

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

**1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**  
ETOPLUS 400 mg / 8 mg / 20 mg Film Tablet

**2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM**

**Etkin madde:**

Etodolak	400 mg
Tiyokolşikosid	8 mg
Famotidin	20 mg

**Yardımcı madde(ler):**

Laktöz Monohidrat	230 mg
Sodyum Nişasta Glikolat	44 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

**3. FARMASÖTİK FORM**

Film kaplı tablet.

Beyaz ya da beyazımsı renkli, oblong, film kaplı tabletler.

**4. KLİNİK ÖZELLİKLER**

**4.1. Terapötik endikasyonlar**

ETOPLUS, gastrointestinal ülser veya gastroözofageal reflüsü kanıtlanan hastalarda aşağıda belirtilen durumlarda;

Osteoartrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem dışı romatizma, ağrılı kas spazmlarının semptomatik tedavisinde, travma sonrası ve postoperatif ağrıda endikedir.

**4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli**

**Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:**

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmedikçe;

Yetişkinlerde: Günde 2 defa 1 film tablet alınması önerilir.

**Uygulama şekli:**

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Film tabletler tok karnına alınmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

**Böbrek yetmezliği:**

ETOPLUS içeriğinde yer alan etodolak için hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda (kreatinin klerensi 37-88 mL/dak.) toplam ve serbest etodolak metabolizmasında anlamlı fark görülmemiştir. Hemodiyaliz uygulanan hastalarda, bağlanmamış fraksiyon % 50 daha fazla olduğundan, toplam etodolak klerensinde % 50 artış görülmüş, serbest etodolak klerensi değişmemiştir. Bu da etodolak metabolizmasında proteine bağlanmanın önemini gösterir. Etodolak diyalizle vücuttan uzaklaştırılmaz. Tiyokolşikosidin ise böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

ETOPLUS birikimini önlemek için orta ve ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 10 ml/dak) olan bireylerde doz aralıklarının uzatılması ya da daha düşük doz uygulanması gerekebilir.

**Karaciğer yetmezliği:**

ETOPLUS içerisinde yer alan etodolak için kompanse karaciğer sirozu bulunan hastalarda toplam ve serbest etodolak metabolizması değişmemiştir. Bu hasta grubunda genelde doz ayarlaması gerekli olmamakla beraber, etodolak klerensi karaciğer fonksiyonuna bağımlıdır ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz azaltılabilir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarı gerekmemektedir.

Yaşlı hastalarda advers reaksiyonların görülme riski yüksektir.

En düşük etkin dozu, semptomları kontrol için gereken en kısa sürede kullanarak istenmeyen etkiler en aza indirilebilir. NSAİİ tedavisi sırasında gastrointestinal kanama riski açısından hastalar yakından izlenmelidir.

Renal ve hepatik fonksiyonların yaşla birlikte azalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

ETOPLUS, etodolak, tiyokolşikosid ve/veya famotidin içeren bileşiklere ve ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

ETOPLUS, olası çapraz ilaç reaksiyonlarından dolayı aspirin, ya da diğer nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar ile tedavi sırasında alerjik reaksiyonlar gelişen hastalarda ya da akut astım, rinit, ürtiker geçmişi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Etodolak, daha önceki NSAİİ ilaçlarla tedavi ile ilgili gastrointestinal kanama veya perforasyon geçmişi bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

ETOPLUS, ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda, by-pass ve kalp ameliyatından hemen önce veya sonra kullanılmamalıdır.

Etodolak, aktif peptik ülseri olanlarda (diğer non steroidal anti inflamatuvar ilaçların sebep olduğu gastrointestinal hemoraji de dahil) kontrendikedir.

ETOPLUS, gevşek paralizi ve adale hipotonisinde kullanılmamalıdır.

ETOPLUS'ın gebelik ve laktasyonda kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

ETOPLUS, diğer H<sub>2</sub> reseptör antagonisti ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

**4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri**

Uyarılar:

*Kardiyovasküler trombotik etkiler:*

Birçok COX-2 selektif ve nonselektif non-steroidal antiinflatuvar (NSAİ) ilaçlar ile 3 yıla varan süreler ile yapılan klinik çalışmalarda fatal olabilen ciddi kardiyovasküler

trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve felç riskinin yüksek olduğu görülmüştür. COX-2 selektif olan ve olmayan tüm NSAİ ilaçlarda benzer bir risk bulunabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu bilinen ya da kardiyovasküler hastalık bakımından risk faktörü bulunan hastalarda, risk daha yüksek olabilir. NSAİ ilaç tedavisi uygulanan hastalarda, potansiyel bir advers kardiyovasküler etki riskini minimuma indirmek için etkili en düşük doz, mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Daha önce kardiyovasküler semptomlar görülmediyse bile, hastalar ve doktorlar bu tür olayların meydana gelmesi konusunda dikkatli olmalıdır. Hastalara ciddi kardiyovasküler olayların belirti ve/veya semptomları ve meydana gelmesi durumunda ne yapmaları gerektiği konularında bilgi verilmelidir.

NSAİ ilaçların kullanımıyla artan ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar meydana gelme riskini, eşzamanlı kullanılan aspirinin azalttığı konusunda tutarlı kanıtlar yoktur. Aspirin ile bir NSAİ ilacın eşzamanlı kullanılması ciddi gastrointestinal etki riskini artırır (Bkz. Gastrointestinal etkiler).

Koroner arter by-pass ameliyatından sonraki ilk 10-14 gün içinde ağrı tedavisi için COX-2 selektif NSAİ ilaçların kullanıldığı iki büyük, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve felç insidansının arttığı görülmüştür (Bkz. Kontrendikasyonlar).

#### *Hipertansiyon:*

Diğer NSAİ ilaçlar gibi ETOPLUS içeriğindeki etodolaktan dolayı, hipertansiyon oluşmasına ya da önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesine yol açabilir ve bu durum kardiyovasküler olay insidansının artmasına sebep olabilir. Tiyazid ya da kıvrım diüretiği kullanan hastalar NSAİ ilaçlar aldığı zaman, bu ilaçlara cevaplar bozulabilir. Etodolak dahil, tüm NSAİ ilaçlar hipertansiyonlu hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Kan basıncı, NSAİ ilaç tedavisinin başlangıcında ve tedavi boyunca yakından izlenmelidir.

#### *Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:*

NSAİ ilaç kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem görülmüştür. Etodolak sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

#### *Gastrointestinal etkiler – Ülserasyon, kanama ve perforasyon riski:*

Etodolak gibi non-steroidal antiinflatuar (NSAİ) ilaçlarla tedavi olan hastalarda, tedavinin herhangi bir döneminde ve herhangi bir uyarıcı semptom görülmeksizin; mide, ince barsak veya kalın barsakta enflamasyon, kanama, ülserasyon ya da perforasyon şeklinde, ölümle sonuçlanabilecek ciddi gastrointestinal advers etkilere sebep olabilir. NSAİ ilaç kullanımı ile ciddi üst gastrointestinal şikayetleri olan beş hastadan sadece biri semptomatiktir. NSAİ ilaç kullanımı ile ilişkili ciddi üst gastrointestinal sistem ülserleri, büyük kanamalar ya da perforasyonların 3-6 ay tedavi gören hastalarda yaklaşık % 1, bir yıl tedavi görenlerde ise % 2-4 oranında olduğu gösterilmiştir. Bu eğilimler kullanım süresinin uzaması ile devam eder ve tedavi kürü sırasında, ciddi gastrointestinal advers etki oluşma ihtimali artar. Bununla beraber, kısa süreli tedavide bile risk vardır.

