KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TOLEDAK FORT 400 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film kaplı tablet 400 mg etodolak içerir.

Yardımcı maddeler: Her bir film kaplı tablet 258 mg laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilen) içerir.

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

- Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisinde,
- 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:
Erişkin dozu günde 400-1200 mg arasındadır. Maksimum günlük doz 1200 mg'ı aşmamalıdır. Sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez kullanılmaktadır.

Tedavi hedefleriyle uyumlu olarak etkili olabilen en düşük doz, en kısa süre için kullanılmalıdır.

Başlangıç tedavisine cevap alındıktan sonra doz ve doz aralığı hastanın ihtiyaçlarına göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Farklı doz titrasyonları gerektiğinde, doktor gözetiminde TOLEDAK FORT'un diğer formları ile tedaviye devam edilebilir.

Günlük 1200 mg'dan fazla kullanımının güvenli olup olmadığı kanıtlanmamıştır.

Tolerans veya taşiflaksi geliştiği bildirilmemiştir.

Uygulama şekli:
Oral yoldan uygulanır. Tercihen yemeklerle birlikte ya da yemeklerden sonra alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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 uzaklaştırılamaz.

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.

Pediyatrik popülasyon:
Etodolak etkinlik ve güvenlilik bakımından pediyatrik hastalarda değerlendirilmemiştir, bu nedenle 18 yaş altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik 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.

4.3. Kontrendikasyonlar
TOLEDAK FORT, etodolak'a veya tabletin içerdiği herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

TOLEDAK FORT, olası çapraz 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.

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

TOLEDAK FORT, 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.

Gebeliğin son trimestrinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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 kullanılmasıkontrendikedir.

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 nonselektif non-steroidal antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar ile 3 yıla varan süreler ile yapılan klinik çalışmalarda fatal olabilen ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve felç riskinin yüksek olduğu görülmüştür. COX-2 selektif olan ve olmayan tüm NSAİ ilaçlarda benzer bir risk bulunabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu bilinen ya da kardiyovasküler hastalık bakımından risk faktörü bulunan hastalarda, risk daha yüksek olabilir. NSAİ ilaç tedavisi uygulanan hastalarda, potansiyel bir advers kardiyovasküler etki riskini minimuma indirmek için etkili en düşük doz, mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Daha önce kardiyovasküler semptomlar görülmediyse bile, hastalar ve doktorlar bu tür olayların meydana gelmesi konusunda dikkatli olmalıdır. Hastalara ciddi kardiyovasküler olayların belirti ve/veya semptomları ve meydana gelmesi durumunda ne yapmaları gerektiği konularında bilgi verilmelidir.

NSAİ ilaçların kullanımıyla artan ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar meydana gelme riskini, eşzamanlı kullanılan aspirinin azalttığı konusunda tutarlı kanıtlar yoktur. Aspirin ile bir NSAİ ilacın eşzamanlı kullanılması ciddi gastrointestinal etki riskini artırır (bkz. Bölüm 4.4).

Koroner arter by-pass ameliyatından sonraki ilk 10-14 gün içinde ağrı tedavisi için COX-2 selektif NSAİ ilaçların kullanıldığı iki büyük, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve felç insidansının arttığı görülmüştür (bkz. Bölüm 4.3).

Hipertansiyon:

Diğer NSAİ ilaçlar gibi TOLEDAK FORT da, hipertansiyon oluşmasına ya da önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesine yol açabilir ve bu durum kardiyovasküler olay insidansının artmasına sebep olabilir. Tiyazid ya da kıvrım diüretiği kullanan hastalar NSAİ ilaçlar aldığı zaman, bu ilaçlara cevaplar bozulabilir. TOLEDAK FORT da dahil, tüm NSAİ ilaçlar hipertansiyonlu hastalarda dikkatli bir

şekilde kullanılmalıdır. Kan basıncı, NSAİ ilaç tedavisinin başlangıcında ve tedavi boyunca yakından izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:
NSAİ ilaç kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem görülmüştür. TOLEDAK FORT sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Gastrointestinal etkiler – Ülserasyon, kanama ve perforasyon riski:
Non-steroidal antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlarla tedavi olan hastalarda, tedavinin herhangi bir döneminde ve herhangi bir uyarıcı semptom görülmeksizin; mide, ince bağırsak veya kalın bağırsakta 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 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.

NSAİ ilaçlar ülser hastalığı ya da gastrointestinal kanama hikayesi bulunan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanama hikayesi bulunan ve NSAİ ilaçlar kullanan hastalarda gastrointestinal kanama oluşma riski, bu risk faktörlerinden hiçbiri bulunmayan hastalara oranla 10 kattan fazladır. NSAİ ilaçların uygulandığı hastalarda; eşzamanlı oral kortikosteroid ya da antikoagülan kullanımı, NSAİ ilaç tedavisinin uzun süreli olması, sigara alışkanlığı, alkol kullanma, ileri yaşta olma ve genel sağlık durumunun kötü olması, gastrointestinal kanama riskini artıran diğer faktörlerdir. Spontan fatal gastrointestinal olayların büyük bir bölümü, yaşlı ya da genel sağlık durumu bozuk hastalarda görülmektedir; bu nedenle bu popülasyonun tedavisinde özellikle dikkatli olmak gerekir.

