

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

S-ETODUO 150/500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

S-etodolak	150 mg
Parasetamol	500 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Somon renkli, oblong, bikonveks film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

S-ETODUO, osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artrit, akut kas iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, S-ETODUO ile başlangıç tedavisine hastanın cevabı gözlemlendikten sonra, doz ve sıklık hekimin önerisi ve her bir hastanın gereksinimlerine göre ayarlanmalıdır.

Erişkin dozu S-etodolak için 200-600 mg ve günlük maksimum doz 600 mg'ı aşmamalıdır.

Parasetamol için erişkin dozu 1000-4000 mg arasındadır.

Sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez kullanılmaktadır.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.

Uygulama şekli:

S-ETODUO, oral yolla yemeklerle birlikte ya da yemeklerden sonra alınmalıdır. S-ETODUO'yu bir bardak su ile birlikte alınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

S-ETODUO etken maddelerinden etodolak ile hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği bulunan

hastalarda yapılan çalışmalarda (kreatinin klirensi 37-88 mL/dak.) toplam ve serbest etodolak metabolizmasında anlamlı fark görülmemiştir. Hemodiyaliz uygulanan hastalarda, bağlanmamış fraksiyon %50 daha fazla olduğundan, toplam etodolak klirensinde %50 artış görülmüş, serbest etodolak klirensi değişmemiştir. Bu da etodolak metabolizmasında proteine bağlanmanın önemini gösterir. Etodolak diyalizle vücuttan uzaklaştırılmaz.

S-ETODUO parasetamol etken maddesinden dolayı ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

S-ETODUO etken maddelerinden etodolakin toplam ve serbest metabolizması kompanse karaciğer sirozu bulunan hastalarda değişmemiştir. Bu hasta grubunda genelde doz ayarlaması gerekli olmamakla beraber, etodolak klirensi karaciğer fonksiyonuna bağlıdır ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz azaltılabilir. S-ETODUO parasetamol etken maddesinden dolayı ileri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

S-ETODUO etken maddelerinden etodolak etkililik ve güvenlilik bakımından pediyatrik hastalarda değerlendirilmemiştir, bu nedenle çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Sağlıklı, hareketli geriatrik hastalarda özel doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur. Ancak, zayıf ve hareketsiz yaşlılarda doz ve dozlama sıklığı azaltılmalıdır. Yaşlı hastalarda advers reaksiyonların görülme riski yüksektir. En düşük etkin dozu, semptomları kontrol için gereken en kısa sürede kullanarak istenmeyen etkiler en aza indirilebilir. Non steroid antiinflatuvar (NSAİ) ilaç tedavisi sırasında hastalar gastrointestinal kanama açısından yakından izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Parasetamole, etodolaka, s-etodolaka veya S-ETODUO'nun içerdiği herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda,
- S-ETODUO, ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda, by-pass ve kalp ameliyatından hemen önce veya sonra,
- S-ETODUO, aktif peptik ülserli ya da peptik ülser hastalığı hikayesi olan hastalarda (diğer nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların sebep olduğu gastrointestinal hemoraji de dahil),
- S-ETODUO, 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,
- S-ETODUO, daha önce NSAİ ilaç tedavisi ile ilgili gastrointestinal kanama veya perforasyon geçmişi bulunan hastalarda,
- S-ETODUO gebeliğin son trimesterinde,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda (Child-Pugh kategorisi >9),
- Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

S-etodolak

Uyarılar

Kardiyovasküler trombotik etkiler:

Birçok COX-2 selektif ve nonselektif non-steroidal antiinflamatuvar (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. Bölüm 4.4).

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. Bölüm 4.3).

Hipertansiyon:

Diğer NSAİ ilaçlar gibi S-ETODUO da, hipertansiyon oluşmasına ya da önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesine yol açabilir ve bu durum kardiyovasküler olay insidansının artmasına sebep olabilir. Tiyazid ya da kıvrım diüretigi kullanan hastalar NSAİ ilaçlar aldığı zaman, bu ilaçlara cevaplar bozulabilir. S-ETODUO da 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. S-ETODUO sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal etkiler-Ülserasyon, kanama ve perforasyon riski:

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla tedavi olan hastalarda, tedavinin herhangi bir döneminde ve herhangi bir uyarıcı semptom görülmeksizin; mide, ince bağırsak veya kalın bağırsakta inflamasyon, 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.

