

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOLECTİN® tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her tablette, 200 mg tolmetin'e eşdeğer 245 mg tolmetin sodyum dihidrat bulunur.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Bir yüzünde "C" amblemi diğer yüzünde kırma çizgisi olan, kenarları kıvrık, yuvarlak, muntazam tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilitin tedavisinde kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:** Dozaj, hastanın ihtiyacı ve cevabına uyacak şekilde muhtemel en az etkili doz kullanarak doktor tarafından ayarlanır. Kontrol genellikle 3 veya 4'e bölünerek verilen günde 600-1800 mg dozla sağlanır. Günde 2000 mg'dan fazla doz denenmemiştir; tavsiye edilmez. Romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilitte TOLECTİN®'in mutat başlangıç dozu, günde 3 defa 2 tablettir.

Juvenil romatoid artritli çocuklarda (2 yaş ve daha büyüklerde) tavsiye edilen başlangıç dozu bölünmüş dozlar halinde günde 20 mg/kg'dır. Kontrol sağlandıktan sonra mutat doz, günde 15-30 mg/kg arasındadır. 30 mg/kg'dan yukarı doz denenmemiştir ve tavsiye edilmez.

**Uygulama şekli:** Tabletler bir miktar sıvı ile birlikte ağızdan alınır. İstenmeyen gastrointestinal etkiler, TOLECTİN®'in yemek, süt veya antasit ile birlikte verilmesiyle en aza indirilebilir.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** Böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin özel bir durum bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:** 2 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda etkinliği ve güvenliliği ispatlanmamıştır.

**Geriyatrik popülasyon:** Diğer NSAİİ'lerle de olduğu gibi yaşlılarda (65 yaş ve üzeri) kullanımında ihtiyatlı davranılmalıdır.

#### 4.3. Kontrendikasyonlar

TOLECTİN®, tolmetin sodyuma karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

TOLECTİN® , aspirin veya diğ er NSAİİ'lerden birini kullandıktan sonra astım, ürtiker veya alerjik tipte reaksiyonlar oluş an hastalara uygulanmamalıdır. Bu tür hastalarda; NSAİİ'lere karşı ciddi, ancak nadiren ölümcül seyreden anaflaktik tipte reaksiyonlar bildirilmiştir (“4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” / “Anaflaktoid Reaksiyonlar” ve “Önceden Astım Varlığı” bölümlerine bakınız).

Koroner arter bypass graft (KABG) cerrahisinde peri-operatif ağ rı tedavisi için TOLECTİN® kontrendikedir (“4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümüne bakınız).

TOLECTİN® , hamileliğin 3. trimesterinde kullanılmamalıdır.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Genel

TOLECTİN®'in kortikosteroidlerin yerini alması veya kortikosteroid yetersizliğini tedavi etmesi beklenemez. Kortikosteroidlerin birdenbire kesilmesi hastalığın alevlenmesine neden olabilir. Uzun süredir kortikosteroid kullanmakta olan hastalarda kortikosteroidlerin kullanımının sonlandırılmasına karar verildiyse tedavi yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir.

TOLECTİN®'in ateşi ve inflamasyonu azaltmaya yönelik farmakolojik aktivitesi, tahmin edilen nonenfeksiyöz ve ağ rılı durumların komplikasyonlarının saptanmasında, bu tanısal belirtilerin yararını azaltabilir.

##### Kardiyovasküler Etkiler

Kardiyovasküler trombotik olaylar: COX-2 selektif ve nonselektif NSAİİ'lerle 3 yıla kadar yapılan klinik çalışmalar ölümcül seyredabilen ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artış olduğunu göstermiştir. COX-2 selektif olsun veya olmasın tüm NSAİİ'ler benzer bir risk taşıyor olabilir. KV hastalığı veya KV hastalık için risk faktörleri olduğu bilinen hastalar daha büyük bir risk altında olabilirler. NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel bir advers KV olay riskini minimize etmek için mümkün olan en kısa sürelerde etkin olan en düşük doz kullanılmalıdır. Daha önce KV semptomları bulunmasa bile, hastalar ve doktorlar bu tür olayların gelişimi açısından dikkatli olmalıdırlar. Hastalar, ciddi KV olayların belirti ve/veya semptomları ve eğer bu tür olaylar oluşursa atmaları gereken adımlar konusunda bilgilendirilmelidir.

