

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo: Etodolac 600 mg.

Per gli eccipienti, vedere sez. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite a rilascio prolungato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato è indicato nel trattamento sintomatologico a lungo termine di:

1. Artrosi (malattia articolare degenerativa)
2. Artrite reumatoide

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Per il trattamento cronico, la dose raccomandata di LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato è di 600 mg al giorno, somministrati in un'unica dose.

Per la determinazione della posologia totale giornaliera efficace, i pazienti dovrebbero ricevere il dosaggio giornaliero con la formulazione di LODINE a rilascio normale e poi passare al corrispondente dosaggio della formulazione a rilascio prolungato.

In quei pazienti che ricevono LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato e che richiedono un aggiustamento del dosaggio giornaliero, per la rideterminazione del dosaggio giornaliero totale si raccomanda di utilizzare solo la formulazione a rilascio normale e poi passare successivamente al corrispondente dosaggio della formulazione a rilascio prolungato.

Per aumentare al massimo l'efficacia della terapia e la tollerabilità del paziente, il dosaggio deve essere personalizzato per ciascun paziente. Dovrebbe essere prescritta la dose efficace più bassa.

LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato, non è consigliato per il trattamento del dolore acuto poiché ci si aspetta di avere una risposta analgesica ritardata dovuta alla farmacocinetica della sua formulazione a rilascio prolungato.

Poiché l'assunzione di cibo aumenta la velocità di assorbimento ma non ha alcun effetto apparente sull'entità di assorbimento, LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato può essere somministrato sia lontano sia durante i pasti (vedere sez. 5.2).

I confetti di LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato devono

essere inghiottiti interi e non masticati o frantumati poiché questo può alterare il rilascio del farmaco.

L'uso concomitante di LODINE e LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato non è raccomandato.

Soggetti anziani

Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio iniziale nel paziente anziano.

Nel trattamento di questi pazienti la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Bambini

Non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di LODINE a rilascio prolungato nell'età pediatrica. Pertanto, se ne sconsiglia l'uso sotto i 15 anni di età.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere sezione 4.4).

4.3 Controindicazioni

LODINE è controindicato:

1. in pazienti con ulcera peptica in fase attiva o con un'anamnesi di ulcera o emorragia gastrointestinale associata all'uso di altri FANS;
2. in pazienti con storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento);
3. in caso di severa insufficienza cardiaca;
4. in pazienti con anamnesi di asma, rinite, orticaria od altre reazioni allergiche durante la terapia con acido acetilsalicilico od altri FANS, a causa di una possibile reattività crociata;
In alcuni pazienti sono state riportate reazioni anafilattico-simili gravi, raramente fatali ai FANS;
5. per il trattamento del dolore perioperatorio in caso di intervento di bypass aorto-coronarico;
6. in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
7. in caso di grave insufficienza epatica e renale;
8. nel terzo trimestre di gravidanza.

4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere sezione 4.4).

Precauzioni

Effetti renali -

E' raccomandata cautela nei pazienti con disfunzioni renali pre-esistenti. I metaboliti dei FANS sono eliminati principalmente attraverso i reni. Deve essere usata cautela anche quando si inizia il trattamento con FANS come LODINE nei pazienti con una considerevole disidratazione.

Nell'uomo, è stato raccolto un piccolo numero di report spontanei di eventi avversi renali con LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato (p.e. ematuria, nefrite acuta interstiziale, insufficienza renale o scompenso renale). Perciò LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato dovrebbe essere utilizzato con precauzione nei pazienti con alterata funzione renale (vedere sez. 4.8).

La somministrazione di qualsiasi FANS a pazienti nei quali le prostaglandine renali hanno un ruolo di sostegno nel mantenimento della perfusione renale può causare una riduzione dose-dipendente della formazione delle prostaglandine e, quindi, del flusso ematico renale che può scatenare uno scompenso renale conclamato. I pazienti a più alto rischio sono quelli con funzione renale compromessa, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, quelli che assumono diuretici e gli anziani. La sospensione della terapia con i FANS è generalmente seguita dal ripristino dello stato di salute precedente.

I metaboliti di etodolac sono eliminati primariamente dai reni. Il grado in cui i metaboliti glucuronidi si possono accumulare nei pazienti con insufficienza renale non è stato studiato. Come con altri farmaci i cui metaboliti sono escreti dai reni, la possibilità che reazioni avverse possano essere attribuite a questi metaboliti dovrebbe essere considerata (vedere sez. 5.2 e sez. 4.8).

Effetti epatici - Come con altri FANS, l'aumento borderline di uno o più test di funzionalità epatica può verificarsi nel 15% dei pazienti. Queste anomalie di laboratorio possono progredire, restare invariate o essere transitorie con il proseguire della terapia. Elevazioni significative di alanina aminotrasferasi (ALT) o aspartato aminotrasferasi (AST) (circa dalle 2 alle 3 o più volte il limite superiore della norma) sono state riportate con i FANS come LODINE. In aggiunta sono stati riportati rari casi di reazioni gravi epatiche, compreso l'ittero, epatite fatale fulminante e insufficienza epatica (compresa quella fatale). Un paziente con segni e/o sintomi di disfunzione epatica, o in presenza di valori anomali dei test di funzionalità epatica, dovrebbe essere valutato per evidenziare possibili sviluppi di una reazione epatica più grave durante la terapia con LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato. Se l'alterazione del test epatico persiste o peggiora, se si sviluppano segni e sintomi di danno epatico o si presentano manifestazioni sistemiche (per es. eosinofilia, rash, ecc.) LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato deve essere sospeso.

La compromissione della funzione epatica o renale dovuta ad altre cause può alterare il metabolismo dei farmaci. I pazienti con queste condizioni e i pazienti sottoposti a terapie a lungo termine, specialmente gli anziani, dovrebbero essere controllati per i potenziali effetti collaterali e la posologia deve essere adattata secondo le necessità.

Effetti ematologici - Nei pazienti in terapia con LODINE 600 mg compresse

rivestite a rilascio prolungato o con altri FANS viene talvolta osservata anemia. Ciò può essere dovuto a ritenzione di liquidi, perdite ematiche gastrointestinali o ad un effetto non ancora definito chiaramente sull'eritropoiesi. I pazienti in trattamento a lungo termine con FANS, compreso LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato, dovrebbero effettuare controlli dell'emoglobina o dell'ematocrito se sviluppano una sintomatologia anemica.

Difetti di coagulazione

In alcuni pazienti il LODINE può inibire l'aggregazione piastrinica e può prolungare il tempo di sanguinamento. A differenza dell'aspirina, questo effetto sulla funzione piastrinica è quantitativamente minore, di più breve durata, e reversibile. Pazienti che assumono LODINE e che possono essere influenzati negativamente da alterazioni nella funzione piastrinica, ad esempio pazienti con disordini nella coagulazione o pazienti che assumono anticoagulanti, devono essere tenuti attentamente sotto controllo.

Ritenzione di liquidi ed edema - La ritenzione di liquidi e l'edema sono stati osservati in alcuni pazienti che assumevano FANS come LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato. Quindi LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato deve essere usato con cautela in pazienti che presentano ritenzione di liquidi, ipertensione, o insufficienza cardiaca.

Test di laboratorio - Poichè, durante la terapia con i FANS, possono verificarsi gravi ulcerazioni del tratto gastrointestinale e sanguinamenti senza alcun sintomo di allarme, i medici devono seguire i pazienti in trattamento prolungato alla ricerca di segni e sintomi di ulcerazioni e sanguinamenti e dovrebbero informarli dell'importanza di questi controlli (vedere sez. 4.4 "Avvertenze").

Il trattamento con LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato è associato ad una lieve riduzione dei livelli sierici di acido urico. Nel corso di studi clinici, una percentuale significativamente maggiore di pazienti che assumevano etodolac ha mostrato livelli ridotti di acido urico rispetto ai pazienti che assumevano placebo.

L'uso di LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Uso in pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia di LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato nei pazienti pediatrici non è stata stabilita e pertanto l'uso non è consigliato.

Uso in pazienti anziani

Deve essere usata cautela nel trattamento dei pazienti anziani.

Avvertenze

Medicinale contenente lattosio quindi non è adatto per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

L'uso di LODINE deve essere evitato in concomitanza di FANS inibitori selettivi della COX-2.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile che occorre per controllare i sintomi.

Anziani: i pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedi paragrafo 4.2).

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi sezione 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedi sotto e sezione 4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Si deve procedere con cautela in pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che possono aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del re-uptake della serotonina o agenti anti-aggreganti come l'aspirina (vedi sezione 4.5 "Interazioni").

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono LODINE il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedi sezione 4.8-Effetti indesiderati).

Occorre cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS sono state riportate ritenzione idrica ed edema.

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedi

4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza delle reazioni si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. LODINE deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici cardiovascolari, infarto del miocardio e ictus, che possono avere esito fatale.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con etodolac soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuata prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Pazienti con malattie cardiovascolari accertate sono infatti a rischio maggiore. Per minimizzare il rischio potenziale che si verifichi un evento avverso di tipo cardiovascolare è opportuno trattare i pazienti con etodolac con la dose efficace più bassa e per il minor tempo possibile. Anche in assenza di precedenti sintomi cardiovascolari, medici e pazienti devono essere attenti alla possibilità che si verifichino tali eventi. È importante informare i pazienti sui segni e/o sintomi di una grave tossicità cardiovascolare e sulle azioni da intraprendere nel caso essa si verifichi (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Effetti gastrointestinali

LODINE deve essere prescritto con estrema cautela in pazienti con un'anamnesi di ulcera o emorragia gastrointestinale. Studi con altri FANS hanno mostrato che pazienti con precedente storia di ulcera peptica e/o sanguinamento gastrointestinale, e che usano i FANS, come LODINE, hanno un rischio 10 volte maggiore di sviluppare sanguinamento gastrointestinale rispetto ai pazienti con nessuno di questi fattori di rischio.

Studi farmacoepidemiologici hanno identificato, oltre alla presenza in anamnesi di ulcera, diverse altre terapie concomitanti o condizioni di comorbidità per i FANS, come LODINE, che possono aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale. Queste condizioni possono includere il trattamento con i corticosteroidi orali, il trattamento con gli anticoagulanti, una terapia di lunga durata con i FANS, il fumo, l'alcoolismo, l'età avanzata e un cattivo stato di salute complessivo (vedere sezione 4.5 "Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione").

