

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ETOFAM® 400 mg/20 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her film kaplı tablet 400 mg etodolak ve 20 mg famotidin içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 238 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

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

Osteoartrit, romatoid-artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artriti, akut kas iskelet sistemi ağrıları, post-operatif ağrı ve dismenore tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmedikçe;

Yetişkinlerde: Günde 2 defa 1 film kaplı tablet alınması önerilir.

##### Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Film kaplı tabletler tok karnına alınmalıdır.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

##### Böbrek yetmezliği:

ETOFAM içeriğinde yer alan etodolak için hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda (kreatinin klerensi 37 ml/dk-88 ml/dk) 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.

Orta-ağır böbrek yetmezliğinde, ilacın vücutta birikimini önlemek için ETOFAM'ın dozu yarıya düşürülebilir ya da dozlar arası süre hastanın klinik yanıtına göre 36 ila 48 saate çıkarılabilir.

Diyaliz hastaları da ETOFAM'ın yarı dozunu almalıdır. Etkin maddenin bir kısmı diyaliz ile uzaklaştırıldığı için ETOFAM, diyaliz sonunda veya daha sonra verilmelidir.

**Karaciğer yetmezliği:**

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

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarı gerekmemektedir.

Yaşlı hastalarda advers reaksiyonların görülme riski yüksektir.

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

Renal ve hepatic fonksiyonların yaşla birlikte azalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

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

ETOFAM, olası çapraz ilaç reaksiyonlarından dolayı aspirin ya da diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile tedavi sırasında alerjik reaksiyonlar gelişen hastalarda ya da akut astım, rinit, ürtiker geçmişi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

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

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

Etodolak ayrıca aktif peptik ülseri olanlarda veya peptik ülser hastalığı geçmişi olan hastalarda (diğer non-steroidal anti inflamatuvar ilaçların sebep olduğu gastrointestinal hemoraji de dahil) kontrendikedir.

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

Gebeliğin son trimestrinde ve emzirme döneminde kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Etodolak kaynaklı uyarılar ve önlemler:

##### **Kardiyovasküler risk**

- NSAİİ'ler, ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü ve inme risklerinde ölümcül olabilecek artışlara sebep olabilirler. Bu risk kullanım süresiyle birlikte artabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalıkla ilgili risk faktörü taşıyan hastalarda bu risk en yüksek düzeydedir.
- Etodolak'ın, koroner arter by-pass greft operasyonu geçirenlerde ameliyat öncesi ve sonrası ağrı kesici olarak kullanılması kontrendikedir.

##### **Gastrointestinal risk**

- NSAİİ'ler, kanama, ülser, mide ya da bağırsak perforasyonu gibi ciddi gastrointestinal advers etkilerle ilgili riskte ölümcül olabilecek artışlara sebep olabilir. Bu etkiler, kullanım sırasında her an, uyarıcı semptomlar göstermeden ortaya çıkabilir. Ciddi gastrointestinal etkiler için yaşlılar en büyük risk grubunu oluşturur.

##### Uyarılar:

###### *Kardiyovasküler trombotik etkiler:*

Birçok COX-2 selektif ve non-selektif non-steroidal antiinflatuar (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, eş zamanlı kullanılan aspirinin azalttığı konusunda tutarlı kanıtlar yoktur. Aspirin ile bir NSAİ ilacın eş zamanlı 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 ETOFAM içeriğindeki Etodolak'tan 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 görölmüştür. Etodolak sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

Etodolak gibi non-steroidal antiinflatuar (NSAİ) ilaçlarla tedavi olan hastalarda, tedavinin herhangi bir döneminde ve herhangi bir uyarıcı semptom görölmeksizin; mide, ince bağırsak veya kalın bağırsakta enflamasyon, kanama, ülserasyon ya da perforasyon şeklinde, ölümlü 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 oluştuğu gösterilmiştir. Bu eğilimler kullanım süresinin uzaması ile devam eder ve tedavi kürü sırasında, ciddi gastrointestinal advers etki oluşma ihtimali artar. Bununla beraber, kısa süreli tedavide bile risk vardır.

Etodolak gibi NSAİ ilaçlar ülser hastalığı ya da gastrointestinal kanama hikayesi bulunan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanama hikayesi bulunan ve NSAİ ilaçlar kullanan hastalarda gastrointestinal kanama oluşma riski, bu risk faktörlerinden hiçbiri bulunmayan hastalara oranla 10 kattan fazladır. NSAİ ilaçların uygulandığı hastalarda; eş zamanlı 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, Etodolak'ın ilerlemiş böbrek hastalığı bulunan hastalarda kullanımı konusunda hiçbir bilgi yoktur. Bu sebeple, ilerlemiş böbrek hastalığı bulunan

hastalarda etodolak ile tedavi önerilmez. Eğer etodolak tedavisine başlanması gerekiyorsa, hastanın böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi önerilir.