Aspirinin eş zamanlı kullanımının NSAİİ kullanımı ile ilişkili ciddi KV trombotik olay riskinde bir azalmaya neden olup olmadığı konusunda tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. Aspirin ve bir NSAİİ'nin eş zamanlı kullanımı ciddi gastrointestinal olayların riskini artırır (“Gastrointestinal (Gİ) Etkiler - Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski” bölümüne bakınız).

COX-2 selektif bir NSAİİ'nin KABG cerrahisinden sonraki ilk 10 ila 14 gündeki ağ rının tedavisi için kullanıldığı 2 büyük, kontrollü, klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansında bir artış bulunmuştur (“4.3 Kontrendikasyonlar” bölümüne bakınız).

Hipertansiyon: TOLECTİN® dahil NSAİİ'ler yeni hipertansiyon gelişimine veya önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olabilir. Bu iki durum da KV olayların insidansındaki artışa katkıda bulunabilir. Tiazidler veya kıvrım diüretikleri kullanan hastaların NSAİİ kullandıklarında diüretik tedavilerine verdikleri yanıt bozulabilir. TOLECTİN® de dahil olmak üzere NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisi başlanması sırasında ve tedavi boyunca kan basıncı (KB) yakından takip edilmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem: NSAİİ kullanmakta olan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir. Sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda TOLECTİN® ihtiyatla kullanılmalıdır.

## Gastrointestinal (Gİ) Etkiler - Ülserasyon, Kanama ve Perforasyon Riski

TOLECTİN® dahil NSAİİ'ler midede, ince ve kalın barsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon ve perforasyon gibi ölümcül seyredabilen ciddi gastrointestinal advers olaylara neden olabilirler. Bu ciddi advers olaylar, NSAİİ tedavisi alan hastalarda, uyarıcı semptomlar oluşturarak veya oluşturmaksızın herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. NSAİİ tedavisi sırasında ciddi üst Gİ advers olay gelişen hastaların sadece beşte biri semptomatiktir. NSAİİ'lerin neden olduğu üst Gİ ülserler, belirgin kanama veya perforasyon; 3 ila 6 ay tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde ve bir yıl boyunca tedavi edilen hastaların da %2 ila %4'ünde oluşur. Daha uzun kullanım sürelerinde bu eğilim, tedavi dönemi boyunca herhangi bir anda ciddi bir Gİ olay gelişmesi olasılığını giderek artırarak devam eder. Ancak, kısa süreli tedavi bile riskten muaf değildir.

Daha önce ülser veya gastrointestinal kanama hikayesi olan kişilerde NSAİİ'ler çok büyük ihtiyatla reçete edilmelidir. Daha önce peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanama hikayesi olan ve NSAİİ kullanmakta olan hastalar, bu risk faktörlerini taşımayan hastalara oranla Gİ kanama gelişimi açısından 10 kat daha fazla risk altındadırlar. NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda Gİ kanama riskini artıran diğer faktörler; eş zamanlı kortikosteroid veya antikoagülan kullanımı, NSAİİ tedavisi süresinin daha uzun olması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel sağlık durumunun bozukluğudur. Spontan ölümcül Gİ olaylar, en çok yaşlı veya düşkün hastalarda bildirilmektedir ve bu nedenle bu popülasyonun tedavisinde özel dikkat sarf edilmelidir.

NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda potansiyel bir advers Gİ olay riskini minimize etmek için mümkün olan en kısa sürelerde etkin olan en düşük doz kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisi sırasında hastalar ve doktorlar Gİ ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları açısından tetikte olmalıdırlar ve eğer ciddi bir Gİ advers olay şüphesi varsa derhal ilave değerlendirmeye ve tedaviye başlanmalıdır. Buna, ciddi bir Gİ advers olay şüphesi ortadan kalkıncaya kadar NSAİİ tedavisinin kesilmesi de dahildir. Yüksek riskli hastalarda NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

## Renal Etkiler

Uyarılar: NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımı renal papiller nekroza ve başka renal hasarlara neden olmuştur. Renal perfüzyonun idamesinde renal prostaglandinlerin kompensatuvar bir rol oynadığı hastalarda renal toksisite de gözlenmiştir. Bu hastalarda, NSAİİ uygulaması, prostaglandin oluşumunda ve buna sekonder olarak renal kan akımında doza bağımlı bir azalmaya neden olabilir. Bu da bariz renal dekompanseasyona yol açabilir. Bu reaksiyon açısından en büyük risk altındaki hastalar renal fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarla, diüretik ve ADE inhibitörleri kullanmakta olanlar ve yaşlılardır. NSAİİ tedavisinin kesilmesi sonrasında genellikle tedavi öncesi duruma geri dönlür.

Önlemler: Diğer NSAİİ'da olduğu gibi, tolmetinin hayvanlarda uzun süre uygulanması renal papiller nekroz ve başka anormal renal patolojilerle sonuçlanmıştır. İnsanlarda hematüri, proteinüri ve bazen nefrotik sendromla birlikte seyreden akut interstisyel nefrit vakaları bildirilmiştir.

TOLECTİN® ve metabolitleri esas olarak böbrekler yoluyla atıldığından renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar yakından izlenmelidir ve bu hastaların daha düşük dozlara ihtiyaç duyabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

## İlerlemiş Renal Hastalık

İlerlemiş renal hastalığı olan hastalarda, TOLECTİN® kullanımına yönelik kontrollü klinik çalışma verileri mevcut değildir. Bu nedenle ilerlemiş renal hastalığı olan hastalarda

TOLECTİN® tedavisi önerilmez. Eğer TOLECTİN® tedavisine başlama zorunluluğu varsa, hastanın renal fonksiyonu yakından izlenmelidir.

#### Anaflaktoid Reaksiyonlar

Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi, daha önce TOLECTİN® kullandığı bilinen hastalarda anaflaktoid reaksiyonlar oluşabilir. Aspirin triadı olan hastalara TOLECTİN® verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipleri olsun veya olmasın rinit gelişen veya aspirin ya da başka NSAİİ'leri aldıktan sonra ciddi, potansiyel olarak ölümcül olabilen bronkospazm gelişen astım hastalarında ortaya çıkar ("**4.3 Kontrendikasyonlar**" ve "Önceden Astım Varlığı" bölümlerine bakınız).

Anaflaktoid reaksiyon oluştuğunda acil yardım alınmalıdır.

#### Deri Reaksiyonları

TOLECTİN® dahil NSAİİ'ler eksofoliyatif dermatit, Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve ölümcül seyredabilen toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ciddi advers deri olaylarına neden olabilir. Bu ciddi olaylar herhangi bir ön belirti vermeden oluşabilir. Hastalar ciddi deri belirtilerinin bulgu ve semptomları konusunda bilgilendirilmelidir ve deride döküntü veya herhangi başka bir hipersensitivite belirtisi ilk görüldüğünde ilaç kullanımı durdurulmalıdır.

#### Gebelik

Gebeliğin son dönemlerinde diğer NSAİİ'lerde de olduğu gibi TOLECTİN® kullanımından kaçınılmalıdır; çünkü ductus arteriosus'un erken kapanmasına neden olabilir.

#### Oftalmolojik Etkiler

Hayvanlarda gözlenen oküler değişiklikler ve NSAİİ'lerin kullanımı ile bildirilen advers göz bulguları nedeniyle, TOLECTİN® tedavisi sırasında görme bozuklukları gelişen hastaların oftalmolojik değerlendirmesinin yapılması önerilir.