Nei pazienti trattati con i FANS possono presentarsi in qualsiasi momento, con o senza alcun sintomo premonitore, gravi effetti tossici a livello gastrointestinale come sanguinamento, ulcerazione e perforazione dello stomaco, del piccolo intestino, o del grande intestino. Disturbi minori dell'apparato gastrointestinale superiore, come la dispepsia, sono comuni e si presentano precocemente durante la terapia. I medici devono tenere presente la possibilità di ulcerazioni e sanguinamenti nei pazienti trattati cronicamente con i FANS come LODINE, anche in assenza di sintomi precedenti a carico del tratto gastrointestinale.

Il medico deve informare il paziente circa i segni e i sintomi di grave tossicità a livello gastrointestinale e circa le misure da adottare nel caso questi si presentassero.

Al fine di minimizzare il rischio potenziale di eventi gastrointestinali, si dovrebbe usare la dose minima efficace e per il più breve tempo possibile.

E' stato dimostrato che ulcere del tratto gastrointestinale superiore, emorragie abbondanti o perforazioni causate dai FANS sono state riscontrate in circa il 2% dei pazienti trattati da 3 a 6 mesi e in circa il 2-4% dei pazienti trattati per 1 anno. La possibilità di sviluppare un evento gastrointestinale grave può aumentare nel tempo durante il corso della terapia. Comunque anche la terapia a breve termine non è senza rischio. I fattori di rischio conosciuti per essere associati al disturbo di ulcera peptica includono l'alcolismo, il fumo e l'età avanzata. E' più probabile che pazienti anziani o debilitati abbiano complicazioni dovute ad ulcerazioni o sanguinamenti rispetto ad altri individui, e la maggior parte dei report spontanei per i FANS di eventi gastrointestinali fatali si riferiscono a questa popolazione.

Il medico deve informare il paziente circa i segni e i sintomi di grave tossicità a livello gastrointestinale e circa le misure da adottare nel caso questi si presentassero.

Il medico deve informare il paziente circa i segni e i sintomi di grave tossicità a livello gastrointestinale e circa le misure da adottare nel caso questi si presentassero. In volontari sani, LODINE ha mostrato un potenziale minore nel provocare microsanguinamenti gastrointestinali rispetto agli altri FANS comunemente utilizzati. Tuttavia, in pazienti con una storia di disturbi del tratto gastrointestinale superiore inclusa l'ulcera peptica il farmaco va usato con cautela, sotto stretto controllo medico, e soltanto se il rapporto rischio-beneficio ne giustifica la scelta.

Medicinale contenente lattosio quindi non è adatto per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

Reazioni anafilattoidi

Reazioni anafilattoidi potrebbero verificarsi in pazienti senza una precedente esposizione conosciuta ai FANS, come LODINE. LODINE non deve essere dato a pazienti con la triade dell'aspirina. Questo complesso di sintomi si verifica tipicamente in pazienti asmatici che soffrono di rinite con o senza polipi nasali, o che presentano broncospasmi gravi, potenzialmente fatali, dopo aver preso l'aspirina o altri FANS. Sono stati riportati decessi in questa popolazione di pazienti. Come per altri FANS, LODINE deve essere usato con

cautela in pazienti con asma pre-esistente.

Disfunzioni renali avanzate

Nei pazienti con disfunzioni renali avanzate, il trattamento con FANS come LODINE non è raccomandato. Se la terapia con i FANS, deve comunque essere iniziata, è consigliabile uno stretto monitoraggio delle funzioni renali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Antiacidi - La somministrazione concomitante di antiacidi apparentemente non influenza il grado di assorbimento di LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato. Tuttavia, gli antiacidi possono diminuire del 15-20% la concentrazione massima raggiunta ma non hanno un effetto tangibile sul tempo di raggiungimento del picco.

Aspirina - Come con altri FANS, la somministrazione concomitante di etodolac e acido acetilsalicilico non è in genere consigliata a causa del rischio potenziale di aumentare gli effetti secondari.

Quando i FANS vengono somministrati con l'acido acetilsalicilico, viene ridotto il suo legame con le proteine anche se la clearance dei metaboliti liberi non è alterata. Il significato clinico di questa interazione non è noto.

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4).

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4).

Anticoagulanti - I FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedi sezione 4.4.) - Gli effetti del Warfarin e dei FANS come LODINE sul sanguinamento gastrointestinale sono sinergici. La somministrazione concomitante di questi due farmaci presenta un più alto rischio di sanguinamento gastrointestinale rispetto a quello di utilizzatori di uno solo di uno dei due farmaci.

E' pertanto consigliato un attento monitoraggio di questi pazienti.

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II

I FANS, incluso l'etodolac, possono ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE Inibitori e dei diuretici con possibilità di mancato controllo della pressione arteriosa. Nei pazienti anziani, nei pazienti disidratati, inclusi quelli in terapia diuretica, ed in pazienti con funzione renale ridotta o compromessa, la somministrazione concomitante di FANS con ACE Inibitori, con antagonisti dell'angiotensina II o con agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi, può determinare un deterioramento della funzione renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta. Questi effetti sono generalmente reversibili. I pazienti, durante la terapia concomitante,

devono essere tenuti sotto osservazione per eventuali segni di insufficienza o danno renale.

Questi effetti devono anche essere presi in considerazione in pazienti che assumono LODINE in concomitanza con antagonisti dell'angiotensina II.. Quindi tali combinazioni devono essere somministrate con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

La somministrazione simultanea di FANS come LODINE e di diuretici senza effetti sul potassio può comportare un aumento dei livelli di potassio nel plasma.

Iperpotassiemia - L'etodolac, come tutti i FANS, se assunto insieme a diuretici risparmiatori di potassio può comportare un aumento del livello di potassio nel plasma.

Metotressato e Ticlopidina - Etodolac può aumentare i livelli di metotressato e ticlopidina causando tossicità, per cui se ne sconsiglia l'associazione. L'etodolac, come tutti i FANS, non deve essere somministrato prima o in concomitanza con alte dosi di metotressato, come ad esempio quelle usate nel trattamento dell'osteosarcoma. In generale, si dovrebbe usare cautela quando FANS, come LODINE, sono somministrati insieme a metotressato.

Ciclosporina - l'etodolac, come altri FANS a causa degli effetti sulle prostaglandine renali può causare alterazioni nell'eliminazione di ciclosporina portando all'innalzamento dei livelli sierici di ciclosporina all'aumento della tossicità. La nefrotossicità associata alla ciclosporina può essere aumentata. I pazienti che assumono ciclosporina e a cui viene prescritto LODINE, o qualsiasi altro FANS, e in particolare quei pazienti con una funzione renale alterata, devono essere tenuti sotto osservazione per lo sviluppo di tossicità specifiche di questi farmaci.

Litio - FANS, come LODINE, possono causare un aumento dei livelli plasmatici di litio e una riduzione nella clearance renale del litio. Quando somministrati concomitantemente, i pazienti devono essere monitorati per i segni di tossicità del litio. E' consigliato un attento monitoraggio dei livelli del litio nel caso sia richiesto un aggiustamento del dosaggio.

Glicosidi cardiaci - LODINE, come altri FANS, a causa degli effetti sulle prostaglandine renali può causare alterazioni nell'eliminazione dei glicosidi cardiaci come la digitale e la digossina, portando all'innalzamento dei livelli sierici dei glicosidi e all'aumento della loro tossicità. Bisogna avere cautela con i pazienti trattati con i glicosidi cardiaci.

Fenitoina -

I FANS possono aumentare la fenitoina libera farmacologicamente attiva. La somministrazione concomitante di etodolac e fenitoina non modifica la farmacocinetica di nessuno dei due farmaci. Pertanto, è possibile somministrare etodolac ai pazienti che ricevono la fenitoina. E' consigliato un attento monitoraggio dei livelli di fenitoina nell'eventualità fosse

necessario un aggiustamento del dosaggio.

Legame proteico - A causa dell'elevato legame proteico di LODINE, i pazienti in terapia concomitante con anticoagulanti, sulfonamidi, antimicotici (difenilidantoina), vanno attentamente controllati.

Il fenilbutazone provoca un aumento (di circa l'80%) della frazione libera di etodolac. Anche se non sono stati fatti studi *in vivo* per verificare eventuali modificazioni nella clearance di etodolac provocate dalla concomitante somministrazione di fenilbutazone, si raccomanda di non somministrare insieme i due farmaci.

Interazioni nei test di laboratorio

Per la presenza di metaboliti fenolici di etodolac, l'urina di pazienti che assumono LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato può dare una reazione falso-positiva per la ricerca della bilirubina urinaria (urobilina).

La metodologia diagnostica che utilizza stick ad immersione per la ricerca di corpi chetonici nelle urine ha dato risultati falsamente positivi in alcuni pazienti trattati con LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato. In genere, questo fenomeno non è stato associato con altri eventi clinicamente significativi. Non è stata osservata alcuna correlazione con la dose.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionico/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi di prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, Lodine non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se Lodine è usato in una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e

- ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ad effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Conseguentemente Lodine è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

In studi teratologici, sono stati osservati nei ratti casi isolati di alterazioni dello sviluppo degli arti comprendenti polidattilia, oligodattilia, sindattilia e falangi non ossificate e nei conigli oligodattilia e sinostosi del metatarso. Questi effetti sono stati osservati a dosaggi (2-14 mg/Kg/giorno) vicini alle dosi cliniche usate nell'uomo. Comunque, la frequenza di questi effetti e la loro distribuzione nei vari gruppi di dosaggio nel corso di studi preliminari o ripetuti, non ha stabilito una chiara relazione tra il farmaco o la dose e la risposta.

Non ci sono studi adeguati o ben controllati su donne in stato di gravidanza. I FANS come LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato devono essere usati durante la gravidanza soltanto se il beneficio potenziale per la paziente giustifica il rischio potenziale per il feto. A causa dei ben noti effetti dei FANS sul parto e sul sistema cardiovascolare del feto umano con riferimento alla chiusura del dotto arterioso, l'uso durante la fase tardiva della gestazione deve essere evitato.

In studi condotti su ratti con etodolac, durante il periodo della gravidanza come con altri farmaci di cui è nota l'azione inibitrice sulla sintesi delle prostaglandine, si è verificato un aumento di distocia e di parto ritardato e una diminuzione della sopravvivenza dei ratti neonati. Non si conoscono gli effetti di LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato sul travaglio e il parto nelle donne gravide.

Allattamento - Quantità in tracce di alcuni FANS sono state riportate nel latte umano. A causa del potenziale per le reazioni avverse serie provocate dai FANS come LODINE nei lattanti allattati al seno, deve essere presa la decisione o di sospendere l'allattamento al seno oppure di sospendere il farmaco, prendendo in considerazione l'importanza del farmaco per la madre.

In studi condotti su ratti con etodolac durante il periodo dell'allattamento, il peso corporeo diminuiva nel gruppo trattato con alte dosi, anche se il consumo di cibo non era alterato.