#### *Anafilaktoid reaksiyonlar:*

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

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

#### *Deri reaksiyonları:*

Etodolak da dahil olmak üzere tüm NSAİ ilaçlar ekfoliyatif 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.

#### *Gebelik:*

Ductus arteriosusun erken kapanmasına yol açacağından, Etodolak'ın 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.

Etodolak'ın ateş ve enflamasyon azaltılmasındaki farmakolojik aktivitesi, bu diyagnostik 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 olasılığı 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. Etodolak'ın da dahil olduğu NSAİ ilaçları uzun süreli olarak kullanan hastalarda aneminin herhangi bir belirti veya bulgusu görülürse, hemogloblin 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 gelebildiği için, doktorlar kronik tedavi uygulanan hastaları ülserasyon ve kanamanın belirti ve bulgularına dikkat etmeleri konusunda uyarmalı ve epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemezi içeren herhangi bir belirti ya da semptom bakımından izlemeli ve onlara da bu izlemenin önemini bildirmelidir (Bkz. Uyarılar - Gastrointestinal etkiler - Ülserasyon, kanama ve perforasyon riski).

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 gelebilir de, hastalar deride döküntü ve vezikül, ateş ya da kaşınma gibi diğer aşırı duyarlılık belirti ve semptomlarına dikkat etmeli ve herhangi bir belirti ya da semptom görürlerse tıbbi yardım almalıdır. Hastalarda herhangi tip bir döküntü meydana gelirse ilacı hemen durdurmaları ve mümkün olduğunca çabuk doktorlarına danışmaları söylenmelidir.

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

Hastalara 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).

#### *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.

Famotidin kaynaklı uyarılar ve önlemler:

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

Duodenal ülseri ya da benign gastrik ülseri olan hastalarda *H. pylori* durumu belirlenmelidir. *H. pylori*'li hastalara, mümkün olduğunca bakteriler için eliminasyon tedavisi uygulanmalıdır.

Famotidin esas olarak böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Kreatinin klerensinin 30 ml/dk'nın altında olduğu durumlarda günlük doz yatmadan önce 20 mg'a düşürülmelidir.

Yüksek doz ile uzun dönem tedavide, kan değerlerinin ve karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi önerilmektedir.

Her bir ETOFAM tablet, 238 mg laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilen) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### *Etodolak ile bağlantılı etkileşimler*

*Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE)-inhibitörleri:* Çalışmalarda NSAİ ilaçların ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabileceği gösterilmiştir. NSAİ ilaçlar ile ADE-inhibitörlerinin eş zamanlı verildiği hastalarda bu etkileşim göz önünde 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 eş zamanlı uygulanması, yan etkilerdeki artış potansiyeli nedeniyle, genelde önerilmemektedir.

*Furosemid:* Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözlemlerde Etodolak'ın bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkilerini azaltabileceği görülmüştür. Bu etkiye renal prostaglandin sentezi inhibisyonunun neden olduğu düşünülmüştür. NSAİ ilaçlar ile eş zamanlı 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 eş zamanlı 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 eş zamanlı 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 glikozidler:* NSAİ ilaçlar kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir, GFR'yi (glomerüler filtrasyon hızını) azaltabilir ve plazma glikozid seviyelerini yükseltebilirler.

*Siklosporinler:* Siklosporin ile ilişkili nefrotoksisite artabilir.

*Fenilbutazon ve probenesid:* Fenilbutazon ve probenesid Etodolak'ın yan etki riskini artırabilirler.

*Anti-trombosit ajanlar (örn., varfarin, heparin) ve seçici serotonin gerialım 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 zidovudin ile birlikte kullanıldığında hematolojik toksisite riskini artırır.

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

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



### *İlaç/laboratuvar testi etkileşimleri*

Etodolak uygulanan hastaların idrarında Etodolak'ın fenolik metabolitleri bulunduğundan, üriner bilirübin (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 düşüğe 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.

### *Famotidin ile bağlantılı etkileşimler*

Klinik olarak önemli bir ilaç etkileşimi saptanmamıştır.

