

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ETOTİO 400 mg/8 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Etodolak	400 mg
Tiyokolşikosid	8 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat	250 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

ETOTİO, yetişkinlerde ve 16 yaştan itibaren adolesanlarda osteoartrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem dışı romatizma, akut spinal patolojideki ağrılı kas spazmlarının tedavisinde, travma sonrası ve postoperatif ağrılarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Ağız yoluyla kullanım içindir.

Pozoloji:

ETOTİO, yetişkinlerde günde maksimum 2 defa 1 film tablet olarak kullanılmaktadır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen ve günlük maksimum doz, her 12 saatte bir 1 tablet yani bir günde en fazla 2 tablettir. Toplam tedavi süresi ardışık 7 gün ile sınırlıdır.

Önerilen dozların aşılmasından veya uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Film tabletler tok karnına su ile alınmalıdır.

Ağız yolu ile uygulamayı takiben diyare ortaya çıkarsa tedaviye son verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

ETOTİO 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.

Karaciğer yetmezliği:

ETOTİO içeriğinde 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. Tiyokolşikosidin ise böbrek yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

ETOTİO, güvenlik endişeleri nedeniyle 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

Geriatrik popülasyon:

ETOTİO içerisinde yer alan tiyokolşikosidin yaşlı hastalardaki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir.

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 hepatic fonksiyonların yaşla birlikte azalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etodolak ve/veya tiyokolşikosid içeren bileşiklere ve ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Olası çapraz ilaç reaksiyonlarından dolayı aspirin, ya da diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile tedavi sırasında alerjik reaksiyonlar gelişen hastalarda ya da akut astım, rinit, ürtiker geçmişi olan hastalarda,
- Daha önceki NSAİ ilaçlarla tedavi ile ilgili gastrointestinal kanama veya perforasyon geçmişi bulunan hastalarda,
- Ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda, by-pass ve kalp ameliyatından hemen önce veya sonra,
- Aktif peptik ülseri olanlarda veya peptik ülser hastalığı geçmişi olan hastalarda (diğer non steroidal anti inflamatuvar ilaçların sebep olduğu gastrointestinal hemoraji de dahil),
- Gevşek paralizide; adele hipotonisinde,
- Tüm gebelik ve laktasyon süresince,
- 16 yaş ve altındaki çocuklarda,
- Çocuk doğurma potansiyeli olan ve etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda (bkz. Bölüm 4.6) kullanımı kontrendikedir.

4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri

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. 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 ETOTİO 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 diüretigi 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 antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlarla tedavi olan hastalarda, tedavinin herhangi bir döneminde ve herhangi bir uyarıcı semptom görülmezsiniz; 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 hiçbirini bulunmayan hastalara oranla 10 kattan fazladır. NSAİ ilaçların uygulandığı hastalarda; eşzamanlı oral kortikosteroid ya da antikoagölan 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 görölmektedir; bu nedenle bu popölasyonun 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 düşünölmelidir.

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 dönölür.

İlerlemiş böbrek hastalığı:

Kontrollü klinik çalışmalarda, etodolağın 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 görölebilir. Etodolak; aspirin triadı (aspirin veya diğer NSAİ ilaçlarla astım, ürtiker ya da benzeri şekilde alerjik reaksiyonlar) görölmüş 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.

Etadolağın (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 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 eritropoiez üzerinde tam olarak tanımlanmamış bir etki olabilir. Etadolağın 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 gelebilir 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. 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 gelebileceği 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, ekfoliyatif 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 kaşıntı gibi diğer aşırı duyarlılık belirti ve semptomlarına dikkat etmeli ve herhangi bir belirti ya da semptom görürlerse tıbbi yardım almalıdır. Hastalarda herhangi 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. 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.

ETOTİO, 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.

ETOTİO 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 ETOTİO dikkatli kullanılmalıdır.

ETOTİO, sıvı retansiyonu olan, hipertansiyon şikayeti olan ya da kalp yetmezliği olan 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.

ETOTİO'nun içerisinde 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.