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

Renal etkiler:
NSAİ ilaçların uzun süreli kullanımı, renal papiller nekroz ya da diğer renal patolojilere yol açmaktadır. Renal prostaglandinlerin, böbreğin perfüzyonunu sağlamada kompensatuar rol oynadıkları hastalarda da renal toksisite gözlenir. Bu hastalara NSAİ bir ilacın uygulanması, prostaglandin üretiminde ve renal kan

akımında belirgin renal dekompansasyona yol açacak derecede doza bağlı azalmaya neden olabilir. Bu tür bir risk altındaki hastalar; böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar, diüretik ve ADE inhibitörü kullananlar ve yaşlı hastalardır. NSAİ ilaç tedavisinin sonlandırılması ile genelde tedavi öncesi duruma geri dönülür.

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

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

Daha ziyade bronşiyal astım, vazomotor rinit ve burun polipozisi bulunan hastalarda aspirin veya diğer NSAİ ilaçların alınması ile ciddi, fatal olabilecek bronkospazm ortaya çıkabilir. Bu gibi hastalarda fatal reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4.) Böyle vakalarda acil yardım yapılmalıdır.

Deri reaksiyonları:
Etodolak da dahil olmak üzere tüm NSAİ ilaçlar eksfoliatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi fatal olabilen ciddi deri advers olaylarına neden olabilir. Bu ciddi olaylar hiçbir belirti vermeden meydana gelebilir. Hastalara ciddi deri reaksiyonlarının belirti ve semptomları 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.

<u>Önlemler:</u>
Genel:
Etodolak, kortikosteroid yerine ya da kortikosteroid tedavisinin yetersizliğinde kullanılmaz. Kortikosteroidlerin aniden durdurulması hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Uzun süreli kortiokosteroid tedavisi uygulanmakta olan hastalarda, kortikosteroid tedavisinin durdurulmasına karar verilmişse, tedavinin idameli olarak azaltılması gerekir.

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

Hepatik etkiler:
NSAİ ilaç kullanan hastaların % 15'e yakın bir bölümünde bir veya daha fazla karaciğer fonksiyon testi değerinde sınırda 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 değişmeler ilerleyebilir, değişmeden kalabilir, ya da tedavinin devam etmesine rağmen geçici olabilir. NSAİ ilaçların kullanımı ile nadiren sarılık ve fatal fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği (bazıları fatal sonuçlanan) gibi ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir.

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

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

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

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

Hastalar için bilgi
Etodolak, diğer NSAİ ilaçlar gibi, miyokard infarktüsü ya da felç gibi ciddi kardiyovasküler yan etkilere neden olabilir ve bunlar hastanede yatma ve hatta ölüm ile sonuçlanabilir. Ciddi kardiyovasküler olaylar uyarıcı semptomlar olmadan meydana gelebilirse de, hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı, halsizlik, konuşmada pelteklik gibi belirti ve semptomlara dikkat etmeli ve bunlara benzer herhangi bir belirti ya da semptom görürlerse tıbbi yardım almalıdır. Hastalara bu izlemenin önemi vurgulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4)

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

yan etkilere neden olabilir.

Ciddi gastrointestinal sistem ülserasyon ve kanaması, uyarıcı semptomlar bulunmadan da meydana gelebildiği için, doktorlar kronik tedavi uygulanan hastaları ülserasyon ve kanamanın belirti ve bulgularına dikkat etmeleri konusunda uyarmalı ve epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemezi içeren herhangi bir belirti ya da semptom bakımından izlemeli ve onlara da bu izlemenin önemini bildirmelidirler (bkz. Bölüm 4.4 ~~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 gelebilirse de, hastalar deride döküntü ve vezikül, ateş ya da kaşınma gibi diğer aşırı duyarlılık belirti ve semptomlarına dikkat etmeli ve herhangi bir belirti ya da semptom 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 heptatotoksisitenin uyarıcı belirti ve semptomları konusunda bilgi verilmelidir (örneğin; bulantı, yorgunluk hali, letarji, prurit, sarılık, sağ üst kadranda duyarlılık ve grip benzeri sendrom). Eğer bunlar meydana gelirse, hastalara tedaviyi durdurup hemen tıbbi yardım almaları söylenmelidir.
Hastalara, bir anafilaktoid reaksiyon meydana gelirse (örneğin; solunum güçlüğü, yüz ya da boğazda şişme) acil tıbbi yardım almaları da söylenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ~~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.

Her bir film kaplı tablet 258 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtımsal 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

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE)-inhibitörleri: Çalışmalarda NSAİ ilaçların ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabileceği gösterilmiştir. NSAİ ilaçlar ile ADE-inhibitörlerinin eşzamanlı verildiği hastalarda bu etkileşim göz önünde tutulmalıdır.

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

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

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

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

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

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

Siklosporinler: Siklosporin ile ilişkili nefrotoksisite artabilir.