Famotidin, sitokrom P450 ile bağlantılı enzim sistemi ile metabolize olan ilaçlarla etkileşime girmemektedir. Test edilen ilaçlar arasında varfarin, teofilin, fenitoin, diazepam, propranolol, aminopirin ve antipirin sayılabilir. Hepatik kan akımı ve/veya hepatik ilaç ekstraksiyonunun bir belirteci olan indosiyenin yeşili test edilmiş ve önemli etkiler saptanmamıştır.

Fenprokumon ile stabilize olan hastalarda yapılmış çalışmalarda famotidin ile farmakolojik bir etkileşim ve fenprokumonun farmakokinetik veya antikoagülan aktivitesinde değişiklik gösterilmemiştir.

Ayrıca, famotidin ile yapılan çalışmalarda alkol kullanımı sonrası beklenen kan alkol seviyelerinde yükselme gözlenmemiştir.

Gastrik pH'da oluşabilecek yükselmeler çeşitli ilaçların (örn.atazanavir) biyoyararlanımını, emilimin azalması şeklinde etkileyebilir.

Ketokonazol ve itrakonazolun emilimi azalabilir. Ketokonazol famotidinden 2 saat önce alınmalıdır.

Antasitler famotidinin emilimini azaltabilir ve daha düşük plazma famotidin konsantrasyonlarına neden olabilir. Famotidin antasitlerden 1-2 saat önce alınmalıdır.

Probenesid famotidinin eliminasyonunu geciktirebilir. Probenesid ile famotidinin eş zamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Sukralfat ile famotidinin eş zamanlı kullanımı famotidinin emilimini geciktirebilir. Bu nedenle, sukralfat ile famotidin dozları arasında en az 2 saatlik süre olmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Geriyatrik popülasyon:**

Geriyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması bildirilmemiştir.

Famotidin için bu hasta grubu ile yapılan klinik çalışmalarda, ilaçla ilişkili yan etkilerin türü ve sıklığında bir değişim gösterilmemiştir. Yalnızca yaşa bağlı olarak bir doz ayarı gerekmez.

**Pediyatrik popülasyon:**

18 yaş altındaki çocuklarda, etodolak ve famotidin için güvenlik ve etkinlik çalışmaları yapılmadığı için, bu ilacın çocuklarda kullanımı önerilmez.

**4.6. Gebelik ve laktasyon****Genel tavsiye**

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

Kronik non-steroidal anti-inflamatuvar tedavi alan hastalarda, beklenmeyen kanama, ülser ve perforasyon gibi ciddi gastrointestinal toksik etkiler görülebilir. Gastrointestinal kanama belirtisi görüldüğü an acil olarak etodolak kullanımı kesilmelidir.

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulaması önerilir.

**Gebelik dönemi**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonel/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. ETOFAM, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hamile kadınlarda yapılmış yeterli ya da iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir.

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

**Laktasyon dönemi**

Etodolak'ın anne sütünde bulunup bulunmadığı bilinmezken, famotidin anne sütüne geçmektedir. ETOFAM alırken emzirmemelidir.

**Üreme yeteneği/Fertilite**

Etodolak 16 mg/kg (94 mg/m<sup>2</sup>) oral dozlara kadar erkek ve dişi sıçanlarda üreme bozukluğuna neden olmamıştır. Bununla beraber, 8 mg/kg grubunda döllenmiş yumurta implantasyonunda azalma olmuştur.

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

ETOFAM baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik hissi, yorgunluk ve görmede anormalliklere sebep olabilir. Hastalar araç ve makine kullanmadan önce, bu ilacın etkilerine karşı dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

**4.8. İstenmeyen etkiler**

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

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.

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).

#### Etodolak kaynaklı istenmeyen etkiler

#### **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 hastalıkları**

*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, 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.

### Famotidin kaynaklı istenmeyen etkiler

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

*Çok seyrek:* Agranülositoz, pansitopeni, lökopeni, trombositopeni, nötropeni.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

*Yaygın olmayan:* İştah kaybı.

### **Psikiyatrik hastalıklar**

*Çok seyrek:* Depresyon, anksiyete, ajitasyon, dezoryantasyon, konfüzyon, halüsinasyonu da içeren geri dönüşümlü ruhsal bozukluklar.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

*Yaygın:* Baş ağrısı, sersemlik hissi.

*Çok seyrek:* Konvülsiyon, grand mal nöbet (özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda), parestezi, somnolans, uykusuzluk.

### **Kardiyak hastalıklar**

*Çok seyrek:* H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin i.v. uygulanması sonucu AV blok, QT intervalinde uzama (özellikle böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda).