Fertilità

A causa del meccanismo di azione, l'uso dei FANS può ritardare o impedire la rottura dei follicoli ovarici, che in alcune donne è associata a infertilità reversibile. In donne con problemi di fertilità o sottoposte a indagini sulla fertilità occorre prendere in considerazione la sospensione dei FANS, incluso etodolac.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Data la possibilità di insorgenza di effetti che possono interferire con la vigilanza e la capacità di attenzione, l'assunzione di LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato richiede particolare cautela nella guida e nell'utilizzo di mezzi meccanici in genere.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere sezione 4.4).

APPARATO GASTROINTESTINALE: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi sezione 4.4).

Dopo somministrazione di LODINE sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Chron (vedi sezione 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'impiego).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

SISTEMA CARDIOVASCOLARE: in associazione al trattamento con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

CUTE: reazioni bollose includenti Sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica (molto raramente).

Gli eventi sono elencati per organi ed apparati e sono suddivisi in ordine di frequenza decrescente secondo le seguenti definizioni:

- molto comuni = effetti che si verificano con una frequenza $\geq 1/10$.
- comuni = effetti che si verificano con una frequenza $\geq 1/100$, <10 .
- non comuni = effetti che si verificano con una frequenza $\geq 1/1000$, $<1/100$.
- rari = effetti che si verificano con una frequenza $\geq 1/10.000$, $<1/1000$.
- molto rari = effetti che si verificano con una frequenza $<1/10.000$.
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

PATOLOGIE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO:

Non nota agranulocitosi, anemia,
anemia aplastica, eosinofilia, aumento del
tempo di sanguinamento, neutropenia,
trombocitopenia, porpora
Molto rari anemia emolitica,
leucopenia

DISTURBI DEL SISTEMA IMMUNITARIO:

Non nota reazioni di ipersensibilità,
rash da farmaco con eosinofilia e
sintomatologia sistemica (sindrome DRESS)
Molto rari reazioni anafilattiche/anafilattoidi

DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE:

Non nota anoressia, perdita del gusto

PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCELETRICO:

Comuni artralgia
Non nota dolore muscolare

DISTURBI PSICHIATRICI:

Non nota ansia, allucinazioni, confusione, depressione,
irritabilità

PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO:

Comuni sensazione di instabilità, cefalea, sonnolenza
Non nota insonnia, malessere,
parestesia, tremori, vertigini, accidente
cerebrovascolare.

PATOLOGIE DELL'OCCHIO:

Non nota visione offuscata, disturbi visivi

PATOLOGIE DELL'ORECCHIO E DEL LABIRINTO:

Non nota disturbi uditivi

PATOLOGIE CARDIACHE:

Non nota ipertensione, palpitazioni, infarto del
miocardio.

PATOLOGIE VASCOLARI:

Non nota epistassi

PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE:

Non nota asma, broncospasma, malattia polmonare
interstiziale
Molto rari infiltrazione polmonare con eosinofilia

PATOLOGIE GASTROINTESTINALI:

Molto comuni
Comuni

dispepsia
nausea, dolore addominale,
costipazione, diarrea, flatulenza, bruciore di
stomaco, vomito, distensione addominale,
dolore epigastrico, feci anomale

Rari
Molto rari
Non nota

melena
esofagite
gastrite, sanguinamento
gastrointestinale, malessere
gastrointestinale, ulcere gastrointestinali,
perforazione gastrointestinale, ematemesi,
sensazione di bruciore, sangue nelle feci,
gastralgia, enterocolite, disturbo nella zona
addominale superiore, colite acuta

PATOLOGIE EPATO-BILIARI:

Comuni

enzimi epatici elevati
(compreso fosfatasi alcalina, ALT, AST,
bilirubina)

Non nota

epatite, ittero, insufficienza
epatica (compresa quella fatale), epatite
fatale fulminante

PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO:

Comuni
Non comuni
Non nota

rash
prurito, orticaria
rash da farmaco con
eosinofilia e sintomatologia sistemica
(sindrome DRESS), alopecia, angioedema,
eritema multiforme, dermatite esfoliativa,
fotosensibilità, sindrome di Stevens Johnson,
stomatite, ecchimosi, vasculite
leucocitoclastica, necrolisi epidermica tossica,
pustolosi esantematosa generalizzata acuta.

PATOLOGIE RENALI E URINARIE:

Non nota

insufficienza renale, inclusa
quella acuta, disuria, pollachiuria, edema,
aumento della creatinina serica, disfunzione
renale, sindrome nefrotica, glomerulonefrite,
glomerulonefrite membranosa.

PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE:

Comuni
Non nota

affaticamento
bocca secca, astenia

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

In genere, i sintomi causati da sovradosaggio acuto con i FANS sono limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito, dolore epigastrico e sono in genere reversibili con la terapia di supporto. Può verificarsi sanguinamento gastrointestinale. Raramente, possono presentarsi ipertensione/ipotensione, insufficienza renale acuta, depressione respiratoria e coma. Reazioni di tipo anafilattico sono state riportate dopo ingestione di FANS a dosi terapeutiche e, pertanto, possono verificarsi a seguito di sovradosaggio.

A seguito di sovradosaggio di FANS i pazienti dovrebbero essere sottoposti a terapia sintomatica e di supporto. Non esistono antidoti specifici. Lo svuotamento intestinale può essere indicato in pazienti visitati entro le 4 ore dall'evento che presentano i sintomi di sovradosaggio oppure a seguito di sovradosaggio massiccio (da 5 a 10 volte la dose usuale). Ciò dovrebbe essere effettuato tramite il vomito e/o carbone attivo (da 60 a 100 g negli adulti, da 1 a 2 g/Kg nei bambini) con un catartico osmotico. La diuresi forzata, l'alcalinizzazione delle urine, l'emodialisi o emoperfusione probabilmente non sarebbero utili a causa dell'alto legame proteico di etodolac.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaco antinfiammatorio ed antireumatico, non steroideo

Codice ATC: M01AB08

Etodolac (LODINE) è un acido piranocarbossilico, definito chimicamente come (\pm) acido 1,8-dietil-1,3,4,9-tetraidropirano-[3,4-b]indol-1-acetico. Etodolac si distingue chimicamente dagli altri farmaci antinfiammatori non steroidei in quanto contiene un nucleo tetraidropiranoindolico. LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato ha un pK_a di 4,65 ed un coefficiente di ripartizione n-ottanolo/acqua di 11,4 a pH 7,4.

Etodolac è un composto bianco, cristallino, insolubile in acqua e solubile negli alcoli, cloroformio, dimetilsolfossido e nel glicole polietilenico acquoso.

LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato è una formulazione a rilascio prolungato di etodolac.

La sua formula di struttura è:

Formula chimica $C_{17}H_{21}NO_3$
Peso molecolare 287,37.

Punto di fusione 145-148°C

LODINE è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) con proprietà analgesiche ed antipiretiche. Le proprietà antinfiammatorie, antipiretiche ed analgesiche dell'etodolac sono state dimostrate con i classici sistemi di test su animali ed *in vitro*.

Sebbene l'esatto meccanismo d'azione dei FANS non sia completamente chiarito, si ritiene che essi inibiscano la produzione delle prostaglandine bloccando l'attività della cicloossigenasi, un enzima che converte l'acido arachidonico in prostaglandine. Due forme di cicloossigenasi sono state identificate. Cicloossigenasi-1 (COX-1) appare essere la forma essenziale responsabile delle prostaglandine di protezione rilasciate nel tratto gastrointestinale e nei reni.

Cicloossigenasi-2 (COX-2) è inducibile ed è responsabile della sintesi delle prostaglandine in caso di danno tissutale. *In vitro*, etodolac ha mostrato di inibire la COX-2 ricombinante umana a concentrazioni 10 volte più basse della COX-1 ricombinante umana utilizzando preparazioni microsomiali da cellule Sf9 contenenti l'enzima COX clonato. Il significato clinico di questi risultati non è stato stabilito.

LODINE è costituito da una miscela racemica di R- e S-etodolac.

Come con altri FANS è stato dimostrato in studi sugli animali che l'enantiomero S è biologicamente attivo, mentre l'enantiomero R non lo è. Tutti e due gli enantiomeri sono stabili e non c'è conversione *in vivo* dalla forma R alla forma S.

In una varietà di modelli analgesici negli animali, è stato visto che l'etodolac esercita i suoi effetti analgesici attraverso un meccanismo periferico non-narcotico, piuttosto che attraverso un meccanismo centrale narcotico. Diversi studi animali predittivi hanno indicato che l'etodolac non dovrebbe indurre farmacodipendenza nell'uomo.

Etodolac è stato studiato nel corso di studi clinici multicentrici in doppio cieco, randomizzati, per gruppi paralleli, nel trattamento dell'artrite reumatoide e osteoartrosi.

I risultati di questi studi hanno mostrato che l'etodolac è paragonabile al naprossene, piroxicam e diclofenac. I parametri chiave dell'efficacia migliorarono in modo significativo ($p \leq 0,05$) in tutti i gruppi di trattamento senza alcuna differenza significativa fra le terapie.

In tre studi multicentrici, in doppio-cieco, randomizzati, continuati in aperto, come pure in uno a lungo termine in aperto condotti su pazienti con artrite reumatoide e osteoartrosi, LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato (400 mg e 600 mg una volta al giorno) è stato paragonato alla forma farmaceutica a rilascio normale di LODINE (200 o 300 mg due volte al giorno). LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato ha mostrato di essere efficace quanto la formulazione a rilascio normale nel miglioramento dei segni e sintomi di queste malattie.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Indipendentemente dalle modalità di rilascio, etodolac è ben assorbito. Dopo somministrazione di LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio

prolungato, il valore di C_{max} si ottenne tra la 4^a e la 12^a ora. In base a studi di bilancio di massa, la disponibilità sistemica dell'etodolac è come minimo 80%, e il farmaco non subisce un significativo metabolismo nel primo passaggio dopo somministrazione orale. Le concentrazioni plasmatiche di etodolac, dopo somministrazione di dosi multiple di LODINE e LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato, sono un po' più alte delle dosi singole, come previsto, e indicano che la farmacocinetica non si modifica utilizzando dosi multiple. I livelli di steady-state di etodolac sono raggiunti in 2 giorni con LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato.

Etodolac è legato per più del 99% alle proteine plasmatiche. La frazione libera è meno dell'1% ed è indipendente dalla concentrazione totale di etodolac nei vari dosaggi studiati. Come per gli altri farmaci, inclusi i FANS, una variabilità farmacodinamica più elevata è attesa in quei pazienti con problemi GI, e in quelli che assumono altri farmaci che interessano il tratto GI, il legame proteico, o le funzioni epatiche o renali.