Etodolak gibi NSAİ ilaçlar ülser hastalığı ya da gastrointestinal kanama hikayesi bulunan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanama hikayesi bulunan ve NSAİ ilaçlar kullanan hastalarda gastrointestinal kanama oluşma riski, bu risk faktörlerinden hiçbiri bulunmayan hastalara oranla 10 kattan fazladır. NSAİ ilaçların uygulandığı hastalarda; eşzamanlı oral kortikosteroid ya da antikoagülan kullanımı, NSAİ ilaç tedavisinin uzun süreli olması, sigara alışkanlığı, alkol kullanma, ileri yaşta olma ve genel sağlık durumunun kötü olması, gastrointestinal kanama riskini artıran

diğer faktörlerdir. Spontan fatal gastrointestinal olayların büyük bir bölümü, yaşlı ya da genel sağlık durumu bozuk hastalarda görülmektedir; bu nedenle bu popülasyonun tedavisinde özellikle dikkatli olmak gerekir.

Etodolak gibi NSAİ ilaç tedavisi uygulanan hastalarda gastrointestinal advers etki potansiyeli riskini minimuma indirmek için, etkili en düşük doz, mümkün olan en kısa süreyle uygulanmalıdır. NSAİ ilaç tedavisi sırasında hastalar ve doktorlar gastrointestinal ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları için dikkatli olmalı ve ciddi gastrointestinal advers etki şüphesi varsa, hemen ilave değerlendirme ve tedaviye başlanmalıdır. Bu, ciddi bir gastrointestinal advers etki ortadan kalkıncaya kadar, NSAİ ilaç tedavisinin durdurulmasını içermelidir. Yüksek riskli hastalar için NSAİ ilaçları içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

#### *Renal etkiler:*

NSAİ ilaçların uzun süreli kullanımı, renal papiller nekroz ya da diğer renal patolojilere yol açmaktadır. Renal prostaglandinlerin, böbreğin perfüzyonunu sağlamada kompensatuar rol oynadıkları hastalarda da renal toksisite gözlenir. Bu hastalara NSAİ bir ilacın uygulanması, prostaglandin üretiminde ve renal kan akımında belirgin renal dekompanseasyona yol açacak derecede doza bağlı azalmaya neden olabilir. Bu tür bir risk altındaki hastalar; böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar, diüretik ve ADE inhibitörü kullananlar ve yaşlı hastalardır. NSAİ ilaç tedavisinin sonlandırılması ile genelde tedavi öncesi duruma geri dönülür.

#### *İlerlemiş böbrek hastalığı:*

Kontrollü klinik çalışmalarda, Etodolak'ın ilerlemiş böbrek hastalığı bulunan hastalarda kullanımı konusunda hiçbir bilgi yoktur. Bu sebeple, ilerlemiş böbrek hastalığı bulunan hastalarda etodolak ile tedavi önerilmez. Eğer etodolak tedavisine başlanması gerekiyorsa, hastanın böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi önerilir.

#### *Anafilaktoid reaksiyonlar:*

Diğer NSAİ ilaçlarla olduğu gibi daha önce etodolak kullanmamış hastalarda da anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir. Etodolak; aspirin triadı (aspirin veya diğer NSAİ ilaçlarla astım, ürtiker ya da benzeri şekilde alerjik reaksiyonlar) görülmüş hastalara verilmemelidir.

Daha ziyade bronşiyal astma, vazomotor rinit ve burun polipozisi bulunan hastalarda aspirin veya diğer NSAİ ilaçların alınması ile ciddi, fatal olabilecek bronkospazm ortaya çıkabilir. Bu gibi hastalarda fatal reaksiyonlar bildirilmiştir (Bkz. Kontrendikasyonlar ve Önlemler – Önceden mevcut astım). Böyle vakalarda acil yardım yapılmalıdır.

#### *Deri reaksiyonları:*

Etodolak da dahil olmak üzere tüm NSAİ ilaçlar eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi fatal olabilen ciddi deri advers olaylarına neden olabilir. Bu ciddi olaylar hiçbir belirti vermeden meydana gelebilir. Hastalara ciddi deri reaksiyonlarının belirti ve semptomları bildirilmeli ve deri döküntüsü ya da aşırı duyarlılığın herhangi başka bir belirtisinde ilacın durdurulması gerektiği söylenmelidir.

### Önlemler:

#### *Genel:*

Etodolak, kortikosteroid yerine ya da kortikosteroid tedavisinin yetersizliğinde kullanılmaz. Kortikosteroidlerin aniden durdurulması hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi uygulanmakta olan hastalarda, kortikosteroid tedavisinin durdurulmasına karar verilmişse, tedavinin idameli olarak azaltılması gerekir.

Etodolak'ın (ateş ve) enflamasyon azaltılmasındaki farmakolojik aktivitesi, bu diyagnostik belirtilerin varsayılan non-infeksiyöz, ağrılı durumların komplikasyonlarının izlenmesindeki faydasını azaltabilir.

#### *Hepatik etkiler:*

NSAİ ilaç kullanan hastaların % 15'e yakın bir bölümünde bir veya daha fazla karaciğer fonksiyon testi değerinde sınırdan artışlar olabilir ve klinik çalışmalarda NSAİ ilaç uygulanan hastaların yaklaşık % 1'inde dikkate değer ALT ve AST artışları (normalin üst sınırının yaklaşık üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Laboratuvar bulgularındaki bu değişimler ilerleyebilir, değişmeden kalabilir, ya da tedavinin devam etmesine rağmen geçici olabilir. NSAİ ilaçların kullanımı ile nadiren sarılık ve fatal fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği (bazıları fatal sonuçlanan) gibi ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

Etodolak tedavisi uygulanırken karaciğer fonksiyon bozukluğu semptom ve/veya belirtileri görülen ya da karaciğer testleri anormal olan hastalar daha şiddetli hepatik reaksiyon oluşma kanıtı için değerlendirilmelidir. Eğer karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve bulgular meydana gelirse ya da sistemik belirtiler görülürse (döküntü, eozinofili gibi), etodolak tedavisi durdurulmalıdır.

#### *Hematolojik etkiler:*

Etodolak veya diğer NSAİ ilaçları kullanan hastalarda bazan anemi görülmektedir. Bunun nedeni; sıvı retansiyonu, gizli ya da geniş gastrointestinal kan kaybı veya eritropoiez üzerinde tam olarak tanımlanmamış bir etki olabilir. Etodolak'ın da dahil olduğu NSAİ ilaçların uzun süreli olarak kullanan hastalarda aneminin herhangi bir belirti veya bulgusu görülürse, hemoglobin ya da hematokrit değerleri ölçülmelidir.

NSAİ ilaçlar trombosit agregasyonunu inhibe eder ve bu ajanların bazı hastalarda kanama süresini uzattığı görülmüştür. Aspirinin aksine, trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kantitatif olarak daha az, daha kısa süreli ve reversibldir. Etodolak tedavisi uygulanan ve trombosit fonksiyonundaki değişikliklerin olumsuz etkileri bulunan hastalar (koagülasyon bozukluğu bulunan ya da antikoagülan uygulanan hastalar gibi) dikkatle izlenmelidir.

#### *Önceden mevcut astım:*

Astımlı hastalarda aspirine-duyarlı astım bulunabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı, fatal olabilen ciddi bronkospazma yol açmaktadır. Bu tür hastalarda aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar arasında bronkospazmın da dahil olduğu çapraz reaktivite bildirildiğinden etodolak kullanılmamalı ve önceden astımı olduğu bilinen hastalarda da dikkatli olunmalıdır.