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

*Çok seyrek:* Bazen fatal olabilen interstisyel pnömoni, göğüs kafesinde sıkışma hissi.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

*Yaygın:* Konstipasyon, diyare.

*Yaygın olmayan:* Ağız kuruluğu, bulantı, kusma, karında ağrı veya şişkinlik, flatulans, tat alma bozukluğu.

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

*Çok seyrek:* Karaciğer enzimlerinde anormallikler (transaminazlar, gamma GT, alkalın fosfataz, bilirubin), intrahepatik kolestaz (görünür belirtisi: sarılık), hepatit.

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

*Yaygın olmayan:* Döküntü, kaşıntı, ürtiker.

*Çok seyrek:* Saç dökülmesi, şiddetli cilt reaksiyonları (Stevens-Johnson sendromu/kimi zaman fatal toksik epidermal nekroliz).

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

*Çok seyrek:* Artralji, kas krampları.

## **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

*Çok seyrek:* İmpotens, libido azalması.

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

Yaygın olmayan: Bitkinlik.

## **Advers etkiler – Nedensellik ilişkisi bilinmiyor**

Seyrek jinekomasti vakaları bildirilmiştir. Ancak kontrollü klinik çalışmalarda sıklığı plasebodan daha yüksek bulunmamıştır.

## **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**

ETOFAM 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 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, idrar alkalinizasyonu, hemodiyaliz ya da hemoperfüzyon büyük olasılıkla yararlı olmayacaktır.

## *Famotidin*

### Semptomlar

Doz aşımı vakalarındaki advers reaksiyonlar, normal klinik deneyimde rastlanan advers reaksiyonlar ile benzerdir. (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

Patolojik hipersekresyon hallerinde hastalara 1 yıldan daha uzun süreyle 800 mg'a varan dozlar verilmiş ve ciddi yan etkiler ortaya çıkmamıştır.

### Terapötik önlemler

İstemli veya kazaen aşırı doz alımlarında semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Henüz absorbe olmayan materyal sindirim sisteminden uzaklaştırılmalı (kusturma, lavaj) hastanın vital fonksiyonları izlenerek destekleyici tedavi sürdürülmelidir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Non-selektif COX inhibitörleri- H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri (antiülser) kombinasyonu

ATC kodu: M01BX

### *Etodolak*

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

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

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

### *Famotidin*

Famotidin, histamin H<sub>2</sub> reseptörlerini kompetitif olarak inhibe eder. Klinik açıdan en önemli farmakolojik aktivitesi mide sekresyonunun inhibisyonudur. Hem asit konsantrasyonunu, hem de mide sekresyon hacmini suprese ederken, pepsin sekresyonunda da mide sekresyon hacmindeki azalmayla orantılı değişiklikler ortaya çıkar. Oral uygulama ile famotidin etkisi hızlıdır. Famotidin etkisi tavsiye edilen dozlar kullanıldığında uzun sürelidir ve kanda nispeten düşük konsantrasyonlarda etkilidir. Etkinin süresi, plazma konsantrasyonu ve idrardaki sekresyonu doz bağımlıdır. Oral kullanımı takiben antisekretuar etkisi 1 saat içinde kendini gösterir ve maksimum etki doza bağlı olarak 1 ila 3 saat içinde ortaya çıkar.

Klinik çalışmalarda famotidin, özellikle tedavinin ilk haftasında ülserasyon ile ilişkili ağrıyı yatıştırdığı ve geceleri alınan tek doz ile gastrik asit sekresyonunu azalttığı bulunmuştur.

20 mg ve 40 mg'lık oral dozlar, bazal nokturnal gastrik asit sekresyonunu etkin bir şekilde inhibe eder, ortalama nokturnal mide sekresyonu en az 10 saat süre ile sırasıyla %86 ve %94 oranında inhibe olur. Aynı dozlar sabahları verildiğinde gıdalarla uyarılan asit sekresyonu tüm bireylerde azalır. Ortalama supresyon oranları kullanımdan 3 ila 5 saat sonra sırasıyla, %76 ve %84; 8 ila 10 saat sonra ise sırası ile %25 ve %30 olmaktadır. Ancak 20 mg'lık doz alan bazı bireylerde antisekretuar etki 6-8 saat içinde kaybolmuştur. Akşamları kullanılan 20 mg ve 40 mg'lık dozlar nokturnal mide içi pH'ı sırasıyla ortalama 5.0 ve 6.4'e yükseltir. Kahvaltıdan sonra kullanıldığında ise 20 mg ve 40 mg'lık dozlar 3 ve 8 saat sonra mide içi pH'ı yaklaşık 5'e çıkarır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

Etodolak ve famotidinin eş zamanlı uygulaması, bu ilaçların tek başına uygulandıklarında belirlenen farmakokinetik özelliklerini değiştirmemektedir.