#### Hepatik Etkiler

TOLECTİN® dahil NSAİİ'leri kullanan hastaların %15'e kadar bir kısmında bir veya daha fazla karaciğer testinde sınır değerlerinde yükselmeler oluşabilir. Bu laboratuvar anormallikleri tedavinin devamında ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya geçici olabilir. NSAİİ'lerle yapılan klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST değerlerinde belirgin (normalin üst sınırının yaklaşık 3 veya daha fazla katı) artışlar bildirilmiştir. Ayrıca, nadiren sarılık ve ölümcül fulminan hepatit gibi ciddi hepatik reaksiyonlar, karaciğer nekrozu ve hepatik yetmezlik vakaları bildirilmiş ve bunlardan bazıları ölümlle sonuçlanmıştır.

TOLECTİN® tedavisi sırasında herhangi bir hastada karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündürecek belirti ve/veya semptomlar gözlenirse veya anormal bir karaciğer testi sonucu elde edilirse, bu hasta daha ciddi bir hepatik reaksiyon gelişimi bulgusu açısından değerlendirilmelidir. Karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse veya sistemik belirtiler (örneğin; eozinofili, döküntü v.b.) oluşursa, TOLECTİN® kullanımı sonlandırılmalıdır.

#### Hematolojik Etkiler

TOLECTİN® de dahil olmak üzere NSAİİ kullanan hastalarda bazen anemi gözlenir. Bu durum sıvı retansiyonuna, gizli veya belirgin GI kan kaybına veya tam olarak tanımlanamamış olan eritropoez üzerindeki etkiye bağlı olabilir. TOLECTİN® de dahil uzun süreli NSAİİ tedavisinde olan hastalar anemi belirti ve semptomu gösteriyorlarsa, hemogloblin ve hematokrit düzeyleri kontrol edilmelidir. NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe

ederler ve bazı hastalarda kanama zamanını uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinden farklı olarak, trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri nicelik olarak daha düşüktür, daha kısa sürelidir ve geri dönüşümlüdür. Pıhtılaşma bozuklukları olan veya antikoagülan kullanan hastalar gibi trombosit fonksiyon değişikliklerinden advers olarak etkilenebilecek hastalar dikkatli bir biçimde izlenmelidir.

#### Önceden Astım Varlığı

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım bulunabilir. Aspirine duyarlı astımlı hastalarda aspirin kullanımı ölümcül olabilecek şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Bu tür aspirine duyarlı hastalarda aspirin ve diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil çapraz reaktivite bildirildiğinden dolayı, bu hastalarda TOLECTİN® kullanılmamalı ve önceden astımı olan hastalarda da ihtiyatla kullanılmalıdır.

#### Laboratuvar Testleri

Herhangi bir uyarıcı semptom oluşmadan ciddi Gİ sistem ülserasyonu ve kanaması oluşabileceğinden, doktorlar Gİ kanama belirti ve semptomları açısından takip yapmalıdırlar. NSAİİ'lerle uzun süreli olarak tedavi gören hastalarda periyodik olarak tam kan sayımı ve biyokimya profili kontrol edilmelidir. Karaciğer veya böbrek hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişir, sistemik belirtiler (örneğin; eozinofili, döküntü v.b.) oluşur veya anormal karaciğer testleri devam eder veya kötüleşirse TOLECTİN® tedavisi sonlandırılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda (2 tablet) 1 mmol (23 mg)'dan daha fazla sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

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

##### İlaç Etkileşimleri

ADE-inhibitörleri: Yapılan bildirimler NSAİİ'lerin ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabileceğini düşündürmektedir. Bu etkileşim ADE-inhibitörleri ile eş zamanlı olarak NSAİİ kullanan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Aspirin: Diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi, tolmetin sodyumun da aspirin ile eş zamanlı kullanımı, advers olaylardaki potansiyel artış nedeniyle genellikle önerilmez.