#### *Hastalar için bilgi*

Etodolak, diğer NSAİ ilaçlar gibi, miyokard infarktüsü ya da felç gibi ciddi kardiyovasküler yan etkilere neden olabilir ve bunlar hastanede yatma ve hatta ölüm ile sonuçlanabilir. Ciddi kardiyovasküler olaylar uyarıcı semptomlar olmadan meydana

gelebilirse de, hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı, halsizlik, konuşmada pelteklik gibi belirti ve semptomlara dikkat etmeli ve bunlara benzer herhangi bir belirti ya da semptom görürse tıbbi yardım almalıdır. Hastalara bu izlemenin önemi vurgulanmalıdır (Bkz. Uyarılar – Kardiyovasküler trombotik etkiler).

Bu sınıftaki diğer ilaçlar gibi etodolak da rahatsızlığa ve nadiren, hastanede yatmayı gerektirebilen ve hatta öldürücü olabilen gastrointestinal ülser ve kanama gibi ciddi yan etkilere neden olabilir.

Ciddi gastrointestinal sistem ülserasyon ve kanaması, uyarıcı semptomlar bulunmadan da meydana gelebildiği için, doktorlar kronik tedavi uygulanan hastaları ülserasyon ve kanamanın belirti ve bulgularına dikkat etmeleri konusunda uyarılmalı ve epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemezi içeren herhangi bir belirti ya da semptom bakımından izlemeli ve onlara da bu izlemenin önemini bildirmelidirler (Bkz. Uyarılar – Gastrointestinal etkiler – Ülserasyon, kanama ve perforasyon riski).

Etodolak, diğer NSAİ ilaçlar gibi, eksfoliyatif dermatit, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi hastanede yatmayı gerektiren ve hatta ölümcül olabilen, deride ciddi yan etkilere neden olabilir. Ciddi deri reaksiyonları uyarı olmadan meydana gelebilirse de, hastalar deride döküntü ve vezikül, ateş ya da kaşınma gibi diğer aşırı duyarlılık belirti ve semptomlarına dikkat etmeli ve herhangi bir belirti ya da semptom görürse tıbbi yardım almalıdır. Hastalarda herhangi tip bir döküntü meydana gelirse ilacı hemen durdurmaları ve mümkün olduğunca çabuk doktorlarına danışmaları söylenmelidir.

Hastalara, açıklanamayan kilo artışı ya da ödem belirti ve semptomlarını hemen doktorlarına bildirmeleri söylenmelidir.

Hastalara heptatotoksisitenin uyarıcı belirti ve semptomları konusunda bilgi verilmelidir (örneğin; bulantı, yorgunluk hali, letarji, prurit, sarılık, sağ üst kadranda duyarlılık ve grip benzeri sendrom). Eğer bunlar meydana gelirse, hastalara tedaviyi durdurup hemen tıbbi yardım almaları söylenmelidir.

Hastalara, bir anafilaktoid reaksiyon meydana gelirse (örneğin; solunum güçlüğü, yüz ya da boğazda şişme) acil tıbbi yardım almaları da söylenmelidir (Bkz. Uyarılar).

Etodolak, diğer NSAİ ilaçlar gibi, hamileliğin son evrelerinde alınmamalıdır; çünkü duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olacaktır.

#### *Laboratuvar testleri*

Ciddi gastrointestinal sistem ülserasyonları ve kanaması uyarı semptomları olmadan meydana gelebileceğinden, doktorlar gastrointestinal kanama belirti ve semptomlarını izlemelidir. Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, anemi belirti ve bulguları bakımından uzun süreli etodolak tedavisi uygulanan hastaların tam kan sayımı ve kimyasal profili periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Eğer karaciğer hastalığını gösteren klinik belirti ve bulgular ortaya çıkar veya sistemik belirtiler (eozinofili, döküntü gibi) görülürse ve eğer anormal karaciğer testleri saptanır, bunlar devam eder ya da kötüleşirse, etodolak durdurulmalıdır.

ETOPPLUS, yaşlı hastalarda, mide kanaması ve böbrek sorunlarına karşı daha duyarlı olabilecekleri için gençlere göre daha dikkatli kullanılmalıdır; uzun süreli etodolak

kullanımında, özellikle yaşlı hastalar potansiyel yan etki gelişimine karşı, monitörize edilerek takip edilmeli ve doz gerekirse azaltılmalıdır.

ETOPLUS özellikle içerdiği etodolaktan dolayı diğer nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlarda olduğu gibi renal, kardiyak ya da hepatik yetmezliğe karşı dikkatli kullanılmalıdır. Doz düşük olmalı ve böbrek fonksiyonları monitörize edilmelidir.

Uzun süreli kullanımda hastalarda karaciğer, böbrek fonksiyonları ve hematolojik parametreler düzenli gözden geçirilmelidir.

Bronşiyal astım hikayesi olan, ya da bronşiyal astımlı hastalarda, non-steroidal anti-inflamatuvar kullanımı ile bronkospazm gelişimi bildirildiği için, bu tip hastalarda ETOPLUS dikkatli kullanılmalıdır.

ETOPLUS, sıvı retansiyonu olan, hipertansiyon şikayeti olan ya da kalp yetmezlikli hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Prostaglandin biyosentezini inhibe eden tüm bu tip ilaçlar, trombosit fonksiyonunu bozabilirler. Hastalar trombosit fonksiyon inhibisyonu ile oluşabilecek yan etkilere karşı dikkatle gözlenmelidir.

İstenmeyen etkiler, semptomları kontrol etmek için gereken en düşük etkin dozu, en kısa süre ile kullanarak azaltılabilir.

ETOPLUS'ın içeriğinde yer alan etodolak, ciddi ve bazen ölümcül kalp ve kan damar sorunları (örn; kalp krizi, kriz) için yüksek riske neden olabilir. Zaten kalp sorunları yaşıyorsanız veya uzun süredir etodolak alıyorsanız risk daha yüksek olabilir.

ETOPLUS'ın içeriğinde yer alan tiyokolşikosid epilepsisi olan hastalarda ya da nöbet riski olan hastalarda nöbetleri hızlandırabilir.

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde doz uygun bir şekilde azaltılmalıdır.

ETOPLUS ile tedaviye başlamadan önce gastrik malignensi durumunun varlığı araştırılmalıdır. Gastrik ülser tedavisine semptomatik cevap alınması gastrik malignensi varlığını ortadan kaldırmaz.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den az sodyum ihtiva eder; sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

Her bir ETOPLUS 230 mg laktoz içerdiğinden nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer İlaçlarla Etkileşim ve Diğer Etkileşim Türleri**

##### *Etodolak ile bağlantılı etkileşimler*

*ADE-inhibitörleri:* Çalışmalarda NSAİ ilaçların ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabileceği gösterilmiştir. NSAİ ilaçlar ile ADE-inhibitörlerinin eşzamanlı verildiği hastalarda bu etkileşim gözönünde tutulmalıdır.

*Aspirin:* Etodolak aspirin ile birlikte uygulandığında proteine bağlanması azalır, ancak serbest etodolak klerensi değişmez. Bu etkileşimin klinik anlamı bilinmemektedir. Yine de, diğer NSAİ ilaçlar ile olduğu gibi, etodolak ile aspirinin eşzamanlı uygulanması, yan etkilerdeki artış potansiyeli nedeniyle, genelde önerilmemektedir.

