρρηξη και πεπτικό έλκος (βλέπε κεφάλαιο 4.4 ειδικές προειδοποιήσεις και ειδικές προφυλάξεις) έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση του FELDENE.

Αντικειμενικές εκτιμήσεις της εμφάνισης του γαστρικού βλεννογόνου και της απώλειας αίματος από το γαστρεντερικό σύστημα απέδειξαν ότι η χορήγηση 20 mg FELDENE ημερησίως, εφ' άπαξ ή σε διηρημένες δόσεις, έχει πολύ μικρότερη ερεθιστική δράση στο γαστρεντερικό βλεννογόνο από εκείνη του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Σπανιώτατα έχει αναφερθεί ξηρότητα του στόματος.

Σπανίως έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας.

Αιμοποιητικό / Λεμφικό:

Μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτου που δεν συνοδεύεται από εμφανή γαστρεντερική αιμορραγία έχει παρατηρηθεί. Αναιμία, θρομβοπενία και μη θρομβοπενική πορφύρα (του τύπου Henoch-Schonlein), λευκοπενία και ηωσινοφιλία έχουν αναφερθεί. Απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία και επίσταξη έχουν σπανίως αναφερθεί.

Ήπαρ / Χοληφόρα:

Μεταβολές διαφόρων παραμέτρων της ηπατικής λειτουργίας έχουν παρατηρηθεί.

Όπως και με τα περισσότερα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, σε μερικούς ασθενείς είναι δυνατόν να παρουσιαστεί αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το FELDENE. Σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένου του ικτέρου καθώς και περιστατικά θανατηφόρας ηπατίτιδας έχουν αναφερθεί. Αν και τέτοιες αντιδράσεις είναι σπάνιες, εφ' όσον οι παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες παραμένουν ή επιδεινώνονται, εάν εμφανιστούν κλινικά σημεία και συμπτώματα που να συνδυάζονται με ηπατική νόσο ή εάν συμβούν συστηματικές εκδηλώσεις (π.χ. ηωσινοφιλία, εξάνθημα κ.τ.λ) συμβούν, το FELDENE πρέπει να διακοπεί.

Αναπνευστικό σύστημα:

Δύσπνοια έχει αναφερθεί σπανίως.

Δέρμα / Εξαρτήματα:

Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συνήθως με τη μορφή εξανθήματος του δέρματος και κνησμού έχουν επίσης αναφερθεί. Ονυχόλυση και αλωπεκία έχουν σπανίως αναφερθεί. Φωτοαλλεργικές αντιδράσεις έχουν σπανίως συνδεθεί με τη λήψη του φαρμάκου. Όπως και με τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να εμφανισθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση (Νόσος του Lyell) και το σύνδρομο των Stevens-Johnson. Φυσαλιδώδεις βλάβες του δέρματος έχουν επίσης σπανίως αναφερθεί. Σπάνια έχει αναφερθεί υπεριδρωσία και πολύμορφο ερύθημα.

Ουροποιητικό σύστημα:

Αναστρέψιμη αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης έχουν αναφερθεί. Σπάνια έχει αναφερθεί αιματοουρία.

Αισθητήρια Όργανα:

Οίδημα, αμβλυωπία, θάμβος όρασης και ερεθισμός των οφθαλμών έχουν παρατηρηθεί. Η συνηθισμένη οφθαλμοσκόπηση και η εξέταση με σχισμοειδή λυχνία δεν απεκάλυψαν μεταβολές των οφθαλμών. Μπορεί να εμφανιστούν εμβοές ώτων.

Διάφορα:

Μη δημοσιευθείσες περιπτώσεις ασθενών παρουσιαζόντων θετική δοκιμασία ANA και διαταραχών της ακοής έχουν σπανίως αναφερθεί μετά τη λήψη πιροξικάμης.