In pazienti che hanno ricevuto un dosaggio giornaliero di LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato 400 o 600 mg al livello di steady state per un periodo di 3 giorni, il picco della concentrazione plasmatica (C_{max}) è stato di 7,5 µg/ml a 7,9 ore e 11,9 µg/ml a 7,8 ore, rispettivamente. In confronto alla corrispondente posologia giornaliera della formulazione a rilascio normale di LODINE, questo picco plasmatico (C_{max}) è stato significativamente più basso ed il tempo necessario per raggiungerlo (t_{max}) è stato significativamente maggiore: ciò indica chiaramente un comportamento a rilascio prolungato. Le biodisponibilità relative per LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato 400 e 600 mg sono paragonabili alla corrispondente forma farmaceutica a rilascio normale (due somministrazioni/die); ciò significa che i regimi di dosaggio sono bioequivalenti. Per dosi di LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato oscillanti da 200 a 1200 mg, dati in un'unica somministrazione giornaliera per tre giorni, i picchi di concentrazione plasmatica e la disponibilità sistemica del farmaco sono stati proporzionali alla dose somministrata.

Quando LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato è stato somministrato dopo un pasto ad alto contenuto di grassi, la C_{max} media è stata più alta (19,4 rispetto a 12,6 µg/ml) e il t_{max} è stato mediamente più basso (4,9 rispetto a 8,2 ore) rispetto a quando il farmaco è stato dato senza cibo. Il grado di assorbimento non è stato significativamente alterato. La più alta C_{max} nello stato postprandiale è simile a quella ottenuta con le capsule convenzionali da 300 mg ($C_{max} = 18,5$ µg/ml) in condizioni accelerate. Perciò, la più alta C_{max} ottenuta somministrando LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato con il cibo non dovrebbe aumentare l'incidenza di reazioni avverse.

CONFRONTO DEI PARAMETRI FARMACOCINETICI*

TRA LODINE E LODINE a rilascio Prolungato

Parametri cinetici	(unità)	LODINE	LODINE RP
Biodisponibilità	F (%)	≥ 80	≥ 80
Tempo del picco di concentrazione	t _{max} (h)	1,7± 1,3	6,9± 3,3
Clearance della dose orale	CL/F(mL/h/Kg)	47± 16	40± 19
Volume di steady-state	V _{ss} /F(mL/Kg)	362± 129	308± 110
Emivita di eliminazione apparente	t _{1/2} (h)	7,3± 4,0	8,3± 2,4

*: i valori espressi sono media± deviazione standard

Il grado di assorbimento della formulazione a rilascio normale di etodolac non viene alterato se LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato viene somministrato con un antiacido. Comunque, la somministrazione concomitante con un antiacido diminuisce di circa il 15-20% la concentrazione massima raggiunta, senza alcun effetto apprezzabile sul tempo di raggiungimento del picco di concentrazione.

Etodolac è ampiamente metabolizzato nel fegato, e l'eliminazione renale di etodolac e dei suoi metaboliti rappresenta la via primaria di escrezione. Circa il 72% della dose somministrata viene ritrovata nelle urine, come indicato di seguito:

- etodolac, immodificato	1%
- etodolac glicuronide	13%
- metaboliti idrossilati (6-, 7- e 8-OH)	5%
- glicuronidi dei metaboliti idrossilati	20%
- metaboliti non identificati	33%

Il 16% della dose viene escreto nelle feci. Perciò, la circolazione enteroepatica, se presente, non è estesa.

In studi condotti su soggetti anziani, è stato rilevato che l'età non ha alcun effetto sull'emivita o il legame proteico e non si è riscontrato alcun effetto di accumulo di farmaco. La clearance dell'etodolac è risultata ridotta di circa il 15%.

A seguito della somministrazione di LODINE o LODINE 600 mg compresse

rivestite a rilascio prolungato è stata osservata una riduzione non significativa della clearance nei pazienti anziani. Perciò, basandosi unicamente sulla farmacocinetica, negli anziani non è necessario alcun adattamento del dosaggio.

Tuttavia, negli anziani può essere necessario l'aggiustamento del dosaggio, sulla base del peso corporeo; inoltre essi possono essere più sensibili agli effetti anti-prostaglandinici rispetto ai pazienti più giovani.

In studi riguardanti gli effetti dell'insufficienza renale da leggera a moderata non vennero osservate differenze significative nella distribuzione dell'etodolac totale e di quello libero. In pazienti sottoposti ad emodialisi vi è stata una clearance dell'etodolac totale apparentemente maggiore del 50%, dovuta ad una frazione libera maggiore del 50%. La clearance dell'etodolac libero non è stata alterata, indicando l'importanza del legame proteico nella distribuzione dell'etodolac. Tuttavia, etodolac non è dializzabile. Nessun aggiustamento di dosaggio di LODINE o LODINE 600 mg compresse rivestite a rilascio prolungato è generalmente richiesto in pazienti con danno renale da leggero a moderato; comunque, etodolac dovrebbe essere usato con cautela in tali pazienti poiché, come con altri FANS, esso può ulteriormente diminuire la funzione renale in alcuni pazienti con funzione renale ridotta.

Nei pazienti con cirrosi epatica compensata, la disposizione dell'etodolac totale e libero non viene alterata. Sebbene nessun aggiustamento di dosaggio è generalmente richiesto in questo tipo di pazienti, la clearance di etodolac dipende dalla funzione epatica e può essere ridotta in pazienti con grave insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Specie animale	DL ₅₀ mg/Kg	
	per somministrazione orale	endoperitoneale
Topo maschio	883	333
" femmina	1141	379
ratto maschio	78	116
" femmina	191	151
Cavia maschio	1000	437
" femmina	1012	412

Tossicità subacuta e cronica

In studi di tossicità subacuta e cronica della durata di 2-18 mesi in diverse

specie animali (ratto, cane), Etodolac è stato generalmente ben tollerato con dosaggi fino a 10 mg/Kg nel ratto e 15 mg/Kg nel cane. Dosaggi superiori possono indurre lesioni gastrointestinali, aumento del tempo di protrombina, aumento del rapporto medio rene/peso corporeo e modeste variazioni di parametri ematochimici ed ematologici.

Carcinogenesi, mutagenesi e diminuzione della fertilità

Nessun effetto di carcinogenesi è stato osservato in topi e ratti che ricevevano dosi orali di 15 mg/Kg/giorno (45-89 mg/m² rispettivamente) o meno per periodi di 2 anni o 18 mesi, rispettivamente. Etodolac non si è dimostrato mutageno in test effettuati *in vitro* con *S.typhimurium* e con cellule di linfoma del topo come pure in test *in vivo* su micronuclei del topo. Comunque, i dati derivanti dal test *in vitro* su linfociti periferici umani hanno mostrato un aumento (p=0,06) nel numero delle aperture (3,0-5,3% delle regioni non colorate nel cromatide senza dislocazione) fra le colture trattate con LODINE (da 50 a 200 µg/ml) paragonate ai controlli negativi (2,0%); nessun'altra differenza è stata notata fra i controlli e i gruppi trattati con il farmaco. Etodolac non induce effetti embriotossici o teratogeni in topi, ratti e conigli. Inoltre Etodolac non ha mostrato effetti di riduzione della fertilità in ratti maschi e femmine fino a dosaggi di 16 mg/Kg (94 mg/m²). Comunque, si è verificata una riduzione degli impianti delle uova fecondate nel gruppo trattato con 8 mg/Kg. In studi di teratogenicità si sono verificati casi isolati di alterazioni nello sviluppo degli arti (podattilia, sindattilia, oligodattilia e falangi non ossificate in ratti, e oligodattilia e sinostosi metatarsale nei conigli) con dosi di etodolac comprese tra 2 mg e 14 mg/kg/die, dosi vicine a quelle utilizzate nell'uomo. Non è stata tuttavia stabilita nessuna chiara correlazione tra questi eventi e il farmaco e la sua posologia.

Effetti renali - Come per gli altri FANS, la somministrazione dell'etodolac nei ratti ha provocato una necrosi renale papillare e altre modificazioni renali midollari. L'iperplasia epiteliale renale pellica transizionale, un evento spontaneo che si verifica con frequenza variabile, è stata osservata con aumentata frequenza nei ratti maschi trattati in modo cronico in uno studio di due anni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti usati nel nucleo: ipromellosa 2208; fosfato sodico dibasico; etilcellulosa; lattosio; magnesio stearato.

Eccipienti usati nella filmatura: Opadry Light Grey (ipromellosa, idrossipropilcellulosa, titanio diossido, macrogol 400, ossido di ferro nero sintetico E172); Opadry Clear ipromellosa, macrogol 400, macrogol 6000.

6.2 Incompatibilità

Fino ad oggi non è nota alcuna incompatibilità.

6.3 Periodo di Validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura ambiente (25°C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio con 2 blister da 10 compresse rivestite a rilascio prolungato.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina

Su licenza: Wyeth-Ayerst Laboratories, U.S.A

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 025656087

9. DATA DI APPROVAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Giugno 2013

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE LODINE 300 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita contiene:
Principio attivo: Etodolac 300 mg
Per gli eccipienti, vedere sez. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA Compresse rivestite

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

LODINE è indicato nel trattamento acuto e cronico della sintomatologia di:

1. Artrosi (malattia articolare degenerativa)
2. Artrite reumatoide

4.2. Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata di LODINE è 300 mg 2 volte al giorno. Per alcuni pazienti potrà essere efficace il dosaggio di 300 mg al giorno. Non è stata verificata l'innocuità per dosaggi superiori a 1200 mg al giorno per una settimana e superiori a 600 mg al giorno per periodo più lunghi.

Soggetti anziani: la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopra indicati.

Bambini: non sono state determinate la sicurezza e l'efficacia di LODINE nell'età pediatrica. Pertanto se ne sconsiglia l'uso sotto i 15 anni di età.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere sezione 4.4.)

4.3 Controindicazioni

LODINE è controindicato:

1. in pazienti con ulcera peptica in fase attiva o con un'anamnesi di ulcera o emorragia gastrointestinale associata all'uso di altri FANS;
2. in pazienti con storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento);
3. in caso di severa insufficienza cardiaca;
4. in pazienti con anamnesi di asma, rinite, orticaria od altre reazioni allergiche durante la terapia con acido acetilsalicilico od altri FANS, a causa di una possibile reattività crociata. In tali pazienti sono state riportate reazioni anafilattico-simili gravi, raramente fatali ai FANS;
5. per il trattamento del dolore perioperatorio in caso di intervento di bypass aorto-coronarico;
6. in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
7. in caso di grave insufficienza epatica o renale;
8. nel terzo trimestre di gravidanza.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere sezione 4.2 e i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

Precauzioni

Effetti renali - E' raccomandata cautela nei pazienti con disfunzioni renali preesistenti. I metaboliti dei FANS sono eliminati principalmente attraverso i reni. Deve essere usata cautela anche quando si inizia il trattamento con FANS come LODINE nei pazienti con una considerevole disidratazione.