*Furosemid:* Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözlemlerde etodolak'ın bazı hastalarda furosemid ve tiazidlerin natriüretik etkilerini azaltabileceği görülmüştür. Bu etkiye renal prostaglandin sentezi inhibisyonunun neden olduğu düşünülmüştür. NSAİ ilaçlar ile eşzamanlı tedavi sırasında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri ve diüretik etkililiğini saptamak için dikkatle izlenmelidir.

*Lityum:* NSAİ ilaçlar, plazma lityum düzeylerinde artış ve renal lityum klerensinde düşüş meydana getirmiştir. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu % 15 artmış ve renal klerens yaklaşık % 20 düşmüştür. Bu etkiye, renal prostaglandin sentezinin NSAİ ilaçlar tarafından inhibisyonunun neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, NSAİ ilaçlar ile lityum eşzamanlı uygulanınca bireyler lityum toksisitesi belirtileri için dikkatle izlenmelidir.

*Metotreksat:* NSAİ ilaçların, tavşan böbrek dilimlerinde metotreksat birikimini kompetitif şekilde inhibe ettikleri kaydedilmiştir. Bu da metotreksat toksisitesini artırabileceklerini düşündürür. NSAİ ilaçların metotreksat ile eşzamanlı kullanımında dikkatli olmak gerekir.

*Varfarin:* Varfarin ile NSAİ ilaçların gastrointestinal kanama üzerindeki etkileri sinerjiktir; şöyle ki, bu her iki ilacı birlikte kullananlarda ciddi gastrointestinal kanama riski, her iki ilacı ayrı ayrı kullananlara oranla daha yüksektir.

*Kardiyak glikositler:* NSAİ ilaçlar kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, GFR'yi azaltabilir ve plazma glikozid seviyelerini yükseltebilirler.

*Siklosporinler:* Siklosporin ile ilişkili nefrotoksisite artabilir.

*Fenilbutazon ve probenesid:* Fenilbutazon ve probenesid etodolagin yan etki riskini artırabilirler.

*Anti-trombosit ajanlar (örn., varfarin, heparin) ve seçici serotonin gerilim inhibitörleri (SSRI'ler) (örn., fluoksetin):* Gastrointestinal kanama riskini artırabilirler.

*Kortikosteroidler:* Gastrointestinal kanama riskini artırabilirler.

*Takrolimus:* NSAİ ilaçlar takrolimusla kullanıldığında muhtemelen nefrotoksisite riskini artırır.

*Zidovudin:* NSAİ ilaçlar zidovudinle birlikte kullanıldığında hematolojik toksisite riskini artırır.

*Mifepriston:* NSAİ ilaçlar, mifepriston kullanıldıktan 8-12 gün sonrasına kadar etkinliği azalabileceğinden kullanılmamalıdır.

*Kinolon antibiyotikler:* Hayvan çalışmalarında, NSAİ ilaçlar kinolon antibiyotiklerle birlikte kullanıldıklarında konvülziyon riskinin arttığı saptanmıştır. Bu nedenle, NSAİ ilaçlar ve kinolon antibiyotikleri birlikte kullananlarda konvülziyon riski artmıştır.



### *İlaç/laboratuvar testi etkileşimleri*

Etodolak uygulanan hastaların idrarında etodolak'ın fenolik metabolitleri bulunduğundan, üriner bilirubin (ürobilin) için yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. İdrarda keton cisimlerini tayin etmek için kullanılan diagnostik 'dip-stick' metodu, etodolak uygulanan bazı hastalarda yalancı-pozitif verilere neden olmuştur. Genelde bu fenomen, klinik yönden anlamlı başka olaylara neden olmamış ve doz ile bağlantılı bulunmamıştır.

Etodolak tedavisi serum ürik asit düzeylerinde hafif bir düşüşe neden olmuştur. Klinik çalışmalarda etodolak tedavisi uygulanan (600 mg-1000 mg/gün) artritli hastalarda 4 haftalık tedaviden sonra ortalama 1-2 mg/dL düşüşler görülmüştür. Bundan sonra bu düzeyler 1 yıla varan tedavi süreleri boyunca stabil kalmıştır.

### *Tiyokolşikosid ile bağlantılı etkileşimler*

Yakın zamanlı klinik tecrübeler göz önüne alınarak, tiyokolşikosid, steroid olmayan anti-inflamatuvar ajanlar, fenil butazon, analjezikler ve nörit tedavisinde kullanılan preparatlar, anabolik steroidler, sedatifler, barbituratlar ve süksinil kolin ile başarılı ve güvenli bir şekilde birlikte uygulanmaktadır.

Tiyokolşikosidin kas-iskelet sistemi üzerinde kas gevşetici etki gösteren diğer ilaçlarla birlikte alınması, birbirlerinin etkisini artırabileceklerinden dolayı önerilmemektedir. Aynı sebepten ötürü, düz kaslar üzerine etkili olan bir diğer ilaçla birlikte kullanılması durumunda, istenmeyen etkilerin görülme sıklığının artması ihtimaline karşı, daha dikkatli olunmalı ve hastanın gözlemlenmesi gerekmektedir.

### *Famotidin ile bağlantılı etkileşimler*

Klinik olarak önemli bir ilaç etkileşimi tanımlanmamıştır.

Karaciğerin mikrozomal enzimleri ile (örneğin sitokrom P450 sistemi), metabolize olan ilaçlarla famotidin arasında önemli bir etkileşim saptanmamıştır. Bu sistemle metabolize olan insanlarda test edilmiş ilaçlar: varfarin, teofilin, fenitoin, diazepam, propranolol, aminopirin ve antipirin. Hepatik kan akışı ve/veya hepatik ilaç ekstraksiyonunun indeksi olarak indosiyanin yeşili ile yapılan testlerde önemli bir etkiye rastlanmamıştır.

Fenprokumon tedavisi görmüş hastalarda yapılmış çalışmalarda famotidin ile farmakokinetik etkileşim ve fenprokumonun farmakokinetiği ve antikoagülan aktivitesi üzerine herhangi bir etki gösterilmemiştir.

Famotidinle çalışmalar ayrıca alkol alımından kaynaklanan beklenen kan alkol düzeylerinde artış olmadığını göstermiştir.

Gastrik pH'da değişimler atazanavir absorpsiyonunda azalmayla sonuçlanan belli ilaçların biyoyararlanımını etkileyebilir.

Ketokonazol ve itrakonazolün absorpsiyonu azalabilir. Ketokonazol famotidin uygulanmasından 2 saat önce verilmelidir.

Antasitler famotidinin absorpsiyonunu azaltabilir ve famotidinin daha düşük plazma konsantrasyonlarına neden olabilir. Famotidin antasit uygulanmasından 1-2 saat önce alınmalıdır.

Probenesid uygulanması famotidinin eliminasyonunu geciktirebilir. Probenesid ve famotidinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Famotidin dozunun iki saati içinde eş zamanlı sukralfat kullanımından kaçınılmalıdır.

#### 4.6. Gebelik ve Laktasyon

##### Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi X'dir.

##### **Çocuk Doğurma Potansiyel Bulunan Kadınlar / Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon):**

Gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

##### **Gebelik Dönemi:**

Hayvanlar üzerinde tiyokolşikosid ile yürütülen çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). Gebelik sırasında kullanım güvenilirliğini değerlendirebilmek amacıyla yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, embriyo ve fetüs için oluşabilecek potansiyel zararlar bilinmemektedir. NSAİ ilaçlar, prostoglandin sentezi üzerinde inhibitör etki gösterir ve bu etki, ilaç gebeliğin son döneminde verildiğinde fetal ductus arteriosus'un kapanmasına ve doğumu uzatarak partürisyonu geciktirmeye neden olabilir.