Κατά τη χρήση της ενδομυϊκής μορφής έχει ενίοτε αναφερθεί παροδικός πόνος στο σημείο της ενέσεως. Τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (αίσθημα καύσου) ή βλάβη ιστών (σχηματισμός ασήπτου αποστήματος, νέκρωση λιπώδους ιστού) δυνατόν ενίοτε να προκληθούν στο σημείο της ενέσεως.

Τοπικές αντιδράσεις από τον πρωκτό και το ορθό όπως τοπικός πόνος, αίσθημα καύσου, κνησμός και τεινεσμός έχουν παρουσιαστεί επί χρήσεως των υποθέτων του FELDENE. Σπάνιες περιπτώσεις αιμορραγίας από το ορθό έχουν αναφερθεί.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Σε περίπτωση λήψεως υπερβολικής δόσης του FELDENE συνιστάται υποστηρικτική και συμπτωματική αγωγή. Μελέτες υποδεικνύουν ότι η χορήγηση ενεργού άνθρακα δυνατόν να προκαλέσει μείωση της

απορρόφησης και της επαναπορρόφησης της πιροξικάμης με αποτέλεσμα τη μείωση της ολικής ποσότητας του φαρμάκου στον οργανισμό.

Παρόλο που δεν υπάρχουν μελέτες μέχρι σήμερα, η αιμοκάθαρση πιθανώς δεν είναι χρήσιμη στην αύξηση της απέκκρισης της πιροξικάμης καθώς το φάρμακο συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: M01AC01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το FELDENE είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο το οποίο διαθέτει επίσης αναλγητικές και αντιπυρετικές ιδιότητες. Το οίδημα, η ερυθρότητα, η υπερπλασία των ιστών, ο πυρετός και ο πόνος μπορούν να ανασταλούν σε πειραματόζωα με τη χορήγηση του FELDENE. Το FELDENE είναι δραστικό ανεξάρτητα από την αιτιολογία της φλεγμονής. Παρ' όλον ότι ο μηχανισμός δράσης του δεν είναι πλήρως γνωστός, ανεξάρτητες μελέτες *in vitro* και *in vivo* απέδειξαν ότι το FELDENE επιδρά σε διάφορα στάδια της ανοσοβιολογικής και της φλεγμονώδους αντίδρασης μέσω:

- Αναστολής της σύνθεσης των προστανοϊδών περιλαμβανομένων και των προσταγλανδινών με την αναστρέψιμη αναστολή του ενζύμου κυκλοξυγενάση.
- Αναστολής της συσσώρευσης των ουδετεροφίλων.
- Αναστολής της μετανάστευσης των πολυμορφοκυττάρων και των μονοκυττάρων στην περιοχή της φλεγμονής.
- Αναστολής της απελευθέρωσης λυσοσωματικών ενζύμων από τα διεγερμένα λευκοκύτταρα.
- Αναστολής της παραγωγής ανιόντος υπεροξειδίου από τα ουδετερόφιλα.
- Μείωσης της παραγωγής του ρευματοειδούς παράγοντος, τόσο στον οργανισμό όσο και στο αρθρικό υγρό σε ασθενείς με οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Έχει αποδειχθεί ότι το FELDENE δεν δρα μέσω διέγερσης του άξονα υπόφυσης - επινεφριδίων. Μελέτες *in vitro* δεν απέδειξαν δυσμενή επίδραση του φαρμάκου στο μεταβολισμό του αρθρικού χόνδρου.

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Το FELDENE απορροφάται καλώς μετά τη χορήγησή του από το στόμα ή από το ορθό. Με τη χορήγηση τροφής υπάρχει μια μικρή καθυστέρηση στο ρυθμό αλλά όχι στην έκταση της απορρόφησης του φαρμάκου όταν χορηγείται από το στόμα. Σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα διατηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας μετά από εφ' άπαξ ημερήσια χορήγηση. Μετά από συνεχή θεραπεία με 20 mg ημερησίως, για ένα χρονικό διάστημα ενός έτους, επιτυγχάνονται παρόμοια επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα με εκείνα που παρατηρούνται όταν επιτευχθεί

σταθεροποιημένη κατάσταση.

Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα είναι ανάλογες των δόσεων 10 και 20 mg και κατά κανόνα επιτυγχάνονται μέγιστες συγκεντρώσεις εντός 3 έως 5 ωρών μετά τη λήψη του φαρμάκου. Η εφ' άπαξ χορήγηση δόσεως 20 mg επιτυγχάνει κατά κανόνα μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα ίσες με 1,5 έως 2 mcg/ml, ενώ οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μετά επανειλημμένη χορήγηση ημερησίας δόσεως 20 mg σταθεροποιούνται συνήθως σε επίπεδο 3 έως 8 mcg/ml. Στους περισσότερους ασθενείς επιτυγχάνονται σταθερά επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα περίπου εντός 7-12 ημερών.

Θεραπεία με δόση εφόδου 40 mg ημερησίως για τις δύο πρώτες ημέρες της θεραπείας ακολουθούμενη στη συνέχεια από ημερήσια δόση 20 mg, επιτρέπει ένα υψηλό ποσοστό (περίπου 76%) να επιτύχει σταθερά επίπεδα συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο πλάσμα αμέσως μετά τη χορήγηση της δεύτερης δόσης.

Τα επίπεδα του φαρμάκου στη σταθεροποιημένη κατάσταση, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου και ο χρόνος ημιζωής είναι παρόμοια με αυτά μετά από χορήγηση θεραπευτικού σχήματος με ημερήσιες δόσεις 20 mg.

Σε συγκριτική μελέτη πολλαπλών δόσεων που αφορούσαν στη βιοδιαθεσιμότητα της ενέσιμης σε σχέση με την από του στόματος μορφή του FELDENE, αποδείχθηκε ότι μετά την ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμάκου οι συγκεντρώσεις του στο πλάσμα είναι σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται μετά την κατάποση της από του στόματος μορφής κατά τη διάρκεια 45 λεπτών μετά τη χορήγηση την πρώτη ημέρα, κατά τη διάρκεια 30 λεπτών μετά τη χορήγηση τη δεύτερη ημέρα και κατά τη διάρκεια 15 λεπτών μετά τη χορήγηση την έβδομη ημέρα. Υπάρχει βιοϊσοδυναμία μεταξύ των δύο δοσολογικών μορφών του φαρμάκου.

Σε συγκριτική μελέτη πολλαπλών δόσεων που αφορούσε στη φαρμακοκινητική και τη βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων ταχείας διάλυσης και των από του στόματος καψακίων του FELDENE αποδείχθηκε ότι μετά την άπαξ ημερήσια χορήγηση του φαρμάκου επί 14 ημέρες τα χρονικά προφίλ, όσον αφορά τις μέσες συγκεντρώσεις πλάσματος της πυροζικάμης, για τις δύο ανωτέρω μορφές του FELDENE σχεδόν συνέπιπταν. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές των μέσων σταθερών επιπέδων των τιμών C_{max} , C_{min} , $T_{1/2}$ ή του T_{max} . Από τη μελέτη αυτή εξάγεται το συμπέρασμα ότι τα δισκία ταχείας διάλυσης του FELDENE είναι βιοϊσοδύναμα προς τις κάψουλες κατόπιν άπαξ ημερησίας χορηγήσεως. Μελέτες μιας απλής δόσης απέδειξαν ότι οι δύο μορφές είναι βιοϊσοδύναμες τόσο όταν τα δισκία λαμβάνονται με ύδωρ όσο και χωρίς ύδωρ.