Furosemid: Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler NSAİİ'lerin bazı hastalarda furosemid ve tiazidlerin natriüretik etkisini azaltabileceğini göstermiştir. Bu yanıt, renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmıştır. NSAİİ'lerle eş zamanlı tedavi sırasında hastalar renal yetmezlik belirtileri açısından ("**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**" / "Renal Etkiler" bölümüne bakınız) ve diğer bir yandan da diüretik etkinliğinin temin edilmesi için yakından gözlenmelidir.

Lityum: NSAİİ'ler, plazma lityum seviyelerinde artışa, renal lityum klerensinde de azalmaya neden olurlar. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artmış; renal klerens de yaklaşık olarak %20 azalmıştır. Bu etkiler, renal prostaglandin sentezinde NSAİİ'lerin neden olduğu inhibisyona bağlanmıştır. Bu nedenle, NSAİİ'ler ve lityum beraber uygulandıklarında, kişiler lityum toksisitesinin belirtileri açısından yakından takip edilmelidir.

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI'lar): SSRI'lar ile NSAİİ'lerin birlikte kullanımı kanama riskini artırabilir.

**Kortikosteroidler:** Kortikosteroidler ile NSAİİ'lerin birlikte kullanımı kanama riskini artırabilir.

**Metotreksat:** NSAİİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikimini kompetitif olarak inhibe ettikleri bildirilmiştir. Bu durum, metotreksat toksisitesini artırabileceklerinin göstergesi olabilir. NSAİİ'ler metotreksatla birlikte uygulandıklarında ihtiyatlı olunmalıdır.

**Varfarin:** Varfarin ve NSAİİ'lerin GI kanama üzerine etkileri sinerjistikdir. İki ilacı birlikte kullananlardaki ciddi GI kanama riski, bu ilaçlardan birini tek başına kullananlara oranla daha yüksektir.

**Hipoglisemik ajanlar:** Sülfonilürelerle veya insülinle tedavi gören erişkin diyabet hastalarında, TOLECTİN® veya hipoglisemik ajanların klinik etkilerinde herhangi bir değişiklik olmaz.

#### **İlaç/Laboratuvar Test Etkileşimleri**

Son nokta olarak asit presipitasyonuna (örneğin; sulfosalisilik asit) dayanan testlerin kullanıldığı idrar analizlerinde, idrardaki tolmetin sodyum metabolitlerinin proteinüri yönünden pozitif sonuçlara yol açtıkları saptanmıştır. Piyasada bulunan boya emdirilmiş reaktif stripler (örneğin; Albustix®, Uristix®, v.b.) ile yapılan proteinüri testlerinde bir etkileşim saptanmamıştır.

#### **İlaç-Besin Etkileşimleri**

Tek dozluk kontrollü bir çalışmada, TOLECTİN®'in süt ile birlikte uygulanması, doruk plazma tolmetin konsantrasyonları üzerinde herhangi bir etkiye neden olmazken, total tolmetin biyoyararlanımını %16 oranında azaltmıştır. TOLECTİN® bir öğünden hemen sonra alındığında doruk plazma tolmetin konsantrasyonu %50 oranında, total biyoyararlanımı da %16 oranında azalmıştır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:** Özel popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:** Pediyatrik popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi, C/D (3. trimester)'dir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

##### **Gebelik dönemi**

Gebelerde iyi kontrollü yeterli çalışma yoktur. Tolmetin, gebelik esnasında, ilk iki trimesterde eğer faydası fetusa muhtemel tehlikesinden üstün görülüyorsa kullanılmalıdır. Prostaglandin inhibitörlerinin hayvanlarda anormal doğum ve doğum gecikmesi rastlantısını artırdığı gösterilmiştir. Bu tip ilaçlar, gebeliğin 3. trimesterinde uterus içinde ductus arteriosus daralmasına sebep olarak yeni doğanda kalıcı pulmoner hipertansiyona sebep olabileceğinden kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Tolmetin sodyumun insan sütüne geçtiği gösterilmiştir. Süt emen bebeklerde tolmetin sodyuma bağlı olarak oluşabilecek ciddi advers reaksiyonlar nedeniyle, ilacın anne için olabilecek önemi de göz önüne alınarak ilacın veya emzirmenin kesilmesi ile ilgili karar verilmelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Üreme çalışmaları hayvanlardaki fertilitede bir bozulmayı ortaya koymamıştır. Ancak, diğer prostaglandin inhibitörleri ile olduğu gibi doğum olayı üzerinde etkiler gösterilmiştir.