##### **Laktasyon Dönemi:**

Tiyokolşikosid ve famotidin anne sütüne geçtiği için, ETOPLUS emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Üreme Yeteneği / Fertilité:**

Deneysel çalışmalar ile erkek ve dişi sıçanlarda 16 mg/kg (94 mg/m<sup>2</sup>)'a kadar etodolak dozu ile fertilitenin etkilenmediği saptanmıştır. Fakat yine hayvan deneyleri ile fertilize yumurtanın implantasyonunda azalma 8 mg/kg dozda saptanmıştır.

Tiyokolşikosid metabolitinin anojenik aktivitesine rağmen fertilité üzerinde advers etki olmadığı görülmüştür.

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ETOPLUS baş ağrısı, baş dönmesi veya sersemliğe neden olabilir. Alkol veya belli ilaçlarla beraber alındığında bu etkiler daha kötü olabilir. Tiyokolşikosid ile nadir somnolans vakaları bildirilmiştir. ETOPLUS, araç ve makine kullanılırken dikkatli olunmalı, nasıl tepki gösterileceğini öğrenene kadar araba kullanılmamalı veya diğer muhtemelen güvensiz işler yapılmamalıdır.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm ilaçlar gibi ETOPLUS'ın içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

*Etodolak*

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

*Yaygın olmayan:* Ekimoz, anemi, trombositopeni, kanama zamanında artış, agranülositoz, hemolitik anemi, lökopeni, nötropeni, pansitopeni

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

*Yaygın olmayan:* Ödem, serum kreatininde artış, daha önce kontrol altında olan diyabetik hastada hiperglisemi, vücut kilosunda değişiklik, tad alma bozukluğu

### **Sinir sistemi hastalıkları**

*Yaygın:* Asteni/yorgunluk, baş dönmesi, depresyon, sinirlilik

*Yaygın olmayan:* Uykusuzluk, somnolans, parestezi, konfüzyon

### **Göz hastalıkları**

*Yaygın:* Bulanık görme

*Yaygın olmayan:* Fotofobi, geçici görme bozukluğu, konjunktivit

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

*Yaygın:* Kulak çınlaması

*Yaygın olmayan:* Sağırılık

### **Kardiyak hastalıklar**

*Yaygın olmayan:* Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, yüz kızarması, çarpıntı, senkop, vaskülit (nekrotize ve alerjik dahil), aritmiler, miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

*Yaygın olmayan:* Astım, eozinofilik ile pulmoner infiltrasyon, bronşit, dispne, farenjit, rinit, sinüzit

### **Gastrointestinal hastalıklar**

*Yaygın:* Dispepsi, karın ağrısı, diyare, flatulans, bulantı, konstipasyon, gastrit, melena, kusma

*Yaygın olmayan:* Susama, ağız kuruluğu, ülseratif stomatit, anoreksi, eruktasyon, duodenit, kanamalı ya da kanamasız peptik ülser ve/veya perforasyon, barsak ülserasyonu, pankreatit, striktür ya da kardiyospazm ile birlikte veya tek başına özofajit, kolit

### **Hepatobiliyer hastalıklar**

*Yaygın olmayan:* Karaciğer enzimlerinde yükselme, kolestatik hepatit, hepatit, kolestatik sarılık, sarılık, karaciğer yetmezliği, karaciğer nekrozu

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

*Yaygın:* Kaşıntı, döküntü

*Yaygın olmayan:* Anjiyoödem, terleme, ürtiker, vezikobüllöz döküntü, purpura ile kutanöz vaskülit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme, hiperpigmentasyon, alopesi, makülopapüler döküntü, fotosensitivite, deri soyulması

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

*Yaygın:* Disüri, sık idrar

*Yaygın olmayan:* BUN'da yükselme, böbrek yetmezliği, böbrek bozukluğu, renal papiller nekroz, sistit, hematüri, renal kalkül, interstisyel nefrit, uterusta kanama düzensizlikleri

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

*Yaygın:* Titreme ve ateş

*Yaygın olmayan:* Alerjik reaksiyon, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar (şok dahil), infeksiyon, baş ağrısı

*Tiyokolşikosid*

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

*Seyrek:* Kaşıntı, ürtiker, anjiyonörotik ödem gibi anafilaktik reaksiyonlar

*Çok seyrek:* Anafilaktik şok

### **Sinir sistemi hastalıkları**

*Seyrek:* Somnolans, vazovagal senkop, geçici bilinç bulanıklığı veya eksitasyon

### **Kardiyak hastalıklar**

*Seyrek:* Hipotansiyon

### **Gastrointestinal hastalıklar**

*Seyrek:* Diyare (bkz. Bölüm 4.4), gastralji, bulantı, kusma

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

*Seyrek:* Alerjik deri reaksiyonu

*Famotidin*

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

*Çok seyrek:* Pansitopeni, lökopeni, trombositopeni, agranülositoz, nötropeni

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

*Çok seyrek:* Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi, anjiyonörotik ödem, bronkospazm)

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

*Yaygın olmayan:* Anoreksi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

*Çok seyrek:* Depresyon, anksiyete bozuklukları, ajitasyon, dezoriyantasyon, konfüzyon ve halüsinasyonlar, libidonun azalması, insomnia içeren reversibl psişik bozukluklar

### **Sinir sistemi hastalıkları**

*Yaygın:* Baş ağrısı, baş dönmesi

*Yaygın olmayan:* Tat almada bozukluk

*Çok seyrek:* Konvülsiyonlar, grand mal nöbetleri (özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda), parestezi, somnolans

### **Kardiyak hastalıklar**

*Çok seyrek:* İntravenöz olarak uygulanan H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri ile A-V bloğu, uzamış QT aralığı (özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda)

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

*Çok seyrek:* Bazen ölümcül intertisyel pnömoni

**Gastrointestinal hastalıklar**

*Yaygın:* Konstipasyon, diyare

*Yaygın olmayan:* Ağız kuruluğu, bulantı ve/veya kusma, abdominal rahatsızlık veya şişlik, flatulans

**Hepato-bilier hastalıklar**

*Çok seyrek:* Karaciğer enzim bozuklukları, hepatit, kolestatik sarılık

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

*Yaygın olmayan:* Döküntü, kaşıntı, ürtiker

*Çok seyrek:* Alopesi, Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (bazen ölümcül)

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

*Çok seyrek:* Artralji, kas krampları

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

*Çok seyrek:* İmpotans

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

*Yaygın olmayan:* Yorgunluk

*Çok seyrek:* Göğüs sıkışması

**Nedensel ilişkisi bilinmeyen advers etkiler**

Seyrek olarak jinekomasti vakaları bildirilmiştir. Ancak kontrollü klinik çalışmalarda insidansı plasebo ile görünenden daha fazla değildir.

**4.9. Doz Aşımı ve Tedavisi**

ETOPLUS ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur.

*Etodolak***Semptomlar**

Akut NSAİ ilaç doz aşımından sonraki semptomlar genelde letarji, uyku hali, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı ile sınırlıdır ve çoğunlukla destek tedavi ile düzelir.

Gastrointestinal kanama görülebilir ve yüksek miktarda ibuprofen ya da mefenamik aside bağlı doz aşımından sonra koma ortaya çıkmıştır. Hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği ve solunum depresyonu da görülebilir, fakat çok nadirdir. NSAİ ilaçların terapötik uygulamalarından sonra anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir ve doz aşımından sonra da ortaya çıkabilir.