ETOTİO'nun çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

ETOTİO'nun içeriğinde yer alan tiyokolşikosid özellikle epilepsisi olan hastalarda ya da nöbet riski olan hastalarda nöbetleri hızlandırabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Hastalar olası bir gebeliğin potansiyel riski ve izlenmesi gereken etkili kontrasepsiyon yöntemleri hakkında özenle bilgilendirilmelidir.

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde ETOTİO tedavisi kesilmelidir.

Klinik öncesi çalışmalarda, tiyokolşikosidin metabolitlerinden biri (SL59.0955), insanlarda oral yolla günde iki kez 8 mg'lık dozlarda gözlenen maruziyete yakın konsantrasyonlarda anöploidiye (bölünen hücrelerde kromozom sayılarının birbirine eşit olmaması) neden olmuştur (bkz. Bölüm 5.3). Anöploidinin teratojenisite, embriyofetotoksisite/spontan düşük, kanser ve erkeklerde kısırlık için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bir önlem olarak, ürünün önerilen dozun üzerindeki dozlarda veya uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Pazarlama sonrası deneyiminde, tiyokolşikosidle sitolitik ve kolestatik hepatit bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak NSAİİ veya parasetamol kullanan hastalarda ağır vakalar (örn. fulminan hepatit) bildirilmiştir. Hastalar karaciğer toksisitesiyle ilgili olabilecek belirtileri hemen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

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

Her bir ETOTİO tablet 250 mg laktoz içerdiğinden nadir kalımsal 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 etodolagin 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 gerialum 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 çalışmaları, 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 etodolagin fenolik metabolitleri bulunduğu, 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.

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 teratojenik etkiler dahil olmak üzere 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. Sonuç olarak, tiyokolşikosid gebelik döneminde ve çocuk doğurma potansiyeli olup etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

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 anne sütüne geçtiği için, ETOTİO emzirme döneminde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme Yeteneği / Fertilite:

DeneySEL çalışmalar ile erkek ve dişi sıçanlarda 16 mg/kg (94 mg/m²)’a kadar etodolak dozu ile fertilitenin etkilenmediği saptanmıştır. Fakat yine hayvan deneyleri ile fertilize yumurtanın implantasyonunda azalma 8 mg/kg dozda saptanmıştır.

Tiyokolşikosid ile sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fertilite çalışmasında 12 mg/kg’a kadar olan dozlarda -hiçbir klinik etki indüklenmeyen doz seviyelerinde- hiçbir fertilite bozulması göstermemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksisite); anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilitenin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Bir önlem olarak, ürünün önerilen dozun üzerindeki dozlarda veya uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ETOTİO baş dönmesi, sersemlik hissi, yorgunluk ve görmede anormalliklere sebep olabilir. Klinik çalışmalar tiyokolşikosidin psikomotor performans üzerine etkisi olmadığına birleşmiştir. Bununla birlikte yaygın olarak sersemlik hali ortaya çıkabilmektedir. Hastalar araç ve makine kullanmadan önce, bu ilacın etkilerine karşı dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tüm ilaçlar gibi ETOTİO'nun 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, 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, 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 hastalıklar

Yaygın: Titreme, ateş.

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

Tiyokolşikosid

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı

Seyrek: Ürtiker

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, I.M. uygulamayı takiben anafilaktik şok

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Somnolans

Bilinmiyor: Vazovagal senkop (genellikle I.M. uygulamayı takip eden dakikalarda meydana gelir), geçici bilinç bulanıklığı veya eksitasyon, konvülsiyonlar

Kardiyovasküler sistem bozuklukları

Seyrek: Hipotansiyon

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Diyare (bkz. Bölüm 4.4), gastralji,

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma

Hepatobilier hastalıklar

Bilinmiyor: Sitolitik ve kolestatik hepatit (bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve subkütan doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonu

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 (TUFAM)'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

ETOTİO 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 (bkz. Bölüm 5.3).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Non-selektif COX inhibitörleri-Kas-iskelet sistemi ilaçları kombinasyonu
ATC kodu: M01BX