Μεταβολισμός και Απέκκριση

Η πυροζικάμη μεταβολίζεται σε μεγάλο ποσοστό ενώ ποσότητα μικρότερη από 5% της ημερησίας δόσης του φαρμάκου, απεκκρίνεται αναλοίωτη στα ούρα και στα κόπρανα. Μια από τις κύριες μεταβολικές οδούς αποτελεί η υδροξυλίωση του δακτυλίου της πυριδίνης της πλαγίας αλυσίδας του μορίου της πυροζικάμης, ακολουθούμενη από σύζευξη αυτού με γλυκουρονικό οξύ και αποβολή του από τα ούρα. Ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου στον άνθρωπο είναι περίπου 50 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έρευνες υποξείας και χρονίας τοξικότητας έχουν γίνει σε αρουραίους, μύς, κύνες και πιθήκους με χρήση ημερησίων δόσεων που κυμαίνονταν από 0,3 mg έως 25

mg/kg βάρους. Η τελευταία αυτή δόση είναι περίπου 90 φορές μεγαλύτερη από τα συνιστώμενα δοσολογικά επίπεδα στον άνθρωπο. Οι μόνες παθολογικές βλάβες που παρατηρήθηκαν στα παραπάνω πειράματα ήταν οι χαρακτηριστικές συνήθεις βλάβες που ανευρίσκονται σε τοξικολογικές έρευνες και με άλλους μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως νεφρική θηλώδης νέκρωση και γαστρεντερικές βλάβες. Όσον αφορά τις τελευταίες, οι πίθηκοι αποδείχθηκαν τελείως ανθεκτικοί σε αυτό το αποτέλεσμα, ενώ οι κύνες ασυνήθιστα ευαίσθητοι.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Έκδοχα

ΔΙΣΚΙΑ ΓΙΑ ΔΙΑΣΠΟΡΑ: Lactose anhydrous, cellulose microcrystalline, hyprolose, sodium stearyl fumarate.

ΥΠΟΘΕΤΑ: Adeps solidus, microcrystalline wax, propyl gallate

ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ: Benzyl alcohol, ethanol, hydrochloric acid, nicotinamide, propylene glycol, monobasic sodium phosphate, sodium hydroxide, water for injection.

6.2 Ασυμβατότητες

Το ενέσιμο διάλυμα για ενδομυϊκή χρήση δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα.

6.3 Διάρκεια ζωής

ΔΙΣΚΙΑ ΓΙΑ ΔΙΑΣΠΟΡΑ:	36 μήνες
ΥΠΟΘΕΤΑ:	60 μήνες
ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ:	48 μήνες

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά την αποθήκευση

Υπόθετα: Να φυλάγονται σε ψυγείο ή δροσερό μέρος (2°-25°C).
Ενέσιμο διάλυμα: Να φυλάγεται σε θερμοκρασία < 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Υπόθετα: Blister από φύλλο Alu/PE foil.

Δισκία για διασπορά: Blister από PVC με φύλλο αλουμινίου.

Ενέσιμο διάλυμα: Το διάλυμα φέρεται σε φαιόχρωμες γυάλινες φύσιγγες του 1 ml.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PFIZER HELLAS AE, Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

- ΔΙΣΚΙΑ ΓΙΑ ΔΙΑΣΠΟΡΑ 10 mg: 37066/23.11.94
- ΔΙΣΚΙΑ ΓΙΑ ΔΙΑΣΠΟΡΑ 20 mg: 37065/23.11.94
- ΥΠΟΘΕΤΑ 20 mg: 37068/23.11.94
- ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ 20 mg : 33325/16-11-90

•

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- ΔΙΣΚΙΑ ΓΙΑ ΔΙΑΣΠΟΡΑ 10 mg: 37066/23.11.94
- ΔΙΣΚΙΑ ΓΙΑ ΔΙΑΣΠΟΡΑ 20 mg: 37065/23.11.94
- ΥΠΟΘΕΤΑ 20 mg: 37068/23.11.94
- ΕΝΕΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ 20 mg : 33325/16-11-90

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

30.06.2008