### *Etodolak*

#### **Genel özellikler**

Farmakokinetik özellikler yaşlı ve gençlerde farklılık göstermemektedir.

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

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

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

#### Emilim:

Etodolak oral yoldan alındığında iyi absorbe olur. Biyoyararlanımı gıda ve antiasitlerle değişmez.

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

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

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

<b>Farmakokinetik parametreler</b>	<b>Ortalama <math>\pm</math> SS</b>
Oral absorpsiyon miktarı (biyoyararlanım) (F)	$\geq$ %80
Oral doz klerens (CL/F)	$47 \pm 16$ ml/saat/kg

Kararlı durum hacmi ( $V_{ss}/F$ )	362 ± 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 eş zamanlı uygulandığında absorpsiyon derecesi etkilenmez. Ancak ulaşılan doruk plazma konsantrasyonu yaklaşık %15 - %20 daha düşüktür. Zirveye kadar olan süre üzerinde ise ölçülebilen bir etki görülmemiştir.

#### Dağılım:

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

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

#### Biyotransformasyon:

Etodolak 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 Etodolak'ın ortalama plazma klerensi 47 (± 16) ml/saat/kg ve terminal metabolizma yarı ömrü 7.3 (± 4.0) saattir. Uygulanan dozun yaklaşık %72'si idrarda aşağıdaki şekilde bulunur (uygulanan dozun yüzdesi olarak belirtilmiştir):

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

Feçesle itrah dozun %16'sını oluşturmuştur.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

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



### Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta şiddette böbrek yetmezliği bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda (kreatinin klerensi 37 ml/dk-88 ml/dk) 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.

### *Famotidin*

### Emilim:

Famotidin oral uygulamadan sonra hızlı emilir.

Famotidin sindirim sisteminden tam olarak absorbe edilmez. Oral dozların biyoyararlılığı ortalama %40-45 kadardır. Biyoyararlılığı midede yer alan gıdalardan etkilenmez. Famotidin karaciğerde az oranda ilk geçiş metabolizmasına uğrar.

### Dağılım:

Oral dozlardan sonra 1-3 saat içinde maksimum plazma seviyeleri elde edilir. Multipl dozlardan sonraki plazma seviyeleri tek dozdan sonraki gibidir. Plazma proteinlerine %15 -20 oranında bağlanır.

### Biyotransformasyon:

İnsandaki tek metaboliti inaktif sülfoksit metabolitidir. Yaklaşık %30-35 oranında karaciğerde metabolize olur.

### Eliminasyon:

Eliminasyon yarı ömrü 2,5-3,5 saattir. Atılımı %65-70 böbreklerle, %30-35 metabolik yolla olur. Renal klerensi 250-450 ml/dk'dır. Oral dozun %25-30'u idrarla hiç değişmeden atılır. Kreatinin klerensi ile famotidinin eliminasyon yarı ömrü arasında yakın ilişki vardır.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Famotidinin kinetiği lineerdir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Yaşlı hastalarda famotidinin farmakokinetiğinde yaşa bağlı olarak klinik önemi olan değişimler görülmmez.

Klerensin 10 ml altına düştüğü ağır böbrek yetmezliğinde eliminasyon yarı ömrü 20 saate kadar uzayabilir ve doz uyarı gerekli olabilir.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

#### *Etodolak*

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

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

#### *Famotidin*

Geleneksel güvenlik farmakolojisi, mutajenik, karsinojenik potansiyel ve fertilitite çalışmalarına dayalı olan, insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablette;  
Laktoz Monohidrat (inek sütü kaynaklı)  
Mikrokristalin Selüloz  
Sodyum Nişasta Glikolat  
Kolloidal Silikondioksit  
Polivinilpirolidon  
Magnezyum Stearat

Film kaplamada;  
Hidroksipropilmetilselüloz<sup>1</sup>  
Titanyumdioksit<sup>1</sup>  
Polietilen Glikol 400<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Karışım halinde temin edilir.

## **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

## **6.3. Raf ömrü**

24 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

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

## **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**

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.  
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok. No: 10 Kule: 2 Kat: 24  
4. Levent, Beşiktaş, İstanbul  
Tel: 0212 337 38 00

## **8. RUHSAT NUMARASI**

249/90

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

İlk ruhsat tarihi: 12.04.2013  
Ruhsat yenileme tarihi: 06.03.2019

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-