Nell'uomo, è stato raccolto un piccolo numero di reports spontanei di eventi avversi renali (p.e. ematuria, nefrite acuta interstiziale, insufficienza renale o scompenso renale). Perciò LODINE dovrebbe essere utilizzato con precauzione nei pazienti con alterata funzione renale (vedere sez. 4.8).

La somministrazione di qualsiasi FANS a pazienti nei quali le prostaglandine renali hanno un ruolo di sostegno nel mantenimento della perfusione renale può causare una riduzione dose-dipendente della formazione delle prostaglandine e, quindi, del flusso ematico renale, che può scatenare uno scompenso renale conclamato. I pazienti a più alto rischio sono quelli con funzione renale compromessa, insufficienza cardiaca, disfunzione epatica, quelli che assumono diuretici e gli anziani. La sospensione della terapia con i FANS è generalmente seguita dal ripristino dello stato di salute precedente.

I metaboliti di etodolac sono eliminati primariamente dai reni. Il grado in cui i metaboliti glucuronidi si possono accumulare nei pazienti con insufficienza

renale non è stato studiato. Come con altri farmaci i cui metaboliti sono escreti dai reni, la possibilità che reazioni avverse possano essere attribuite a questi metaboliti dovrebbe essere considerata (vedere sez. 5.2 e sez. 4.8).

Effetti epatici - Come con altri FANS, l'aumento borderline di uno o più test di funzionalità epatica può verificarsi nel 15% dei pazienti. Queste anomalie di laboratorio possono progredire, restare invariate o essere transitorie con il proseguire della terapia. Elevazioni significative di alanina aminotrasferasi (ALT) o aspartato aminotrasferasi (AST) (circa dalle 2 alle 3 o più volte il limite superiore della norma) sono state riportate con i FANS come LODINE. In aggiunta sono stati riportati rari casi di reazioni gravi epatiche, compreso l'ittero, epatite fatale fulminante e insufficienza epatica (compresa quella fatale). Un paziente con segni e/o sintomi che suggeriscono disfunzione epatica, o in presenza di valori anomali dei test di funzionalità epatica, dovrebbe essere valutato per evidenziare possibili sviluppi di una reazione epatica più grave durante la terapia con LODINE. Se l'alterazione del test epatico persiste o peggiora, se si sviluppano segni o sintomi di danno epatico o si presentano manifestazioni sistemiche (per es. eosinofilia, rash, ecc.) LODINE deve essere sospeso.

La compromissione della funzione epatica o renale dovuta ad altre cause può alterare il metabolismo dei farmaci. I pazienti con queste condizioni e i pazienti sottoposti a terapie a lungo termine, specialmente gli anziani, dovrebbero essere controllati per i potenziali effetti collaterali e la posologia deve essere adattata secondo le necessità.

Effetti ematologici - Nei pazienti in terapia con LODINE viene talvolta osservata anemia. Ciò può essere dovuto a ritenzione di liquidi, perdite ematiche gastrointestinali o ad un effetto, non ancora definito chiaramente, sull'eritropoiesi. I pazienti in trattamento a lungo termine con FANS, compreso LODINE, dovrebbero effettuare controlli dell'emoglobina o dell'ematocrito se sviluppano una sintomatologia anemica.

Difetti di coagulazione

In alcuni pazienti il LODINE può inibire l'aggregazione piastrinica e può prolungare il tempo di sanguinamento. A differenza dell'aspirina, questo effetto sulla funzione piastrinica è quantitativamente minore, di più breve durata, e reversibile. Pazienti che assumono LODINE e che possono essere influenzati negativamente da alterazioni nella funzione piastrinica, ad esempio pazienti con disordini nella coagulazione o pazienti che assumono anticoagulanti, devono essere tenuti attentamente sotto controllo.

Ritenzione di liquidi ed edema - La ritenzione di liquidi e l'edema sono stati osservati in alcuni pazienti che assumevano FANS come LODINE. Quindi LODINE deve essere usato con cautela in pazienti che presentano ritenzione di liquidi, ipertensione, o insufficienza cardiaca.

Test di laboratorio - Poiché, durante la terapia con i FANS, possono verificarsi gravi ulcerazioni del tratto gastrointestinale e sanguinamenti senza alcun sintomo di allarme, i medici devono seguire strettamente i pazienti sotto

trattamento prolungato alla ricerca di segni e sintomi di ulcerazioni e sanguinamenti e dovrebbero informarli dell'importanza di questo controllo (vedere Avvertenze).

Il trattamento con LODINE è associato ad una lieve riduzione dei livelli sierici di acido urico. Nel corso di studi clinici, una percentuale significativamente maggiore di pazienti che assumevano etodolac ha mostrato livelli ridotti di acido urico rispetto ai pazienti che assumevano placebo.

L'uso di LODINE, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di LODINE dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Uso in pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia di LODINE nei pazienti pediatrici non è stata stabilita e pertanto l'uso non è consigliato.

Uso in pazienti anziani

Deve essere usata cautela nel trattamento dei pazienti anziani.

Avvertenze

Medicinale contenente lattosio quindi non è adatto per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

L'uso di LODINE deve essere evitato in concomitanza di FANS inibitori selettivi della COX-2.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile che occorre per controllare i sintomi.

Anziani:

i pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali (vedi paragrafo 4.2).

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedi sezione 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestinali (vedi sotto e sezione

4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Si deve procedere con cautela in pazienti che assumono contemporaneamente farmaci che possono aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del re-uptake della serotonina o agenti anti-aggreganti come l'aspirina (vedi sezione 4.5 "Interazioni").

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono LODINE il trattamento deve essere sospeso.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedi sezione 4.8-Effetti indesiderati).

Occorre cautela nei pazienti con una storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché, in associazione alla terapia con FANS sono state riportate ritenzione idrica ed edema.

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrosi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedi 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere a più alto rischio: l'insorgenza delle reazioni si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. LODINE deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

Un adeguato monitoraggio ed opportune istruzioni sono necessarie nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi ed edema.

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici cardiovascolari, infarto del miocardio e ictus, che possono avere esito fatale.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con etodolac soltanto dopo attenta valutazione. Analoghe considerazioni devono essere effettuate prima di iniziare un trattamento di lunga durata in pazienti con fattori di rischio per malattia cardiovascolare (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo).

Pazienti con malattie cardiovascolari accertate sono infatti a rischio maggiore. Per minimizzare il rischio potenziale che si verifichi un evento avverso di tipo cardiovascolare è opportuno trattare i pazienti con etodolac con la dose efficace più bassa e per il minor tempo possibile. Anche in assenza di precedenti sintomi cardiovascolari, medici e pazienti devono

essere attenti alla possibilità che si verifichino tali eventi. È importante informare i pazienti sui segni e/o sintomi di una grave tossicità cardiovascolare e sulle azioni da intraprendere nel caso essa si verifichi (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Effetti gastrointestinali

LODINE deve essere prescritto con estrema cautela in pazienti con un'anamnesi di ulcera o emorragia gastrointestinale. Studi con altri FANS hanno mostrato che pazienti con precedente storia di ulcera peptica e/o sanguinamento gastrointestinale, e che usano i FANS, come LODINE, hanno un rischio 10 volte maggiore di sviluppare sanguinamento gastrointestinale rispetto ai pazienti con nessuno di questi fattori di rischio.

Studi farmacoepidemiologici hanno identificato, oltre alla presenza in anamnesi di ulcera, diverse altre terapie concomitanti o condizioni di comorbidità per i FANS, come LODINE, che possono aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale. Queste condizioni possono includere il trattamento con i corticosteroidi orali, il trattamento con gli anticoagulanti, una terapia di lunga durata con i FANS, il fumo, l'alcolismo, l'età avanzata e un cattivo stato di salute complessivo (vedere sezione 4.5 "Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione").

Nei pazienti trattati con i FANS possono presentarsi in qualsiasi momento, con o senza alcun sintomo premonitore, gravi effetti di tossicità a livello gastrointestinale come sanguinamento, ulcerazione e perforazione dello stomaco, del piccolo intestino, o del grande intestino. Disturbi minori dell'apparato gastrointestinale superiore, come la dispepsia, sono molto comuni, e si presentano di solito precocemente durante la terapia. I medici devono tenere presente la possibilità di ulcerazioni e sanguinamenti nei pazienti trattati con i FANS come LODINE, anche in assenza di sintomi precedenti a carico del tratto gastrointestinale.

Il medico deve informare il paziente circa i segni e i sintomi di grave tossicità a livello gastrointestinale e circa le misure da adottare nel caso questi si presentassero.

E' stato dimostrato che ulcere del tratto gastrointestinale superiore, emorragie abbondanti o perforazioni causate dai FANS, sono state riscontrate in circa il 2% dei pazienti trattati da 3 a 6 mesi e in circa il 2-4% dei pazienti trattati per 1 anno. La possibilità di sviluppare un evento gastrointestinale grave può aumentare nel tempo durante il corso della terapia. Comunque anche la terapia a breve termine non è senza rischio. I fattori di rischio conosciuti per essere associati al disturbo di ulcera peptica includono l'alcolismo, il fumo e l'età avanzata. E' più probabile che pazienti anziani o debilitati abbiano complicazioni dovute ad ulcerazioni o sanguinamenti rispetto ad altri individui, e la maggior parte dei report spontanei per i FANS di eventi gastrointestinali fatali si riferiscono a questa popolazione.

Al fine di minimizzare il rischio potenziale di eventi gastrointestinali, si dovrebbe usare la dose minima efficace e per il più breve tempo possibile.

In volontari sani LODINE ha mostrato un potenziale minore nel provocare

microsanguinamenti gastrointestinali rispetto ad altri FANS comunemente usati. Tuttavia, in pazienti con una storia di disturbi del tratto gastrointestinale superiore inclusa l'ulcera peptica il farmaco va usato con cautela, sotto stretto controllo medico, e soltanto se il rapporto rischio-beneficio ne giustifica la scelta.

Reazioni anafilattoidi

Reazioni anafilattoidi potrebbero verificarsi in pazienti senza una precedente esposizione conosciuta ai FANS, come LODINE. LODINE non deve essere dato a pazienti con la triade dell'aspirina. Questo complesso di sintomi si verifica tipicamente in pazienti asmatici che soffrono di rinite con o senza polipi nasali, o che presentano broncospasmi gravi, potenzialmente fatali, dopo aver preso l'aspirina o altri FANS. Sono stati riportati decessi in questa popolazione di pazienti. Come per altri FANS, LODINE deve essere usato con cautela in pazienti con asma pre-esistente.