**Terapötik önlemler**

Bir NSAİ ilaçla doz aşımından sonra hastalara semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

Spesifik bir antidot yoktur.

İlacın alınmasından sonraki 4 saat içinde semptomların ortaya çıktığı hastalarda veya büyük miktarlardaki doz aşımından (normal dozun 5-10 katı) hemen sonra barsak dekontaminasyonu endike olabilir. Bu, emezis ve/veya bir ozmotik katartik ile aktif kömür (erişkinlerde 60-100 g, çocuklarda 1-2 g/kg) yoluyla yapılmalıdır.

Etodolak yüksek oranda proteine bağlandığından, zorlu diürez, idrarın alkalinizasyonu, hemodiyaliz ya da hemoperfüzyon büyük olasılıkla yararlı olmayacaktır.

### *Tiyokolşikosid*

#### Semptomlar

Tiyokolşikosid ile tedavi edilen hastalarda aşırı dozun spesifik bir semptomu bildirilmemiştir.

#### Terapötik önlemler

Doz aşımı olduğunda, medikal gözlem ve semptomatik tedbirler önerilmektedir.

### *Famotidin*

#### Semptomlar

Aşırı doz vakalarında advers reaksiyonlar normal klinik deneyimde elde edilen advers reaksiyonlar ile benzerdir.

Zollinger-Ellison sendromlu hastalar anlamlı advers etkiler göstermeden günde 800 mg'a kadar olan dozları bir yıldan daha fazla tolere etmişlerdir.

#### Terapötik önlemler

Gastrointestinal kanaldan absorbe olmamış maddenin uzaklaştırılmasında klinik gözlem ve semptomatik tedavi önerilmektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Non-selektif COX inhibitörleri-Kas-iskelet sistemi ilaçları-H<sub>2</sub>-Reseptör Antagonistleri (Antiülser) kombinasyonu

ATC kodu: M01BX

### *Etodolak*

Etodolak, hayvan modellerinde antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkiler gösteren bir nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçtır. Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, etodolak'ın etki mekanizması da kesin olarak bilinmemektedir, fakat prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Etodolak, R (-) ve S (+) etodolak'ın rasemik bir karışımıdır. Diğer NSAİ ilaçlar gibi, bu ilacın da hayvanlarda S (+) formunun biyolojik yönden aktif olduğu saptanmıştır. Her iki enantiomer de stabildir ve *in vivo* ortamda R (-) enantiomeri S (+) enantiomerine dönüşmemektedir.

Tek doz 200-400 mg etodolak uygulamasından ½ saat sonra analjezi sağlanmış ve maksimum etki 1-2 saat içinde ortaya çıkmıştır. Analjezik etki genelde 4-6 saat devam etmiştir.

### *Tiyokolşikosid*

Tiyokolşikosid, kas gevşetici farmakolojik etkinliğe sahip, yarı-sentetik sülfürlenmiş bir kolşikosid türevidir.

Tiyokolşikosid, *in-vitro ortamda* yalnızca GABAerjik ve striknine-duyarlı glisinerjik reseptörlere bağlanır. Bir GABAerjik reseptör antagonisti olarak etkinlik gösteren tiyokolşikosid, kas gevşetici etkilerini supraspinal düzeyde düzenleyici kompleks mekanizmalarla gösteriyor olabilir; bununla birlikte glisinerjik etki mekanizması hariç tutulamaz. Tiyokolşikosidin GABAerjik reseptörleriyle etkileşim özellikleri, dolaşımdaki ana metaboliti olan glukuronid türeviyle kalitatif ve kantitatif olarak ortakır (bkz. bölüm 5.2).

Tiyokolşikosid ve ana metabolitinin kas gevşetici özellikleri, *in vivo* olarak sıçan ve tavşanlarda gerçekleştirilen çeşitli prediktif modellerde gösterilmiştir. Tiyokolşikosidin spinalize sıçanlarda kas gevşetici etkisinin bulunmaması, bu bileşiğin baskın supraspinal etkisini göstermektedir.

Ayrıca, elektroensefalografik çalışmalar, tiyokolşikosidin ve ana metabolitinin hiçbir sedatif etkisinin olmadığı göstermiştir.

### *Famotidin*

Sağlıklı gönüllülerde famotidinin 5-40 mg tek oral dozları doza bağımlı olarak bazal ve pentagastrin betazölü veya insülin tarafından stimüle edilen gastrik asit sekresyonunu inhibe eder. İnhibisyon gastrik sıvının hacmini, asit ve pepsin içeriğini etkiler. Benign gastrik veya duodenal ülserasyonu olan hastalarda gastrik asit sekresyonu üzerine inhibitör etkileri benzerdir.

Gönüllülerde verilen ikinci bir pentagastrin maruziyetinde famotidin dozundan 5-7 saat sonra 300 mg simetidin veya plasebo alan kontrol bireylerine kıyasla famotidin ile gastrik asit sekresyonunun inhibisyonu devam etmiştir.

Akşamları (saat 21:00) 40 mg tek oral doz olarak alınan famotidin 12 saatten daha fazla etkilidir. Ayrıca 40 mg famotidin dozunun kahvaltıya kadar sürebilen etkileri de vardır. Akşamları (saat 21:00) 80 mg famotidin uygulanmasının etki süresi 40 mg famotidin dozundan daha uzun değildir.

Bazal serum gastrin seviyeleri bazı çalışmalarda 20 mg ve 10 mg famotidin dozları ile artarken bazılarında değişmemiştir. Hepatik ve portal kan akışı değişse de famotidin mide boşalmasını etkilememiştir. Famotidin endokrin fonksiyonda değişikliklere sebep olmamıştır.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Etodolak, tiyokolşikosid ve famotidinin eşzamanlı uygulaması, bu ilaçların tek başına uygulandıklarında belirlenen farmakokinetik özelliklerini değiştirmemektedir.

### *Etodolak*

#### **Genel Özellikler**

Etodolak'ın farmakokinetiği 267 normal birey, 44 yaşlı hasta (> 65 yaş), böbrek yetmezliği bulunan 19 hasta (kreatinin klerens 37-88 mL/dak), hemodiyaliz uygulanan 9 hasta ile kompanse karaciğer sirozu bulunan 10 hastada değerlendirilmiştir.

Oral yoldan uygulanan etodolak'ın kinetiği, birinci derece absorpsiyonu olan iki kompartmanlı model ile en iyi şekilde tanımlanmaktadır.

Etodolak ile fenitoin, glibürid, furosemid ya da hidroklorotiyazid eşzamanlı uygulandığında farmakokinetik etkileşme görülmez.

### Emilim:

Etodolak iyi absorbe edilir ve solüsyon formülasyonu ile karşılaştırıldığında, 200 mg kapsülün rölatif biyoyararlanımı %100'dür. Kütle denge çalışmaları esas alındığında da, tablet ya da kapsül formülasyonundan etodolak'ın sistemik yararlılığı en az %80'dir. Etodolak oral uygulamadan sonra anlamlı derecede ilk geçiş metabolizmasına uğramaz. Tek doz 200 - 600 mg uygulamadan sonra ortalama ( $\pm 1$  SS) doruk plazma konsantrasyonları yaklaşık  $14 \pm 4 - 37 \pm 9$   $\mu\text{g/mL}$  arasındadır ve bu düzeye  $80 \pm 30$  dakika içinde erişilir. 12 saatte bir 600 mg dozlara kadar EAA (plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan) ile doz arasındaki ilişki lineer özelliindedir.