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.

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 kompensatuvar 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, etodolakın ilerlemiş böbrek hastalığı bulunan hastalarda kullanımı konusunda hiçbir bilgi yoktur. Bu sebeple, ilerlemiş böbrek hastalığı bulunan hastalarda S-ETODUO ile tedavi önerilmez. Eğer S-ETODUO 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. Bölüm 4.3 ve 4.4). Böyle vakalarda acil yardım yapılmalıdır.

Deri reaksiyonları:

Etodolak da dahil olmak üzere tüm NSAİ ilaçlar eksfoliatif 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 bildirmeli ve deri döküntüsü ya da aşırı duyarlılığın herhangi başka bir belirtisinde ilacın durdurulması gerektiği söylenmelidir.

Gebelik:

Duktus arteriozusun erken kapanmasına yol açacağından, etodolakın gebeliğin geç dönemlerinde kullanılması önerilmez.

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.

Etodolakın (ateş ve) inflamasyon azaltılmasındaki farmakolojik aktivitesi, bu diagnostik belirtilerin varsayılan non-infeksiyöz, ağırlı durumların komplikasyonlarının izlenmesindeki faydasını azaltabilir.

Hepatik etkiler:

NSAİ ilaç kullanan hastaların %15'e yakın bir bölümünde bir veya daha fazla karaciğer fonksiyon testi değerinde sınırdışı 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 bazen anemi görülmektedir. Bunun nedeni; sıvı retansiyonu, gizli ya da geniş gastrointestinal kan kaybı veya eritropoez üzerinde tam olarak tanımlanmamış bir etki olabilir. Etodolakın da dahil olduğu NSAİ ilaçları uzun süreli olarak kullanan hastalarda aneminin herhangi bir belirti veya bulgusu görülürse,

hemoglobin ya da hematokrit deęerleri 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 görürlerse tıbbi yardım almalıdır. Hastalara bu izlemenin önemi vurgulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

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 uyarmalı ve epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemizi içeren herhangi bir belirti ya da semptom bakımından izlemeli ve onlara da bu izlenimin önemini bildirmelidirler (Bkz. Bölüm 4.4).

Etodolak, diğer NSAİ ilaçlar gibi, eksfoliatif 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 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 hepatotoksisitenin 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. Bölüm 4.4).

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.

Parasetamol

Parasetamölü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda. kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi bir daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum, ciddi ve ölümlü sonuçlanabilen Stevens-Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir. Böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 10 ml/dakika) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/ risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir.

Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamölü dikkatli kullanmalıdırlar.

Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması esnasında serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde bir yükselme meydana gelebilir.

Hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatic glutasyon rezervini azaltan, terapötik dozlarda parasetamolle eşzamanlı ilaç kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hastada, hepatic toksisite riskinde artışa yol açabilir.

Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.

Genelde, özellikle diğer analjeziklerle kombinasyon halinde kesintisiz parasetamol kullanılması, kalıcı böbrek hasarına ve böbrek yetmezliği riskine (analjezik nefropatisi) yol açabilir.

Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bundan dolayı, bu hastalar parasetamolü dikkatli kullanmalıdırlar.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.

Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Parasetamol içeren diğer ilaçların S-ETODUO ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

3–5 gün içinde yeni semptomların oluşması ya da ağrının ve/veya ateşin azalmaması halinde, hastaların parasetamol kullanmaya son vermesi ve bir doktora danışması tavsiye edilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

S-etodolak

ADE-inhibitörleri:

Çalışmalarda, NSAİ ilaçların ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabileceği gösterilmiştir. NSAİ ilaçlar ile ADE-inhibitörlerinin eşzamanlı verildiği hastalarda bu etkileşim göz önünde tutulmalıdır.