Disfunzioni renali avanzate

Nei pazienti con disfunzioni renali avanzate, il trattamento con FANS come LODINE non è raccomandato. Se la terapia con i FANS, deve comunque essere iniziata, è consigliabile uno stretto monitoraggio delle funzioni renali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Antiacidi - La somministrazione concomitante di antiacidi apparentemente non influenza il grado di assorbimento di LODINE. Tuttavia, gli antiacidi possono diminuire del 15-20% la concentrazione massima raggiunta ma non hanno un effetto tangibile sul tempo di raggiungimento del picco.

Aspirina - Come con altri FANS, la somministrazione concomitante di etodolac e acido acetilsalicilico non è in genere consigliata a causa del rischio potenziale di aumentare gli effetti secondari.

Quando i FANS sono somministrati con l'acido acetilsalicilico, viene ridotto il suo legame con le proteine anche se la clearance dei metabolici liberi non è alterata.

Il significato clinico di questa interazione non è noto.

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4)

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedi sezione 4.4)

Anticoagulanti - I FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedi sezione 4.4.) - Gli effetti del Warfarin e dei FANS come LODINE sul sanguinamento gastrointestinale sono sinergici. La somministrazione concomitante di questi due farmaci presenta un più alto rischio di sanguinamento gastrointestinale rispetto a quello di utilizzatori di uno solo di uno dei due farmaci.

E' pertanto consigliato un attento monitoraggio di questi pazienti.

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II -

I FANS, incluso l'etodolac, possono ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE Inibitori e dei diuretici con possibilità di mancato controllo della pressione arteriosa. Nei pazienti anziani, nei pazienti disidratati, inclusi quelli in terapia diuretica, ed in pazienti con funzione renale ridotta o compromessa, la somministrazione concomitante di FANS con ACE Inibitori, con antagonisti dell'angiotensina II o con agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi, può determinare un deterioramento della funzione renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta. Questi effetti sono generalmente reversibili. I pazienti, durante la terapia concomitante, devono essere tenuti sotto osservazione per eventuali segni di insufficienza o danno renale.

Questi effetti devono anche essere presi in considerazione in pazienti che assumono LODINE in concomitanza con antagonisti dell'angiotensina II. Quindi tali combinazioni devono essere somministrate con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

La somministrazione simultanea di FANS come LODINE e di diuretici senza effetti sul potassio può comportare un aumento dei livelli di potassio nel plasma.

Iperpotassiemia -L'etodolac, come tutti i FANS, se assunto insieme a diuretici risparmiatori di potassio può comportare un aumento del livello di potassio nel plasma.

Metotressato e Ticlopidina - Etodolac può aumentare i livelli di metotressato e ticlopidina causando tossicità, per cui se ne sconsiglia l'associazione.

L'etodolac, come tutti i FANS, non deve essere somministrato prima o in concomitanza con alte dosi di metotressato, come ad esempio quelle usate nel trattamento dell'osteosarcoma. In generale, si dovrebbe usare cautela quando FANS, come LODINE, sono somministrati insieme a metotressato.

Ciclosporina - L'etodolac, come altri FANS, a causa degli effetti sulle prostaglandine renali può causare alterazioni nell'eliminazione di ciclosporina portando all'innalzamento dei livelli sierici di ciclosporina all'aumento della tossicità. La nefrotossicità associata alla ciclosporina può essere aumentata. I pazienti che assumono ciclosporina e a cui viene prescritto LODINE, o qualsiasi altro FANS, e in particolare quei pazienti con una funzione renale alterata, devono essere tenuti sotto osservazione per lo sviluppo di tossicità specifiche di questi farmaci.

Litio - FANS, come l'etodolac, possono causare un aumento dei livelli plasmatici di litio e una riduzione nella clearance renale del litio. Quando somministrati concomitantemente, i pazienti devono essere monitorati per i segni di tossicità del litio. E' consigliato un attento monitoraggio dei livelli del litio nel caso sia richiesto un aggiustamento del dosaggio.

Glicosidi cardiaci - LODINE, come altri FANS, a causa degli effetti sulle prostaglandine renali può causare alterazioni nell'eliminazione dei glicosidi cardiaci come la digitale e la digossina, portando all'innalzamento dei livelli sierici dei glicosidi e all'aumento della loro tossicità. Bisogna avere cautela con i pazienti trattati con i glicosidi cardiaci.

Fenitoina - I FANS possono aumentare la fenitoina libera farmacologicamente attiva. La somministrazione concomitante di etodolac e fenitoina non modifica la farmacocinetica di nessuno dei due farmaci. Pertanto, è possibile somministrare etodolac ai pazienti che ricevono la fenitoina. E' consigliato un attento monitoraggio dei livelli di fenitoina nell'eventualità fosse necessario un aggiustamento del dosaggio.

Legame proteico - A causa dell'elevato legame proteico di LODINE, i pazienti in terapia concomitante con anticoagulanti, sulfonamidi, antimicotici (difetilidantoina), vanno attentamente controllati. Il fenilbutazone provoca un aumento (di circa l'80%) della frazione libera di etodolac. Anche se non sono stati fatti studi *in vivo* per verificare eventuali modificazioni nella clearance di etodolac provocate dalla concomitante somministrazione di fenilbutazone, si raccomanda di non somministrare insieme i due farmaci.

Interazioni nei test di laboratorio

Per la presenza di metaboliti fenolici di etodolac, l'urina di pazienti che assumono LODINE può dare una reazione falso-positiva per la ricerca della bilirubina urinaria (urobilina).

La metodologia diagnostica che utilizza stick ad immersione per la ricerca di corpi chetonici nelle urine ha dato risultati falsamente-positivi in alcuni pazienti trattati con LODINE. In genere, questo fenomeno non è stato associato con altri eventi clinicamente significativi. Non è stata osservata alcuna correlazione con la dose.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. E' stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrione-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi di prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, Lodine non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se Lodine è usato in una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ad effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

Conseguentemente Lodine è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

In studi teratologici, sono stati osservati nei ratti casi isolati di alterazioni dello sviluppo degli arti comprendenti polidattilia, oligodattilia, sindattilia e falangi non ossificate e nei conigli oligodattilia e sinostosi del metatarso. Questi effetti sono stati osservati a dosaggi (2-14 mg/Kg/giorno) vicini alle dosi cliniche usate nell'uomo. Comunque, la frequenza di questi effetti e la loro distribuzione nei vari gruppi di dosaggio, nel corso di studi preliminari o ripetuti, non ha stabilito una chiara relazione tra il farmaco o la dose e la risposta.

Non ci sono studi adeguati o ben controllati su donne in stato di gravidanza. I FANS come LODINE devono essere usati durante la gravidanza soltanto se il beneficio potenziale per la paziente giustifica il rischio potenziale per il feto. A causa dei ben noti effetti dei FANS sul parto e sul sistema cardiovascolare del feto umano con riferimento alla chiusura del dotto arterioso, l'uso durante la fase tardiva della gestazione deve essere evitato.

In studi condotti su ratti con etodolac durante il periodo della gravidanza, come con altri farmaci di cui è nota l'azione inibitrice sulla sintesi delle prostaglandine, si è verificato un aumento di distocia e di parto ritardato e una diminuzione della sopravvivenza dei ratti neonati. Non si conoscono gli effetti di LODINE sul travaglio e il parto nelle donne gravide.

Allattamento - Quantità in tracce di alcuni FANS sono state riportate nel latte umano. A causa del potenziale per le reazioni avverse serie provocate dai FANS come LODINE nei lattanti allattati al seno, deve essere presa la decisione o di sospendere l'allattamento al seno oppure di sospendere il farmaco, prendendo in considerazione l'importanza del farmaco per la madre.

In studi condotti su ratti con etodolac durante il periodo dell'allattamento, il peso corporeo diminuiva nel gruppo trattato con alte dosi, anche se il consumo di cibo non era alterato.

Fertilità

A causa del meccanismo di azione, l'uso dei FANS può ritardare o impedire la rottura dei follicoli ovarici, che in alcune donne è associata a infertilità reversibile. In donne con problemi di fertilità o sottoposte a indagini sulla fertilità occorre prendere in considerazione la sospensione dei FANS, incluso etodolac.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Data la possibilità di insorgenza di effetti che possono interferire con la vigilanza e la capacità di attenzione, l'assunzione di LODINE richiede particolare cautela nella guida e nell'utilizzo di mezzi meccanici in genere.

4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici e dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (specialmente ad alti dosaggi e per trattamenti di lunga durata) può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (p.es. infarto del miocardio o ictus) (vedere sezione 4.4)

APPARATO GASTROINTESTINALE: gli eventi avversi più comunemente osservati sono di natura gastrointestinale. Possono verificarsi ulcere peptiche, perforazione o emorragia gastrointestinale, a volte fatale, in particolare negli anziani (vedi sezione 4.4).

Dopo somministrazione di LODINE sono stati riportati: nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatiti ulcerative, esacerbazione di colite e morbo di Chron (vedi sezione 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'impiego).

Meno frequentemente sono state osservate gastriti.

SISTEMA CARDIOVASCOLARE: in associazione al trattamento con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

CUTE: reazioni bollose includenti Sindrome di Stevens-Johnson e Necrosi Tossica Epidermica (molto raramente).

Gli eventi sono elencati per organi ed apparati e sono suddivisi in ordine di frequenza decrescente secondo le seguenti definizioni:

- molto comuni = effetti che si verificano con una frequenza $\geq 1/10$.
- comuni = effetti che si verificano con una frequenza $\geq 1/100$, <10 .
- non comuni = effetti che si verificano con una frequenza $\geq 1/1000$, $<1/100$.
- rari = effetti che si verificano con una frequenza $\geq 1/10.000$, $<1/1000$.
- molto rari = effetti che si verificano con una frequenza $<1/10.000$.
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati)

disponibili).

PATOLOGIE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO:

Non nota agranulocitosi, anemia,
anemia aplastica, eosinofilia, aumento del
tempo di sanguinamento, neutropenia,
trombocitopenia, porpora
Molto rari anemia emolitica,
leucopenia

DISTURBI DEL SISTEMA IMMUNITARIO:

Non nota reazioni di ipersensibilità,
rash da farmaco con eosinofilia e
sintomatologia sistemica (sindrome DRESS)
Molto rari reazioni anafilattiche/anafilattoidi

DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE:

Non nota anoressia, perdita del gusto

PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCELETRICO:

Comuni artralgia
Non nota dolore muscolare

DISTURBI PSICHIATRICI:

Non nota ansia, allucinazioni, confusione, depressione,
irritabilità

PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO:

Comuni sensazione di instabilità, cefalea, sonnolenza
Non nota insonnia, malessere, parestesia, tremori,
vertigini, accidente cerebrovascolare.