12 saatte bir 400 mg dozlara kadar total ve serbest etodolak'ın zirve konsantrasyonları uygulanan doz ile orantılıdır, fakat 600 mg dozun uygulanmasından sonra ulaşılan doruk konsantrasyonu, daha düşük dozlara dayanılarak ön görüldenden yaklaşık % 20 daha yüksektir.

**Tablo 1 . Etodolak kararlı durum farmakokinetik parametreleri (N=267)**

<b>Farmakokinetik parametreler</b>	<b>Ortalama <math>\pm</math> SS</b>
Oral absorpsiyon miktarı (biyoyararlanım) (F)	$\geq$ % 80
Oral doz klerens (CL/F)	$47 \pm 16$ mL/saat/kg
Kararlı durum hacmi ( $V_{ss}/F$ )	$362 \pm 129$ mL/kg
Dağılım yarı ömrü ( $t_{1/2}/\alpha$ )	$0.71 \pm 0.50$ saat
Terminal yarı ömrü ( $t_{1/2}/\beta$ )	$7.3 \pm 4.0$ saat

Etodolak yemekten sonra uygulandığında absorpsiyon derecesi değişmez. Bununla beraber, besin alımı erişilen doruk konsantrasyonunu yaklaşık yarıya kadar azaltır ve doruk konsantrasyona kadar olan süreyi de 1.4-3.8 saat artırır.

Etodolak bir antasit ile eşzamanlı uygulandığında absorpsiyon derecesi etkilenmez. Ancak ulaşılan doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık % 15-20 daha düşüktür. Zirveye kadar olan süre üzerinde ise ölçülebilen bir etki görülmemiştir.

### Dağılım:

Etodolak'ın kararlı durum sanal plazma dağılım hacmi yaklaşık 0.362 L/kg'dır. Terapötik doz sınırları içinde etodolak, > % 99 oranda plazma proteinlerine bağlıdır. Serbest fraksiyon < % 1'dir ve bu oran araştırılan doz sınırlarında toplam etodolak konsantrasyonundan bağımsızdır.

*Proteine bağlanma* - İnsanlarda bildirilen terapötik dozlardaki doruk serum konsantrasyonlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalardan elde edilen verilerde etodolak'ın serbest fraksiyonunun asetaminofen, ibuprofen, indometazin, naproksen, piroksikam, klorpropamid, glipizid, glibürid, fenitoin ve probenesid tarafından anlamlı derecede değiştirilmediği görülmüştür.

### Biyotransformasyon:

Etodolak'ın kararlı durum sanal plazma dağılım hacmi yaklaşık 0.362 L/kg'dır. Terapötik doz sınırları içinde etodolak, > % 99 oranda plazma proteinlerine bağlıdır. Serbest fraksiyon < % 1'dir ve bu oran araştırılan doz sınırlarında toplam etodolak konsantrasyonundan bağımsızdır.



*Proteine bağlanma* - İnsanlarda bildirilen terapötik dozlardaki doruk serum konsantrasyonlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalardan elde edilen verilerde etodolak'ın serbest fraksiyonunun asetaminofen, ibuprofen, indometazin, naproksen, piroksikam, klorpropamid, glipizid, glibürid, fenitoin ve probenesid tarafından anlamlı derecede değiştirilmediği görülmüştür.

#### Eliminasyon:

Oral dozdan sonra etodolak'ın ortalama plazma klerensi 47 ( $\pm$  16) mL/saat/kg ve terminal metabolizma yarı ömrü 7.3 ( $\pm$  4.0) saattir. Uygulanan dozun yaklaşık % 72'si idrarda aşağıdaki şekilde bulunur (uygulanan dozun yüzdesi olarak belirtilmiştir):

- etodolak, değişmemiş	% 1
- etodolak, glukuronid	% 13
- hidrosillenmiş metabolitler (6-,7- ve 8-OH)	% 5
- hidrosillenmiş metabolit glukuronidleri	% 20
- tanımlanmamış metabolitler	% 33

Feçesle itrah dozun % 16'sını oluşturmuştur.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Yaşlı hastalar: Klinik çalışmalarda etodolak'ın klerensi yaşlı hastalarda (> 65 yaş) yaklaşık % 15 daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmalarda etodolak'ın yarı ömrü ya da proteine bağlanması üzerinde yaşa bağlı bir değişiklik bulunmadığı görülmüş ve beklenen ilaç birikiminde de değişiklik olmamıştır. Farmakokinetik özellikler esas alındığında, yaşlılarda genelde doz ayarı gerekmez. Bununla beraber yaşlılarda vücut boyutuna göre doz ayarı gerekebilir; çünkü bu hastalar antiprostaglandin etkilere genç hastalardan daha duyarlı olabilir.

Böbrek yetmezliği: Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda (kreatinin klerensi 37-88 mL/dak.) toplam ve serbest etodolak metabolizmasında anlamlı fark görülmemiştir. Hemodiyaliz uygulanan hastalarda, bağlanmamış fraksiyon % 50 daha fazla olduğundan, toplam etodolak klerensinde % 50 artış görülmüş, serbest etodolak klerensi değişmemiştir. Bu da etodolak metabolizmasında proteine bağlanmanın önemini gösterir. Etodolak diyalizle vücuttan uzaklaştırılmaz.

Karaciğer yetmezliği: Kompanse karaciğer sirozu bulunan hastalarda toplam ve serbest etodolak metabolizması değişmemiştir. Bu hasta grubunda genelde doz ayarlaması gerekli olmamakla beraber, etodolak klerensi karaciğer fonksiyonuna bağımlıdır ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz azaltılabilir.

#### *Tiyokolşikosid*

#### Emilim:

Tiyokolşikosid, oral uygulamayı takiben hızla emilir: üç metaboliti vardır. Dolaşımda bulunan iki ana formu, tiyokolşikosid aglikon ile aktif metaboliti olan tiyokolşikosidin glukuronid türevidir. Tiyokolşikosidin aktif glukuronid türevi, intramüsküler uygulamadan sonra da gözlenmektedir.

#### Dağılım:

Tiyokolşikosid insanlarda serum proteinlerine düşük düzeyde bağlanır (%13) ve bu bağlanma terapötik tiyokolşikosid konsantrasyonuna bağımlı değildir; serum protein bağlanmasında esas olarak serum albümini rol oynamaktadır.

Sağlıklı gönüllülerde oral uygulama sonrası tiyokolşikosid bu halde tespit edilmemiştir.

Aktif glukuronid metaboliti, 1 saatlik ortalama  $T_{max}$  ile plazmada hızla görülür. Oral yoldan tek doz 8 mg tiyokolşikosid uygulamasından sonra, tiyokolşikosidin ve aktif glukuronid metabolitinin aktif bileşenlere maruz kalma durumunu yansıtan ortalama eğri altındaki alanı (EAA) yaklaşık 500 ng. saat/ml'dir.

Oral yoldan tek doz 8 mg tiyokolşikosid uygulamasından sonra, aktif glukuronid metabolitinin aktif bileşenlere maruz kalma durumunu yansıtan ortalama eğri altındaki alanı (EAA) yaklaşık 126 ng.saat/ml'dir.

Tiyokolşikosidin görünür dağılım hacmi ve sistemik klerensi yaklaşık olarak sırasıyla 43 L/saat ve 19 L/saattir.