Etodolak

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

Etodolak, R (-) ve S (+) etodolağın 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 GABA-A ve striknine-duyarlı glisin reseptörlerine bağlanır. Bir GABA-A reseptör agonisti olarak etkinlik gösteren tiyokolşikosid, kas gevşetici etkilerini supraspinal düzeyde düzenleyici kompleks mekanizmalarla gösteriyor olabilir; bununla birlikte glisinerjik etki mekanizması hariç tutulamaz. Tiyokolşikosidin GABA-A reseptörleriyle etkileşim özellikleri, dolaşımdaki ana metaboliti olan glukuronid türeviyle kalitatif ve kantitatif olarak ortaktır (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, farmako-EEG çalışmaları, tiyokolşikosidin ve ana metabolitinin hiç bir sedatif etkisinin olmadığını göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

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

Etodolak

Genel Özellikler

Etodolağın 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 etodolağın 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 etodolağın 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 $14 \pm 4 - 37 \pm 9$ $\mu\text{g/mL}$ 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 etodolağın zirve konsantrasyonları uygulanan doz ile orantılıdır, fakat 600 mg dozun uygulanmasından sonra ulaşılan doruk konsantrasyonu, daha düşük dozlara dayanılarak ön görülenenden 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 klerens (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 ± 0.50 saat
Terminal yarı ömrü ($t_{1/2}/\beta$)	7.3 ± 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:

Etodolağın 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 etodolağın 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 etodolağın 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 etodolağın klerensi yaşlı hastalarda (> 65 yaş) yaklaşık % 15 daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmalarda etodolağın 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:

Oral uygulama sonrasında plazmada tiyokolşikoside rastlanmaz, yalnızca iki metabolitine rastlanır: Farmakolojik olarak aktif metabolit SL18.0740 ve inaktif metabolit SL59.0955. Her iki metabolitin de maksimum plazma konsantrasyonları uygulamadan 1 saat sonra ortaya çıkar. 8 mg'lık tek bir oral tiyokolşikosid dozunun uygulanmasını takiben, SL18.0740'ın C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla 60 ng/mL ve 130 ng.saat/mL'dir. SL59.0955 için bu değerler çok daha düşüktür: C_{maks} yaklaşık 13 ng/mL'dir; EAA ise 15,5 ng.saat/mL (3 saate kadar) – 39,7 ng.saat/mL (24 saate kadar) arasında değişir.

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.

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

Biyotransformasyon:

Oral uygulama sonrasında tiyokolşikosid önce aglikon 3-demetiltiyokolşikoside (SL59.0955) metabolize olur. Bu adımın esas olarak intestinal metabolizma aracılığıyla gerçekleşmesi, oral yolla uygulandığında dolaşımda değişmemiş tiyokolşikosid bulunmayışını açıklamaktadır. Daha sonra SL59.0955, tiyokolşikoside eşdeğer farmakolojik etkinliğe sahip olan SL18.0740'a metabolize olur ve oral uygulama sonrasında tiyokolşikosidin farmakolojik etkinliğini destekler. SL59.0955, didemetil-tiyokolşisine de demetile olur.

Eliminasyon:

Radyolojik işaretli tiyokolşikosidin oral uygulamasını takiben, uygulanan dozun %79'una dışkıda, %20'sine idrarda rastlanır. İdrarla veya feçesle değişmemiş halde tiyokolşikosid atılmaz. SL18.0740 ve SL59.0955 idrarda ve feçeste bulunur, ancak didemetil-tiyokolşisine yalnızca feçeste rastlanır. SL18.0740 metaboliti, tiyokolşikosidin oral uygulaması sonrasında 3,2-7 saat arasında değişen bir görünür yarılanma ömrü ile elimine edilir. SL59.0955 metabolitinin ortalama yarı ömrü yaklaşık 0,8 saattir.