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

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyonlar TOLECTİN® ile tedavi edilen ve 800'den fazlası en az 1 yıllık tedavi uygulanan toplam 4370 hastadaki gözlemlere dayanmaktadır. Aşağıda vücut sistemlerine göre bildirilen bu advers reaksiyonlar, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar için tipik olan reaksiyonlardır ve beklendiği gibi Gİ şikayetler en sık rastlanan reaksiyonlardır. TOLECTİN® ile yapılan klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %10'u advers reaksiyonlar nedeniyle çalışmayı yarıda bırakmıştır ve bu advers reaksiyonların çoğunluğu Gİ kaynaklıdır.

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).

Aşağıda belirtilen, yaygın olarak oluşan advers olaylar kontrollü klinik çalışmalarda bildirilmiştir.

Yaygın olmayan yan etkiler ise kontrollü klinik çalışmalarda veya ilacın piyasaya çıkışından sonra bildirilmiştir. TOLECTİN® ile bu advers reaksiyonlar arasında nedensel bir ilişki olma olasılığı bulunmaktadır.

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

Yaygın: Hemoglobin ve hematokrit seviyelerinde Gİ kanama ile ilişkili olmayan küçük ve geçici düşüşler meydana gelmiştir. Bu değişiklikler diğer NSAİİ ile bildirilen değişikliklerle benzerdir.

Yaygın olmayan: Hemolitik anemi, trombositopeni, granülositopeni, agranülositoz

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Kilo alımı\*, kilo kaybı\*

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş dönmesi\*, uyuşukluk, depresyon

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Görme bozukluğu

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

Yaygın: Kulak çınlaması

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Kan basıncı artışı\*

Yaygın olmayan: Marjinal kardiyak fonksiyonlu hastalarda konjestif kalp yetmezliği

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Ödem\*

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı (%11), dispepsi\*, gastrointestinal sıkıntı\*, karın ağrısı\*, diyare\*, flatulans\*, kusma\*, konstipasyon, gastrit ve peptik ülser. Ülser hastalarının %40'ı daha önce de peptik ülser hastalığı hikayesine sahipti ve/veya peptik ülserle neden oldukları bilinen kortikosteroidler de dahil olmak üzere eş zamanlı anti-inflamatuvar ilaç kullanmaktaydı.

Yaygın olmayan: Peptik ülser bulgusu birlikte olan veya olmayan gastrointestinal kanama, perforasyon, glossit, stomatit, hepatit, karaciğer fonksiyon bozuklukları.

### **Deri hastalıkları**

Yaygın: Deri irritasyonu

Yaygın olmayan: Ürtiker, purpura, eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın: BUN artışı, idrar yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Hematüri, proteinüri, dizüri, böbrek yetmezliği

### **Tüm vücut**

Yaygın: Baş ağrısı\*, asteni\*, göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Anaflaktoid reaksiyonlar, ateş, lenfadenopati, serum hastalığı

\* TOLECTİN® ile tedavi edilen hastaların %3 ila %9'unda meydana gelen reaksiyonlar. Hastaların %3'ünden daha azında oluşan reaksiyonlar işaretlenmemiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda 100'de 1'den daha az sıklıkla bildirilen veya ilacın piyasaya çıkışından sonra bildirilen başka advers reaksiyonlar da mevcuttur; ancak TOLECTİN® ile bildirilen reaksiyon arasında nedensel bir ilişki saptanamamıştır. Nadiren bildirilen bu reaksiyonlar, nedensel ilişki olasılığının tamamen yadsınamaması nedeniyle, doktorlar için uyarıcı bir bilgi anlamında listelenmiştir.