Aspirin:

Etodolak aspirin ile birlikte uygulandığında proteine bağlanması azalır, ancak serbest etodolak klirensi 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, etodolakın bazı hastalarda furosemid ve tiazidlerin natriüretik etkisini azaltabileceği görülmüştür. Bu etkiye renal prostaglandin sentezi inhibisyonunun neden olduğu düşünülmüştür. NSAİ ilaçlarla eşzamanlı tedavi sırasında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri ve diüretik etkililiğini saptamak için dikkatle izlenmelidir.

Lityum:

NSAİ ilaçlar, plazma lityum düzeylerinde artış ve renal lityum klirensinde düşüş meydana getirmiştir. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artmış ve renal klirens 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 arttırabileceklerini 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 glikozitler:

NSAİ ilaçlar kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, GFR'yi azaltabilir ve plazma glikozit seviyelerini yükseltebilirler.

Siklosporinler:

Siklosporin ile ilişkili nefrotoksisite artabilir.

Fenilbutazon ve probenesid:

Fenilbutazon ve probenesid etodolakin yan etki riskini arttırabilirler.

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

Gastrointestinal kanama riskini arttırabilirler.

Kortikosteroidler:

Gastrointestinal kanama riskini arttırabilirler.

Takrolimus:

NSAİ ilaçlar takrolimusla kullanıldığında muhtemelen nefrotoksisite riskini artırır.

Zidovudin:

NSAİ ilaçlar zidovudinle birlikte kullanıldığında hematolojik toksisite riskini artırır.

Mifepriston:

NSAİ ilaçlar, mifepriston kullandıktan 8-12 gün sonrasına kadar etkililiği 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 etodolakın fenolik metabolitleri bulunduğundan, üriner bilirubin (ürobilin) için yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. İdrarda keton cisimciklerini tayin etmek için kullanılan '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.

Parasetamol

Propantelin gibi, gastrik boşalmada gecikmeye yol açan ilaçlar, S-ETODUO'nun daha yavaş absorbe edilmesine ve dolayısıyla, parasetamolün etki başlangıcında bir gecikmeye neden olabilirler. Metoklopramid gibi, gastrik boşalmanın hızlanmasına yol açan ilaçlar, parasetamolün daha hızlı absorbe edilmesine ve dolayısıyla, S-ETODUO'nun etki başlangıcında bir hızlanmaya neden olabilirler.

Bazı hipnotikler ve antiepileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, vb.) veya rifampisin gibi, karaciğerde hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna sebep olan ilaçların, tek başına kullanıldığında zararsız olan parasetamol dozlarıyla bile eşzamanlı kullanılması, karaciğer hasarına yol açabilir. Aşırı alkol tüketimi halinde, terapötik dozlarda olsa bile parasetamol alınması da karaciğer hasarına neden olabilir.

Parasetamolün kloramfenikol ile kombinasyon halinde kullanılması, kloramfenikolün yarılanma ömrünü uzatabilir ve dolayısıyla, bu ilacın toksisite riskini artırabilir.

Parasetamol (veya metabolitleri), K vitamini-bağımlı koagülasyon faktörü sentezinde rol oynayan enzimler ile etkileşir. Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimler, "uluslararası normalleştirilmiş oran" (International Normalized Ratio, INR) değerinde bir artışa ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir. Bundan dolayı, oral antikoagülan kullanan hastalar, parasetamolü tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli kullanmamalıdır.

5-hidroksitriptamin serotonin tip 3 reseptör antagonistleri olan tropisetron ve granisetron, farmakodinamik etkileşim yoluyla, parasetamolün analjezik etkisini tamamen inhibe edebilirler.

Parasetamol ve azidotimidin (AZT - zidovudin)'in eşzamanlı kullanılması, akyuvar hücresi sayısında azalmaya (nötropeni) yönelik eğilimi artırır. Bundan ötürü, tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.

Birden fazla ağrı kesiciyle kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bunun hastaya ekstra bir fayda sağladığını gösteren çok az kanıt vardır ve genelde istenmeyen etkilerde artışa sebebiyet vermektedir.

St. John's Wort (*Hypericum perforatum* –sarı kantaron) parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir.