#### Biyotransformasyon:

Kan dolaşımındaki iki temel şekli, tiyokolşikosid aglikon ve aktif glukuronid türevidir. Aktif glukuronid türevi, intramüsküler uygulama sonrasında da görülmüştür.

Sağlıklı gönüllülerde oral uygulama sonrası tiyokolşikosid bu halde tespit edilmemiştir.

Aktif glukuronid metaboliti plazmada hızlıca görülür.

#### Eliminasyon:

Sağlık gönüllülerde, oral yoldan uygulamayı takiben, tiyokolşikosid yaklaşık 7 saatlik ortalama final yarı ömür ile elimine edilir.

C14 radyoaktif tiyokolşikosidin oral uygulamasını takiben, uygulanan dozun %79'una dışkıda, %20'sine idrarda rastlanır.

#### *Famotidin*

#### Emilim:

Famotidin hızlıca absorbe edilir ve dozla ilişkili olarak plazma doruk konsantrasyonlarına 1-3 saat içinde erişir. Besinler ile birlikte alınması biyoyararlanımını etkilemez. Tekrarlayan dozlar ilacın birikimine yol açmaz.

#### Dağılım:

Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır (% 15-20).

#### Biyotransformasyon:

İnaktif sülfoksit metabolitinin oluşumuyla karaciğerde metabolize olur.

#### Eliminasyon:

Tek oral doz veya çoklu tekrarlayan dozlarından (5 gün) sonra yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir.

Oral dozun yaklaşık %25-60'ı değişmemiş ilaç şeklinde idrarla atılır. Küçük bir miktarı da sülfoksit şeklinde atılabilir.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Famotidin doğrusal kinetik gösterir.

### 5.3. Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri

#### *Etodolak*

NSAI ilaçlara bağlı zehirlenmeler, primer olarak gastrointestinal bozukluklar ve hemorajiyile ve böbrek bozukluklarıyla kendini gösterir.

Etodolak'ın farmakolojik ve toksikolojik özellikleri iyi bilinmektedir. Etodolak'ın karsinojenik veya mutajenik potansiyeli bulunmamaktadır. Embriyojenik veya teratojenik etkileri de yoktur. Ancak 2-14 mg/kg/gün alan sıçanlarda uzuv gelişiminde izole değişiklikler meydana gelmiştir.

#### **Karsinojenez, Mutajenez ve Üreme Bozuklukları**

Farelere 2 yıl ve sıçanlara 18 ay süreyle 15 mg/kg/gün (sırasıyla 45 ve 89 mg/m<sup>2</sup>) veya daha düşük oral dozlarda uygulanan etodolak'ın karsinojenik etkisi görülmemiştir. Etodolak *S. typhimurium* ve fare lenfoma hücreleri ile yapılan *in vitro* testler ve bir *in vivo* fare mikronükleus testinde mutajenik bulunmamıştır. Bununla beraber, *in vitro* insan periferik lenfosit testinden elde edilen verilere göre, etodolak uygulanmış kültürlerde (50 - 200 mcg/mL) negatif kontrollere oranla (% 2.0) gap sayısında (dislokasyon bulunmayan kromatidlerde boyanmamış bölge % 3.0 - 5.3) artış bulunduğu; kontroller ile aktif ilaç uygulanmış gruplar arasında başka bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Etodolak 16 mg/kg (94 mg/m<sup>2</sup>) oral dozlara kadar erkek ve dişi sıçanlarda üreme bozukluğuna neden olmamıştır. Bununla beraber, 8 mg/kg grubunda döllenen yumurta implantasyonunda azalma olmuştur.

#### *Tiyokolşikosid*

##### Akut toksisite:

Tiyokolşikosid, yüksek dozlarda, oral yoldan akut uygulamayı takiben köpeklerde şiddetli kusmaya, sıçanlarda diyareye ve hem rodentlerde hem de rodent-olmayanlarda konvülsiyonlara sebep olmuştur.

##### Kronik toksisite:

Hem sıçanlarda  $\leq 2$  mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda hem de insan-olmayan primatlarda  $\leq 2.5$  mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda, 6 aylık dönemlere kadar oral yoldan uygulanan tiyokolşikosid ile, primatlarda 0.5 mg/kg/güne kadar tekrarlayan dozlarda 4 hafta süreyle intramüsküler yoldan uygulanan tiyokolşikosid iyi tolere edilmiştir.

Tiyokolşikosid, tekrarlayan uygulamalarda, oral yoldan uygulandığında gastrointestinal rahatsızlıklara (enterit, kusma), intramüsküler yoldan uygulandığında ise kusmaya sebep olmuştur.

##### Karsinojenite:

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

##### Mutajenite:

Majör metaboliti anojenik olmasına rağmen, tiyokolşikosidin terapötik dozda kullanıldığında mutajenik potansiyeli olmadığı gösterilmiştir.

##### Teratojenite:

Çok yüksek dozlarda teratojenik etki ve perinatal toksisite gösterilmiştir. Tiyokolşikosidin 3 mg/kg/gün dozlarına kadar teratojenik etkilerine dair bir kanıt gösterilememiştir.

### Fertilite bozuklukları:

Bu bileşik metabolitinin anojenik aktivitesine rağmen fertilite üzerinde advers etki göstermemiştir.

### *Famotidin*

Famotidin CD-1 fareler ve Sprague-Dawley sıçanlarda LD50 değeri oral olarak 5 g/kg, intravenöz olarak 400 mg/kg'ın üzerinde bulunmuştur.

Kapsamlı klinik öncesi çalışmalar köpek, sıçan, fare ve tavşanlarda famotidin dozları oral ve intravenöz uygulanarak yapılmıştır.

Minimum toksikolojik etkiler (akut, subakut veya kronik uygulamadan sonra) oldukça yüksek dozlarda (4000 mg/kg/gün) ve uzun dönem uygulamalarda (105 hafta boyunca 2000 mg/kg/gün) gözlenmiştir.

Teratojenik, mutajenik veya karsinojenik etkileri veya üreme fonksiyonlarını değiştirmesi üzerine etkileri görülmemiştir. Sıçanlarda 106 haftalık ve farelerde 92 haftalık yapılan çalışmalarda 2000 mg/kg/gün'e kadar verilen oral dozlarda (insanlarda önerilen maksimum dozun yaklaşık 5000 katı) famotinin karsinojenik potansiyeli bulunmamıştır.

Famotidin, 1000 µg/plak konsantrasyonlarına kadar sıçan karaciğer enzimler aktivasyonu ile veya olmadan *Salmonella typhimurium* ve *Escherichia coli* kullanılarak yapılan mikrobiyal mutajen testinde (Ames test) negatif bulunmuştur. Farelerde yapılan *in vivo* çalışmalarda mikronükleus testi ve kromozomal aberasyon testinde herhangi bir mutajenik etki gözlenmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

#### Çekirdek tablet;

Laktoz Monohidrat  
Mikrokristalin Selüloz  
Sodyum Starch Glikolat  
Kolloidal Silikondioksit  
Polivinilpirolidon  
Magnezyum Stearat

#### Film kaplama\*:

Hidroksipropilmetilselüloz  
Titanyumdioksit  
Poliyeten Glikol 400

\* Karışım halinde (Opadry) temin edilir.

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/PE/PVDC-Alüminyum blister ambalajlarda 20 film tablet içerir.

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyal "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.

Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok., Pak İş Merkezi No: 5/1

34349 Gayrettepe/İstanbul

Tel: 0 (212) 337 38 00

Fax: 0 (212) 337 38 01

**8. RUHSAT NUMARASI**

250/40

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 06.05.2013

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-