PATOLOGIE DELL'OCCHIO:

Non nota visione offuscata, disturbi visivi

PATOLOGIE DELL'ORECCHIO E DEL LABIRINTO:

Non nota disturbi uditivi

PATOLOGIE CARDIACHE:

Non nota ipertensione, palpitazioni, infarto del
miocardio.

PATOLOGIE VASCOLARI:

Non nota epistassi

PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE:

Non nota asma, broncospasma, malattia polmonare
interstiziale

Molto rari infiltrazione polmonare con eosinofilia

PATOLOGIE GASTROINTESTINALI:

Molto comuni dispepsia
Comuni nausea, dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, bruciore di stomaco, vomito, distensione addominale, dolore epigastrico, feci anomale
Rari melena
Molto rari esofagite
Non nota gastrite, sanguinamento gastrointestinale, malessere gastrointestinale, ulcere gastrointestinali, perforazione gastrointestinale, ematemesi, sensazione di bruciore, sangue nelle feci, gastralgia, enterocolite, disturbi nella zona addominale superiore, colite acuta

PATOLOGIE EPATOBILIARI:

Comuni enzimi epatici elevati (compreso fosfatasi alcalina, ALT, AST, bilirubina)
Non nota epatite, ittero, insufficienza epatica (compresa quella fatale), epatite fatale fulminante

PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO:

Comuni rash
Non comuni prurito, orticaria
Non nota rash da farmaco con eosinofilia e sintomatologia sistemica (sindrome DRESS), alopecia, angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, fotosensibilità, sindrome di Stevens Johnson, stomatite, ecchimosi, vasculite leucocitoclastica, necrosi epidermica tossica, pustolosi esantematosa generalizzata acuta.

PATOLOGIE RENALI E URINARIE:

Non nota insufficienza renale, inclusa quella acuta, disuria, pollachiuria, edema, aumento della creatinina serica, disfunzione renale, sindrome nefrotica, glomerulonefrite, glomerulonefrite membranosa.

PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI

SOMMINISTRAZIONE:

Comuni
Non nota

affaticamento
bocca secca, astenia

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

In genere, i sintomi causati da sovradosaggio acuto con i FANS sono limitati a letargia, sonnolenza, nausea, vomito e dolore epigastrico e sono in genere reversibili con la terapia generale di supporto. Può verificarsi sanguinamento gastrointestinale. Raramente, possono presentarsi ipertensione/ipotensione, insufficienza renale acuta, depressione respiratoria e coma. Reazioni di tipo anafilattico sono state riportate dopo ingestione di FANS a dosi terapeutiche e, pertanto, possono verificarsi a seguito di sovradosaggio. A seguito di sovradosaggio di FANS i pazienti dovrebbero essere sottoposti a terapia sintomatica e di supporto. Non esistono antidoti specifici. Lo svuotamento intestinale può essere indicato in pazienti visitati entro le 4 ore dall'ingestione che presentano i sintomi di sovradosaggio oppure a seguito di sovradosaggio massiccio (da 5 a 10 volte la dose usuale). Ciò dovrebbe essere effettuato tramite il vomito e/o carbone attivo (da 60 a 100 g negli adulti, da 1 a 2 g/Kg nei bambini) con un catartico osmotico. La diuresi forzata, l'alcalinizzazione delle urine, l'emodialisi o emoperfusione probabilmente non sarebbero utili a causa dell'alto legame proteico di etodolac.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaco antinfiammatorio ed antireumatico, non steroideo

Codice ATC: M01AB08

Etodolac (LODINE) è un acido piranocarbossilico, definito chimicamente come (\pm) acido 1,8-dietil-1,3,4,9-tetraidropirano-[3,4-b]indol-1-acetico. LODINE è una miscela racemica di R ed S-etodolac e si distingue chimicamente dagli altri farmaci antinfiammatori non steroidei in quanto contiene un nucleo tetraidropiranoindolico.

Ha un pK_a di 4,65 e un coefficiente di partizione n-ottanolo/acqua di 11,4 a pH 7,4. Etodolac è un composto bianco, cristallino, insolubile in acqua e solubile negli alcoli, cloroformio, dimetilsolfossido e nel glicole polietilenico acquoso.

La sua formula di struttura è:

Formula chimica: $C_{17}H_{21}NO_3$
Peso molecolare: 287,37
Punto di fusione: 145-148 °C

LODINE è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) con proprietà analgesiche ed antipiretiche. Le proprietà antinfiammatorie, antipiretiche ed analgesiche dell'etodolac sono state dimostrate con i classici sistemi di test su animali ed *in vitro*.

Sebbene l'esatto meccanismo d'azione dei FANS non sia completamente chiarito, si ritiene che essi inibiscano la produzione delle prostaglandine bloccando l'attività della cicloossigenasi, un enzima che converte l'acido arachidonico in prostaglandine. Due forme di cicloossigenasi sono state identificate. Cicloossigenasi-1 (COX-1) appare essere la forma essenziale responsabile delle prostaglandine di protezione rilasciate nel tratto gastrointestinale e nei reni. Cicloossigenasi-2 (COX-2) è inducibile e responsabile della sintesi delle prostaglandine in caso di ferite tissutali.

In vitro, etodolac ha mostrato di inibire la COX-2 ricombinante umana a concentrazioni 10 volte più basse della COX-1 ricombinante umana utilizzando preparazioni microsomiali da cellule Sf9 contenenti l'enzima COX clonato. Il significato clinico di questi risultati non è stato stabilito.

LODINE è costituito da una miscela racemica di R- e S-etodolac. Come con altri FANS è stato dimostrato negli animali che l'enantiomero S è biologicamente attivo, mentre l'enantiomero R non lo è. Tutti e due gli enantiomeri sono stabili e non c'è conversione *in vivo* dalla forma R alla forma S.

In una varietà di modelli analgesici negli animali, è stato visto che l'etodolac esercita i suoi effetti analgesici attraverso un meccanismo periferico non-narcotico, piuttosto che attraverso un meccanismo centrale narcotico. Diversi studi animali predittivi hanno indicato che l'etodolac non dovrebbe indurre farmacodipendenza nell'uomo.

Etodolac è stato studiato nel corso di studi clinici multicentrici in doppio cieco, randomizzati, per gruppi paralleli, nel trattamento dell'artrite reumatoide e osteoartrosi.

I risultati di questi studi hanno mostrato che l'etodolac è paragonabile al naprossene, piroxicam e diclofenac. I parametri chiave dell'efficacia migliorarono in modo significativo ($p \leq 0,05$) in tutti i gruppi di trattamento senza alcuna differenza significativa fra le terapie.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Etodolac è ben assorbito dopo somministrazione orale. La disponibilità sistemica di etodolac è dell'80% o maggiore e il farmaco non è sottoposto a un significativo metabolismo nel primo passaggio. La biodisponibilità è proporzionale al dosaggio così come dimostrato dall'AUC (area sotto la

curva della concentrazione plasmatica/tempo) per dosi fino a 600 mg ogni 12 ore. Più del 99% di etodolac si lega alle proteine plasmatiche.

La frazione libera è meno dell'1% ed è indipendente dalla concentrazione totale di etodolac al di sopra del range di dose studiata. Somministrato oralmente l'etodolac mostra caratteristiche che sono ben descritte da un modello bicompartimentale con assorbimento di primo ordine.

Le concentrazioni plasmatiche massime variano approssimativamente da 14 ± 4 a 37 ± 9 $\mu\text{g/ml}$ dopo 200-600 mg in dosi singole e vengono raggiunte in 80 ± 30 minuti (t_{max}). La clearance plasmatica media di etodolac è $47 (\pm 16)$ ml/h/kg e l'emivita di distribuzione è $7,3 (\pm 4,0)$ ore.

Come per molti farmaci che sono metabolizzati a livello epatico e non dosati in base al peso corporeo, la variabilità intersoggetti dei livelli plasmatici dell'etodolac è sostanziale. In particolare una variabilità più elevata è attesa nei pazienti con problemi gastrointestinali (GI) e in quelli che assumono altri farmaci riguardanti il tratto GI, il legame proteico, o la funzione epatica o renale.

TABELLA ALLO STEADY-STATE DI ETODOLAC
Parametri Farmacocinetici
(n=267)

Parametri cinetici	Notazione Scientifica (unità)	Media \pm SD
Biodisponibilità	F (%)	≥ 80
Tempo del picco di concentrazione	t_{max} (h)	$1,7 \pm 1,3$
Dose orale clearance	CL/F (mL/h/Kg)	47 ± 16
Volume centrale compartimentale	V_c /F (mL/Kg)	132 ± 47
Volume di steady-state	V_{ss} /F (mL/Kg)	362 ± 129
Emivita di distribuzione	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$0,71 \pm 0,50$
Emivita terminale	$t_{1/2\beta}$ (h)	$7,3 \pm 4,0$

Etodolac è ampiamente metabolizzato nel fegato, e l'eliminazione renale di etodolac e dei suoi metaboliti rappresenta la via primaria di escrezione.

Circa il 72% della dose somministrata viene ritrovata nelle urine, come indicato di seguito, indicata come % della dose somministrata:

- etodolac, non modificato	1%
- etodolac glucuronide	13%
- metaboliti idrossilati (6-, 7- e 8-OH)	5%

- glucuronidi dei metaboliti idrossilati	20%
- metaboliti non identificati	33%

Il 16% della dose viene escreto nelle feci. Perciò, la circolazione enteroepatica, se presente, non è estesa.

Il grado di assorbimento di etodolac non viene alterato se LODINE viene somministrato dopo un pasto o con un antiacido. L'assunzione di cibo, comunque, riduce la concentrazione massima raggiunta all'incirca entro mezz'ora ed aumenta il tempo di concentrazione massima di 1,4-3,8 ore.

La somministrazione concomitante con un antiacido diminuisce di circa il 15-20% la concentrazione massima raggiunta, senza alcun effetto apprezzabile sul tempo di raggiungimento del picco di concentrazione.

In studi condotti su soggetti anziani, è stato rilevato che l'età non ha alcun effetto sull'emivita o il legame proteico e non si è riscontrato alcun effetto di accumulo di farmaco. La clearance dell'etodolac è risultata ridotta di circa il 15%.

Poiché la riduzione della clearance è bassa, in base alla farmacocinetica, non è necessaria, in linea generale, alcuna riduzione di dosaggio nell'anziano. Tuttavia, negli anziani può essere necessario l'aggiustamento del dosaggio, sulla base del peso corporeo; inoltre essi possono essere più sensibili agli effetti anti-prostaglandinici rispetto ai pazienti più giovani.