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün absorpsiyon hızı azalabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altı çocuklarda, etodolak için güvenilirlik ve etkililik çalışmaları yapılmadığı için, bu ilacın çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Etodolakin güvenilirlik ve etkililiği için yapılan klinik çalışmalarda yaşlı ve genç gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Farmakokinetik çalışmalarda, etodolak yarılanma ömrü ve proteine bağlanmasında yaşa bağlı fark saptanmamış ve beklenen ilaç birikiminde değişiklik olmamıştır. Bu nedenle yaşlılarda doz ayarlamaya gerek yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir (Gebeliğin 3. trimesterinde D'dir).

Etodolak kronik nonsteroidal antiinflamatuvar tedavi alan hastalarda, beklenmeyen kanama, ülser ve perforasyon gibi ciddi gastrointestinal toksik etkiler yaratabilir. Gastrointestinal kanama belirtisi görüldüğü an acil olarak S-ETODUO kullanımı kesilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda etkin doğum kontrol (kontrasepsiyon) yöntemleri uygulaması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. S-ETODUO gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Etodolak ile hamile kadınlarda yapılmış yeterli ya da iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Etodolak hamilelik sırasında ancak potansiyel yararı fötüs üzerine olan potansiyel risklerinden fazla ise kullanılmalıdır. NSAİ ilaçlar doğum ve duktus arteriozusun kapanması yönünden insanlarda fötusun kardiyovasküler sistemi üzerinde bilinen etkilerinden dolayı, hamileliğin son trimesterinde kullanılmamalıdır.

Etodolak ile sıçanlarda yapılan çalışmalarda, prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarla olduğu gibi; distosi, doğumun gecikmesi ve yaşayan yavru sayısında azalma görülmüştür. Etodolakin hamile kadınlarda doğum üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Parasetamolün terapötik kullanımı hakkında yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, bu ilacın gebelik veya fetal / neonatal gelişme üzerinde olası istenmeyen etkileri konusunda önemli bir endişeye yol açmamaktadır. Gebelikte doz aşımı konusunda toplanan prospektif veriler de malformasyon riskinde bir artış göstermemiştir.

Ancak, gebelik döneminde parasetamolün uzun bir süreyle, yüksek dozlarda ya da başka ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılması tavsiye edilmemektedir. Bu tür durumlarda güvenli kullanılabileceği teyit edilmemiştir.

Laktasyon dönemi

Parasetamol, anne sütüne az miktarda geçmektedir. S-etodolakin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç insan sütüne geçtiğinden ve etodolakin emzirilen yeni doğanlarda ciddi yan etki potansiyeli bulunduğundan, ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak emzirmeyi veya ilacı durdurma arasında bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

S-ETODUO etken maddelerinden parasetamolün oral kullanımı hakkında yapılan üreme çalışmalarından derlenen verilerde, herhangi bir malformasyon veya fetotoksisite bulgusu tespit edilmemiştir. Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

Deneyisel çalışmalar ile erkek ve dişi sıçanlarda 16 mg/kg (94 mg/m²)'a kadar etodolak dozu ile fertilitenin etkilenmediği saptanmıştır. Bununla beraber, 8 mg/kg grubunda döllenmiş yumurta implantasyonunda azalma olmuştur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

S-ETODUO etken maddeleri baş dönmesi, sersemlik hissi, yorgunluk, somnolans ve görmede anormalliklere neden olabilir. Parasetamol etken maddesinden dolayı hastaların uyanık kalmalarını gerektiren faaliyetler esnasında dikkatli olmaları gerekmektedir.

Hastalar araç ve makine kullanmadan önce, bu ilacın etkilerine karşı dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

S-etodolak

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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, tat 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, eozinofili 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, bağırsak ülserasyonu, pankreatit, striktür ya da kardiyospazm ile birlikte veya tek başına özofajit, kolit.

Hepato-biliyer 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 yolu hastalıkları

Yaygın: Disüri, sık idrar

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Titreme ve ateş

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

Parasetamol

Aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler spontan raporlara dayanmaktadır. Bu sebeple sıklık bilgisi verilmesi mümkün değildir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni ve pansitopeni gibi kan sayımı değişiklikleri.

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar, anafilaktik reaksiyon ve anafilaktik şok.

Sinir sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Baş dönmesi, somnolans.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm.

Gastrointestinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Mide bulantısı, kusma, mide rahatsızlıkları, diyare ve karın ağrısı.