Tüm Vücutta: Epistaksis

Özel Duyular: Optik nöropati, retinal ve maküler değişiklikler

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Aşırı doz durumunda kusma sağlanarak veya gastrik lavajla mide boşaltılmalı ve daha sonra aktif kömür uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Non-steroid antiinflamatuvar, ATC kodu: M01AB03

Tolmetin antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkiye sahiptir. Bu etkilerin tam mekanizması açıkça bilinmemekle beraber prostaglandin sentezi inhibisyonuna bağlı gözükmektedir. Tolmetinin hipofiz-adrenal fonksiyonunu uyarıcı etkisi yoktur.



Tolmetin tedavinin ilk haftasında ağrı ve sertliği hafifletir, şişliği ve gerginliği azaltır; hareket yeteneğini, sıkma kuvvetini ve diz eklemi fonksiyonunu artırır. Sonuç olarak genellikle tedavinin ikinci gününde subjektif, 3-4'üncü gününde objektif iyileşme görülebilir.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Emilim: TOLECTİN® , tedavi dozunda ağızdan alındıktan sonra çabuk ve tam olarak emilir.

Dağılım: 30-60 dakikada plazma zirve seviyesine ulaşır. 400 mg ağızdan alındıktan sonra zirve seviye yaklaşık 40 µg/ml'dir.

Biyotransformasyon: Plazmadan bifazik eliminasyonu dolayısıyla yarı ömrü, çabuk safha için 2 saat; yavaş safha için 5 saattir.

Eliminasyon: Alınan dozun hemen hepsi 24 saat içinde idrarla inaktif oksidatif metabolitler veya tolmetin bileşikleri şeklinde atılır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Tolmetin sodyum, sıçanlarda, günde 75 mg/kg'lık dozların kullanıldığı 24 aylık bir çalışmada; farelerde, günde 50 mg/kg'lık dozların kullanıldığı 18 aylık bir çalışmada karsinojenik etki göstermemiştir.

Ames Salmonella-Mikrozomal Aktivasyon Testi'nde tolmetin sodyuma ait mutajenik potansiyel tespit edilmemiştir.

Hayvanlardaki üreme çalışmalarında fertilitede bir azalmaya yol açmamıştır. Diğer prostaglandin inhibitörlerinde olduğu gibi doğumu etkilediği bulunmuştur.

Non-teratojenik etkiler: NSAİİ'lerin fetal kardiyovasküler sistem üzerindeki bilinen etkileri (ductus arteriosus'un kapanması) nedeniyle, hamilelik sırasında (özellikle de hamileliğin son döneminde) kullanımından kaçınılmalıdır.

### **Doğum Eylemi**

NSAİİ'lerle yapılan sıçan çalışmalarında, prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarla olduğu gibi distosi insidansında artış, doğum eyleminin uzaması ve doğan yavruların yaşam süresinde azalma meydana gelmiştir. TOLECTİN®'in hamile kadınlardaki doğum eylemi üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

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

Mikrokristalin selüloz

Prejelatinize nişasta

Kolloidal silikon dioksit

Talk

Magnezyum stearat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3. Raf ömrü**

60 aydır.

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

30 ve 60 tabletlik Al/PVC blister ambalajlarda.

#### **6.6. Tıbbi üründe arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış ürünler yada artık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir. Özel bir gereklilik yoktur.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

CILAG AG - İsviçre lisansı ile;  
Gürel İlaç Ticaret A.Ş.  
Okmeydanı, Boruçiçeği Sokak No: 16  
34382 Şişli - İSTANBUL  
Tel no : (0212) 220 64 00  
Faks no : (0212) 222 57 06

### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

131/76

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

İlk ruhsat tarihi : 25.11.1982  
Ruhsat yenileme tarihi : 17.11.2007

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-----