In studi riguardanti gli effetti dell'insufficienza renale da leggera a moderata non sono state osservate differenze significative nella distribuzione dell'etodolac totale e di quello libero. In pazienti sottoposti ad emodialisi vi è stata una clearance dell'etodolac totale apparentemente maggiore del 50%, dovuta ad una frazione libera maggiore del 50%. La clearance dell'etodolac libero non è stata alterata, indicando l'importanza del legame proteico nella distribuzione dell'etodolac. Tuttavia, etodolac non è dializzabile. Nessun aggiustamento di dosaggio di LODINE è generalmente richiesto in pazienti con danno renale da leggero a moderato; comunque, etodolac dovrebbe essere usato con cautela in tali pazienti poiché, come con altri FANS, esso può ulteriormente diminuire la funzione renale in alcuni pazienti con funzione renale ridotta.

Nei pazienti con cirrosi epatica compensata, la disposizione dell'etodolac totale e libero non viene alterata. Sebbene nessun aggiustamento di dosaggio è generalmente richiesto in questo tipo di pazienti, la clearance di etodolac dipende dalla funzione epatica e può essere ridotta in pazienti con grave insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Specie animale	DL ₅₀ mg/Kg	
	orale	per somministrazione endoperitoneale
Topo maschio	883	333
" femmina	1141	379
ratto maschio	78	116
" femmina	191	151
Cavia maschio	1000	437
" femmina	1012	412

Tossicità subacuta e cronica

In studi di tossicità subacuta e cronica della durata di 2-18 mesi in diverse specie animali (ratto, cane), Etodolac è stato generalmente ben tollerato con dosaggi fino a 10 mg/Kg nel ratto e 15 mg/Kg nel cane. Dosaggi superiori possono indurre lesioni gastrointestinali, aumento del tempo di protrombina, aumento del rapporto medio rene/peso corporeo e modeste variazioni di parametri ematochimici ed ematologici.

LODINE non induce effetti embriotossici o teratogeni in topi, ratti e conigli, mentre influenza la capacità riproduttiva dei ratti femmine ed aumenta il numero delle gestanti con gestazione prolungata e dei nati morti per nidiate nei ratti trattati con 9-15 mg/kg. LODINE non è mutageno e non dimostra effetti cancerogeni.

Carcinogenesi, mutagenesi e diminuzione della fertilità

Nessun effetto di carcinogenesi è stato osservato in topi e ratti che ricevevano dosi orali di 15 mg/Kg/giorno (45-89 mg/m² rispettivamente) o meno per periodi di 2 anni o 18 mesi, rispettivamente. Etodolac non si è dimostrato mutageno in test effettuati *in vitro* con *S.typhimurium* e cellule di linfoma del topo come pure in test *in vivo* su micronuclei del topo. Comunque, i dati derivanti dal test *in vitro* su linfociti periferici umani hanno mostrato un aumento (p=0,06) nel numero delle aperture (3,0-5,3% delle regioni non colorate nel cromatide senza dislocazione) fra le colture trattate con LODINE (da 50 a 200 µg/ml) paragonate ai controlli negativi (2,0%); nessun'altra differenza è stata notata fra i controlli e i gruppi trattati con il farmaco. Inoltre Etodolac non ha mostrato effetti di riduzione della fertilità in ratti maschi e femmine fino a dosaggi di 16 mg/Kg (94 mg/m²). Comunque, si è verificata una riduzione degli impianti delle uova fecondate nel gruppo trattato con 8 mg/Kg.

Effetti renali - Come per gli altri FANS, la somministrazione dell'etodolac nei ratti ha provocato una necrosi renale papillare e altre modificazioni renali midollari. L'iperplasia epiteliale renale pellica transizionale, un evento spontaneo che si verifica con frequenza variabile, è stata osservata con

aumentata frequenza nei ratti maschi trattati in modo cronico in uno studio di due anni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti usati nel nucleo: lattosio; sodio amido glicolato; cellulosa microcristallina; silice colloidale; povidone; magnesio stearato;

Eccipienti usati nella confettatura: Opadry Orange (ipromellosa, titanio diossido, macrogol, ossido di ferro nero, ossido di ferro rosso, polisorbato 80); Opadry Clear (ipromellosa, macrogol 400, macrogol 6000).

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di Validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura ambiente (8°- 30°).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 14 compresse rivestite da 300 mg in blister.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina

Su licenza: Wyeth-Ayerst Laboratories, U.S.A

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

025656048

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Giugno 2013

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

LODINE Cremgel

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 g di gel contengono

Principio attivo: etodolac 10 g

3. FORMA FARMACEUTICA

Gel al 10% di etodolac

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento locale di stati dolorosi e flogistici di natura reumatica delle articolazioni, dei muscoli tendini o legamenti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Applicare una opportuna quantità di Lodine Cremgel nella sede del dolore 3-4 volte al giorno, secondo la gravità del caso. Massaggiare leggermente fino a completo assorbimento.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'etodolac, acido acetilsalicilico ed altri farmaci infiammatori non steroidei.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'uso

Lodine Cremgel non deve essere applicato su piaghe, ferite aperte o zone eczematose, ma solo sulla pelle intatta.

Evitare il contatto con gli occhi o con le mucose.

L'applicazione di prodotti per uso topico, specie se protratta, può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione. In questi casi si dovrà interrompere il trattamento ed istruire una terapia opportuna. Uso esterno.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In base ai risultati della biodisponibilità è estremamente improbabile che il Lodine Cremgel interferisca con il legame di altri farmaci alle proteine plasmatiche. Tuttavia, si consiglia i medici di tenere sotto controllo quei pazienti che contemporaneamente al Lodine Cremgel assumono altri farmaci ad elevato legame proteico (dicumarolici, eparina, sulfonamidi, difenilidantoina) per eventuali aggiustamenti del dosaggio.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non è stata determinata la sicurezza del Lodine Cremgel durante la gravidanza e l'allattamento. Pertanto se ne sconsiglia l'uso in tali periodi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non è stato riportato nessun effetto di Lodine Cremgel sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Dagli studi clinici non sono emersi effetti collaterali a carico dell'epidermide. Tuttavia in considerazione del tipo di preparazione potrebbero verificarsi occasionalmente rush, prurito, arrossamento, bruciore della pelle, eruzioni cutanee.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti casi di iperdosaggio con Lodine Cremgel.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Lodine Cremgel è un farmaco antinfiammatorio non steroideo del gruppo degli acidi piranocarbossilici, dotato di attività analgesica ed antipiretica.

L'attività farmacologica dell'etodolac è connessa all'inibizione selettiva della

biosintesi delle prostaglandine nel sito dell'infiammazione. Somministrato per os a dosi equivalenti a quelle terapeutiche etodolac determina, nei ratti, un'inibizione delle prostaglandine gastriche PGE₂ scarsa e di breve durata. Questo meccanismo potrebbe anche spiegare il favorevole profilo di tollerabilità gastrointestinale di etodolac. Uno studio su ratti normali ha dimostrato che etodolac inibisce in misura inferiore le prostaglandine renali rispetto ad altri FANS. In un modello sperimentale di ratti con artrite indotta da adiuvante, etodolac ha determinato una riduzione dell'incidenza e della gravità delle lesioni ossee ed articolari e, parzialmente, una regressione delle lesioni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi di farmacocinetica condotti nell'uomo con Lodine Cremgel hanno evidenziato un lento accrescimento delle concentrazioni plasmatiche con un picco massimo di 45.8 √ 23.3 ng/ml raggiunto tra la 6a e la 10a ora. Gli studi dimostrano che la disponibilità sistemica del Lodine Cremgel è circa 200 volte inferiore a quella di una dose terapeutica somministrata per os.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Specie animale

DL₅₀ mg/kg per somministrazione

	orale	endoperitoneale
Topo maschio	883	333
femmina	1141	379
Ratto maschio	79	116
femmina	191	151
Cavia maschio	1000	437
femmina	1012	412

Tossicità subacuta e cronica

Studi di tossicità subacuta e cronica della durata di 2-18 mesi in diverse specie animali (ratto, cane) hanno dimostrato che il farmaco è generalmente ben tollerato con dosaggi fino a 10 mg/kg nel ratto e 15 mg/kg nel cane. Dosaggi superiori possono indurre lesioni gastrointestinali, aumento del tempo di protrombina, aumento del rapporto medio rene/peso

corporeo e modeste variazioni di alcuni parametri ematochimici ed ematologici.

Carcinogenesi, mutagenesi e diminuzione della fertilità

Nessun effetto di carcinogenesi è stato osservato in topi e ratti che ricevevano dosi orali di 15mg/kg/giorno (45-89 mg/m² rispettivamente) o meno per periodi di 2 anni o 18 mesi, rispettivamente. Etodolac non si è dimostrato mutageno in tests effettuati *in vitro* con *S. typhimurium* e cellule di linfoma del topo come pure in tests *in vivo* su micronuclei del topo. Comunque, i dati derivanti dal test *in vitro* su linfociti periferici umani hanno mostrato un aumento (p=0,06) nel numero delle aperture (3,0-5,3% delle regioni non colorate nel cromatide senza dislocazione) fra le colture trattate con Iodine (da 50 a 200 µg/m) paragonate ai controlli negativi (2,0%); nessun'altra differenza è stata notata fra i controlli e i gruppi trattati con il farmaco. Etodolac non ha mostrato effetti di riduzione della fertilità in ratti maschi e femmine fino a dosaggi di 16 mg/kg (94 mg/m²). Comunque, si è verificata una riduzione degli impianti delle uova fecondate nel gruppo trattato con 8 mg/kg. In studi di teratogenicità si sono verificati casi isolati di alterazioni nello sviluppo degli arti (polidattilia, sindattilia, oligodattilia e falangi non ossificate in ratti, e oligodattilia e sinostosi metatarsale nei conigli) con dosi di etodolac comprese tra 2 mg e 14 mg/Kg/die, dosi vicine a quelle utilizzate nell'uomo. Non è stata tuttavia stabilita nessuna chiara correlazione tra questi eventi e il farmaco e la sua posologia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Carbomer 941, sodio metabisolfito, polisorbato 80, metile p-idrossibenzoato, propile p-idrossibenzoato, trometamina, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare al riparo dal calore

6.5 Natura e capacità del contenitore

Tubo di alluminio flessibile da 50 g di gel

6.6 Istruzioni per l'uso

Vedere il paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

WYETH LEDERLE S.p.A - Via Nettunense n. 90 - APRILIA (LT).

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

025656063

9. DATA DI APPROVAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 18 giugno 1993

Rinnovo: 18 marzo 1998

- 10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**
18 giugno 1993

Agenzia Italiana del Farmaco