Hepato-biliyer hastalıklar:

Bilinmiyor: Hepatik bozukluklar, hepatit ve aynı zamanda doza bağımlı hepatik yetmezlik, hepatik nekroz (fatal neticeler de dahil). Parasetamolün onaylanmamış kronik kullanımı, fatal neticeleri de olan hepatik siroza ve hepatik fibroza yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9).

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize eksantematöz püstüloz, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Bilinmiyor: Özellikle doz aşımında renal hasarlar.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

S-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 miktardaki doz aşımından (normal dozun 5-10 katı) hemen sonra bağırsak 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.

Parasetamol

Yetişkinlerde 10 g'dan fazla kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben karaciğer hasarı göreceli olarak daha nadirdir. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelerle uzar. ¹⁴C-aminopirinden sonra ¹⁴CO₂ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu; plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarılanma ömrü, veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir. Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Nadiren, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alınmasından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler:

Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol aşırı dozajının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol aşırı dozajının dozla ilişkili komplikasyondur.

Hepatik enzimler yükselebilir ve protrombin zamanı 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alımını takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir.

Tedavi:

Hastayı gecikmiş hepatotoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjugasyon yapılmışsa metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle, hepatotoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alımından en az 4 saat sonrasına kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alımından beri geçen süre ışığı altında değerlendirilmelidir. Hepatik enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi eşliğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol aşırı dozajını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Non-steroidal antiinflamatuvar ve antiromatik, analjezik- antipiretikler
ATC Kodu: M01AB (S-etodolak) ve N02BE01 (parasetamol)

S-etodolak

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

Etodolak, R (-) ve S (+) etodolakin rasemik bir karışımıdır. Diğer NSAİ ilaçlar gibi, bu ilacın da hayvanlarda S (+) formunun biyolojik yönden aktif olduğu saptanmıştır. Her iki enansiyomer de stabildir ve *in vivo* ortamda R (-) enansiyomeri S (+) enansiyomerine 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.

Parasetamol

Analjezik etki: Analjezik etkinin mekanizması tam olarak belirlenememiştir. Parasetamol etkisini genelde santral sinir sisteminde prostaglandin sentezini inhibe ederek ve daha düşük oranda ağrı-uyarı oluşumunu bloke ederek periferik etki yoluyla gösterir. İlacın periferik etkisi, prostaglandin sentezinin inhibisyonuna ya da ağrı reseptörlerini mekanik veya kimyasal stimülasyonlara karşı duyarlı hale getiren diğer maddelerin sentezinin veya etkilerinin inhibisyonuna da bağlı olabilir.

Antipiretik etki: Parasetamol antipiretik etkisini hipotalamusta bulunan termoregülatuvar merkez üzerinde, ciltte artan kan akımı, terleme ve ısı kaybına yol açan periferik vazodilatasyon oluşturarak gösterir. Bu merkezi etki, muhtemelen hipotalamusta prostaglandin sentezinin inhibisyonunu da içerir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

S-etodolak

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

Oral yoldan uygulanan etodolakın 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 etodolakın sistemik yararlılığı en az %80'dir. Etodolak oral uygulamadan sonra anlamlı derecede ilk geçiş metabolizmasına uğramaz. Tek doz 200-600 mg uygulamadan sonra ortalama (± 1 SS) doruk plazma konsantrasyonları yaklaşık 14 ± 4 - 37 ± 9 mg/mL arasındadır ve bu düzeye 80 ± 30 dakika içinde erişilir. 12 saatte bir 600 mg dozlara kadar EAA (plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan) ile doz arasındaki ilişki lineer özelliktedir.

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

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

Farmakokinetik parametreler	Ortalama \pm SS
Oral absorpsiyon miktarı (biyoyararlanım) (F)	\geq %80
Oral doz klirens (CL/F)	47 ± 16 mL/saat/kg
Kararlı durum hacmi (V_{ss}/F)	362 ± 129 mL/kg
Dağılım yarı ömrü ($t_{1/2}/\alpha$)	$0,71 \pm 0,5$ saat
Terminal yarı ömrü ($t_{1/2}/\beta$)	$7,3 \pm 4$ 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:

Etodolakın 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 etodolakın serbest fraksiyonunun asetaminofen, ibuprofen, indometazin, naproksen, piroksikam, klorpropamid, glipizid, glibürid, fenitoin ve probenesid tarafından anlamlı derecede değiştirilmediği görülmüştür.