5.3. Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri

Etodolak

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

Etodolağın farmakolojik ve toksikolojik özellikleri iyi bilinmektedir. Etodolağın 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 etodolağın 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/m²) oral dozlara kadar erkek ve dişi sıçanlarda üreme bozukluğuna neden olmamıştır. Bununla beraber, 8 mg/kg grubunda döllenmiş 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:

Tiyokolşikosid profili, parenteral ve oral uygulamayı takiben *in vitro* ve *in vivo* olarak değerlendirilmiştir.

Hem sıçanlarda ≤ 2 mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda hem de insan-olmayan primatlarda ≤ 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. Yüksek dozlarda, oral yolla akut uygulama sonrasında tiyokolşikosid köpeklerde kusmayı, sıçanlarda diyareyi ve hem kemirgenler hem de kemirgen olmayanlarda konvülsiyonları indüklemiştir.

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

Karsinojenite:

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Genotoksisite:

Tiyokolşikosidin kendisi bakterilerde gen mutasyonuna (Ames testi), *in vitro* kromozom hasarına (insan lenfositlerinde kromozom aberasyon testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronukleus testi) neden olmamıştır.

Major glukurokonjüge metaboliti SL18.0740 bakterilerde gen mutasyonuna neden olmamıştır (Ames testi); buna karşılık *in vitro* kromozomal hasara (insan lenfositlerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal mikronukleus testi) neden olmuştur. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH sentromer boyaması sonrası sentromer pozitif mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL18.0740'nın anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vitro* testte, tedavi dozlarında insan plazmasında gözlenenden daha yüksek (EAA'ya göre 10 kat daha yüksek) EAA plazma maruziyetinde gözlenmiştir. Aglikon metaboliti (3 demetiltiyokolşisin-SL59.0955) *in vitro* kromozom hasarına (insan lenfositlerinde *in vitro* mikronukleus testi) ve *in vivo* kromozomal hasara (fare kemik iliğinde *in vivo* intraperitoneal testi) neden olmuştur. Mikronukleusların çoğunlukla kromozom kaybı (FISH veya CREST sentromer boyaması sonrası sentromer pozitif mikronukleuslar) sonucunda oluşması, anöjenik özelliklerin bir göstergesidir. SL59.0955'in anöjenik etkisi, *in vitro* testteki konsantrasyonlarda ve *in vitro* testte, günde iki kez 8 mg'lık tedavi dozlarında insan plazmasında gözlenenden daha yüksek maruziyetlerde gözlenmiştir.

Anöjenik etki bölünen hücrelerde, anöploid hücre oluşumuna neden olabilir. Anöploidi kromozom sayısının değişmesi ve heterozigotluğun kaybı ile kendini gösterir ve teratojenisite, embriyofetotoksisite/spontan düşük, üreme hücrelerini etkilediğinde erkeklerde kısırlık, vücut hücrelerini etkilediğinde kanser için potansiyel bir risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir.

Teratojenite:

Sıçanlarda 12 mg/kg dozda tiyokolşikosid fetotoksisite (gelişme geriliği, embriyo ölümü, cinsiyet dağılım oranında bozulma) ile birlikte majör malformasyonlara neden olmuştur. Toksik etki göstermeyen doz 3 mg/kg olmuştur. Tavşanlarda tiyokolşikosid 24 mg/kg dozdan başlayarak maternal toksisite göstermiştir. Ayrıca minör anormallikler (fazla kaburga, kemikleşmede gecikme) gözlenmiştir.

Fertilite bozuklukları:

Sıçanlarda gerçekleştirilen bir fertilite çalışmasında, 12 mg/kg'a, yani klinik etki oluşturmayan doz düzeylerine kadar fertilitede bir bozulma gözlenmemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (bkz. Genotoksisite); anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilitésinin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Cekirdek tablet;

Laktoz monohidrat

Mikrokristalin selüloz

Sodyum nişasta glikolat

Kolloidal silikondioksit

Polivinil pirolidon

Magnezyum stearat

Film kaplama;

Hidroksipropilmetil selüloz¹

Titanyumdioksit¹

Polietilen Glikol 400¹

¹ 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 folyo 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 Yönetmelikleri”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

247/81

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.01.2013

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