Biyotransformasyon:

Etodolak karaciğerde yoğun şekilde metabolize edilir. Etodolak ve metabolitlerinin başlıca atılım yolu ise renal eliminasyondur. Önerilen dozlardan sonra elde edilen etodolak plazma düzeyleri bireyler arasında çok farklıdır.

Eliminasyon:

Oral dozdan sonra etodolakın ortalama plazma klirensi 47 (\pm 16) mL/saat/kg ve terminal metabolizma yarı ömrü 7,3 (\pm 4) saattir. Uygulanan dozun yaklaşık %72'si idrarda aşağıdaki şekilde bulunur (uygulanan dozun yüzdesi olarak belirtilmiştir):

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

Feçesle itrah dozun %16'sını oluşturmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar:

Klinik çalışmalarda etodolakın klirensi yaşlı hastalarda (> 65 yaş) yaklaşık %15 daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmalarda etodolakın 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 klirensi 37-88 mL/dak.) toplam ve serbest etodolak metabolizmasında anlamlı fark görülmemiştir. Hemodiyaliz uygulanan hastalarda, bağlanmamış fraksiyon %50 daha fazla olduğundan, toplam etodolak klirensinde %50 artış görülmüş, serbest etodolak klirensi

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 klirensi karaciğer fonksiyonuna bağlıdır ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz azaltılabilir.

Parasetamol

Emilim:

Parasetamol, oral yoldan alındıktan sonra başlıca ince bağırsaklardan pasif difüzyon ile hızla ve tamamen absorbe olur. Mide boşalma hızı, oral yoldan uygulanan parasetamolün emilimi için hız sınırlayıcı basamaktır. İlaç, alındıktan 0,5 saat – 1,5 saat sonra maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşır. Değişen oranlarda ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Erişkinlerdeki oral biyoyararlanımın uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral biyoyararlanımı, 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken, 1-2 g'lık (tablet formu) dozdan sonra %90'a yükselir.

Dağılım:

Parasetamol vücut sıvılarına eşit miktarda dağılır. Tahmini dağılım hacmi 0,95 L/kg'dir. Çocuklarda ve yeni doğanlarda da dağılım kinetiği (Vd/ F) erişkinlerdekine benzerdir. Parasetamolün plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür.

Biyotransformasyon:

Parasetamol başlıca karaciğerde metabolize olur. Karaciğer ve böbrekte genellikle, sitokrom P450 mikrozomal enzim sistemi (temel olarak CYP2E1 ve CYP3A4) ile hidrosilli metabolitler üretilir (N-asetil-p-benzokinonimin). Konjugasyon ile detoksifiye edilmekle birlikte, parasetamol doz aşımını takiben birikerek doku hasarına sebep olabilir.

Uygulanan parasetamolün %10'u, minör bir yolakla, CYP sistemi ile reaktif bir metabolit olan asetamidokina dönüşür. Bu metabolit, indirgenmiş glutatyonla hızlıca konjüge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları olarak atılır. Yüksek miktarda parasetamol kullanıldığında hepatik glutatyon tükenir ve hepatosit içinde asetamidokinon birikimine neden olur. Biriken bu asetamidokinon yaşamsal hepatoselüler makromoleküllere kovalan olarak bağlanır ve doz aşımı durumunda görülebilen hepatik nekroza yol açar.

Eliminasyon:

Oral yolla alındıktan sonra ilacın plazma yarılanma ömrü 1,5 – 2,5 saat arasındadır. Parasetamolün %80'inden fazlası 24 saat içinde elimine olur. Karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda bu eliminasyon gecikir. Karaciğerde enzimatik transformasyondan sonra, parasetamol, esas olarak glukuronik asit ve sülfürik asit konjugatları formunda ve sadece böbrekler kanalıyla elimine olur. İlacın sadece yaklaşık %1'i - %3'ü serbest ana madde formunda atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutasyon tarafından bağlanır ve nontoksik konjugatlar oluştururlar. Ancak masif doz aşımı halinde, karaciğerin (glutasyon oluşumunu kolaylaştıran ve teşvik eden) SH-donörleri deposu tükenir; ilacın toksik metabolitleri karaciğerde birikir ve karaciğer hücre nekrozu gelişir ve bu da, karaciğer fonksiyonunda bozulmaya ve giderek hepatik komaya kadar ilerler.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

S-etodolak

NSAİ ilaçlara bağlı zehirlenmeler, primer olarak gastrointestinal bozukluklar ve hemorajiyle ve böbrek bozukluklarıyla kendini gösterir.

Etodolakin farmakolojik ve toksikolojik özellikleri iyi bilinmektedir. Etodolakin 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/m²) veya daha düşük oral dozlarda uygulanan etodolakin 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) gap sayısında (dislokasyon bulunmayan kromatidlerde boyanmamış bölge %3-5,3) artış bulunduğu; kontroller ile aktif ilaç uygulanmış gruplar arasında başka bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Etodolak 16 mg/kg (94 mg/m²) oral dozlara kadar erkek ve dişi sıçanlarda üreme bozukluğuna neden olmamıştır. Bununla beraber, 8 mg/kg grubunda döllenen yumurta implantasyonunda azalma olmuştur.

Parasetamol

Akut toksisite:

Parasetamol yetişkin sıçanlara ve kobaylara oral yoldan verildikten sonra hafif toksik olduğu saptanmıştır. Farelerde ve yenidoğan sıçanlarda önemli oranda daha fazla toksik olmasının sebebi ise, muhtemelen, farelerde maddenin farklı bir metabolizmasının bulunması ve yenidoğan sıçanlarda hepatik enzim sisteminin olgunlaşmamış olmasıdır. Köpeklere ve kedilere daha yüksek dozlarda verildiğinde kusmaya sebep olmuştur; bundan dolayı, bu hayvan cinslerinde bir oral LD₅₀ tespit etmek olanaksız olmuştur.

Kronik toksisite:

Toksik dozların verilmesinden sonra, deney hayvanları, daha yavaş bir kilo artışı, daha sık diürez, asidüri ve dehidratasyon ve ayrıca, enfeksiyonlara duyarlılık artışı gibi etkiler gözlenmiştir. Otopsi sırasında, abdominal organlarda kan akımı artışı, intestinal mukoza iritasyonu gözlemlenmiştir.

Mutajenik ve tümörojenik potansiyeli:

Sıçanlarda, hepatotoksik doz seviyelerinde bir potansiyel bir genotoksisite gözlemlenmiş ve bu bulgu, bir doğrudan DNA hasarı olarak değil, hepatotoksisite/miyelotoksisitenin dolaylı bir sonucu olarak izah edilmiştir. Dolayısıyla, bir eşik doz varsayılabilir. Diyeti 6.000 ppm'e kadar olan erkek sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada parasetamolün karsinojenik aktivitesine işaret eden herhangi bir bulgu bildirilmemiştir. Mononükleer hücre lösemisi insidansının artmasından dolayı dişi sıçanlarda bazı karsinojenik aktivite bulguları söz konusudur. Diyeti 6.000 ppm kadar olan farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada ise parasetamolün karsinojenik aktivitesini gösteren herhangi bir bulgu elde edilmemiştir.

Üreme toksisitesi:

İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış gözlemlenmemiştir. Parasetamol hamilelik dönemlerinde de sıklıkla alınmakta olup, gerek hamileliğin seyri gerekse doğmamış çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir. Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Sodyum nişasta glikolat

Kolloidal silikon dioksit

Polivinilpirolidon

Magnezyum stearat

Opadry II 85F205040 blue*

* içeriği:

- PVA
- Talk
- Polietilen glikol
- Titanyum dioksit (E171)
- Sarı demir oksit (E172iii)
- Mavi alüminyum lak (E133)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10, 14, 20 ve 30 film kaplı tablet, PA/AL/PVC-Alüminyum blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Esenler/İSTANBUL

Tel: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 481 61 11

E-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2015-397

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 18.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