Fenilbutazon ve probenesid: Fenilbutazon ve probenesid 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 zidovudinle birlikte kullanıldığında hematolojik toksisite riskini artırır.

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

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

İlaç/laboratuvar testi etkileşmeleri
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 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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlarda etkileşimlere ilişkin ek bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
18 yaşın altındaki çocuklarda, etodolak için güvenlilik ve etkinlik çalışmaları yapılmadığı için, bu ilacın çocuklarda kullanımı önerilmez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: Birinci ve ikinci trimester C/Üçüncü trimester D

Kronik nonsteroidal antiinflamatuvar tedavi alan hastalarda, beklenmeyen kanama, ülser ve perforasyon gibi ciddi gastrointestinal toksik etkiler yaratabilir. 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. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. TOLEDAK FORT, gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hamile kadınlarda yapılmış yeterli ya da iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Etodolak hamilelik sırasında ancak potansiyel yararı fetus üzerine olan potansiyel risklerinden fazla ise kullanılmalıdır. NSAİ ilaçlar doğum ve duktus arteriozusun kapanması yönünden insanlarda fetüsün kardiyovasküler sistemi üzerinde bilinen etkilerinden dolayı, hamileliğin son trimesterinde kullanılmamalıdır.

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

Laktasyon dönemi
Etodolak'ın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç insan sütüne geçtiğinden ve etodolak'ın emzirilen yeni doğanlarda ciddi yan etki potansiyeli bulunduğundan, ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak emzirmeyi veya ilacı durdurma arasında bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Etodolak 16 mg/kg (94 mg/m^2) 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

Etodolak 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

Rapor edilen istenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre listelenmiştir.
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Ekimoz, anemi, trombositopeni, kanama zamanında artış, agranülositoz, hemolitik anemi, lökopeni, nötropeni, pansitopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Ödem, serum kreatininde artış, daha önce kontrol altında olan diyabetik hastada hiperglisemi, vücut kilosunda değişiklik, 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: Sağırlık

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Astım, eozinofili ile pulmoner infiltrasyon, bronşit, dispne, farenjit, rinit, sinüzit

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Dispepsi, karın ağrısı, diyare, flatulans, bulantı, konstipasyon, gastrit, melena, kusma
Yaygın olmayan: Susama, ağız kuruluğu, ülseratif stomatit, anoreksi, eruktasyon, duodenit, kanamalı ya da kanamasız peptik ülser ve/veya perforasyon, bağırsak ülserasyonu, pankreatit, striktür ya da kardiyospazm ile birlikte veya tek başına özofajit, kolit

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 yolu hastalıkları
Yaygın: Disüri, sık idrar yapma
Yaygın olmayan: BUN'da yükselme, böbrek yetmezliği, böbrek bozukluğu, renal papiller nekroz, sistit, hematüri, renal kalkül, interstisiyel nefrit, uterusta kanama düzensizlikleri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Titreme ve ateş
Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyon, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar (şok dahil), infeksiyon, baş ağrısı

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

4.10.

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 aşımlarından (normal dozun 5-10 katı) hemen sonra bağırsak dekontaminasyonu endike olabilir. Bu, emezis ve/veya bir ozmotik katartik ile aktif kömür (erişkinlerde 60-100 g, çocuklarda 1-2 g/kg) yoluyla yapılmalıdır.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiinflamatuar ve antiromatik ürünler (Non-steroid yapılılar) – Asetik asit türevleri ve benzerleri
ATC kodu: M01AB08

Etodolak, hayvan modellerinde antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik etkiler gösteren bir nonsteroidal antiinflamatuar (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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

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 37-88 mL/dak), hemodiyaliz uygulanan 9 hasta ile kompanse karaciğer sirozu bulunan 10 hastada değerlendirilmiştir.

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

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

Emilim:
Etodolak oral yoldan alındığında iyi absorbe edilir.

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 (± 1 SS) doruk plazma konsantrasyonları yaklaşık 14 ± 4 – 37 ± 9 □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 etodolak'ın zirve konsantrasyonları uygulanan doz ile orantılıdır, fakat 600 mg dozun uygulanmasından sonra ulaşılan doruk konsantrasyonu, daha düşük dozlara dayanılarak ön görülenden yaklaşık % 20 daha yüksektir.

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

Farmakokinetik parametreler	**Ortalama ± SS**

Oral absorpsiyon miktarı (biyoyararlanım) (F)	≥ %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:
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
- hidroksillenmiş metabolitler (6-,7- ve 8-OH)	% 5
- hidroksillenmiş metabolit glukuronidleri	% 20
- tanımlanmamış metabolitler	% 33

Feçesle itrah dozun % 16'sını oluşturmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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

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

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.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

Karsinojenez, mutajenez ve üreme bozukluğu

Farelere 2 yıl ve sıçanlara 18 ay süreyle 15 mg/kg/gün (sırasıyla 45 ve 89 mg/m2) 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/m2) oral dozlara kadar erkek ve dişi sıçanlarda üreme bozukluğuna neden olmamıştır. Bununla beraber, 8 mg/kg grubunda döllenmiş yumurta implantasyonunda azalma olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet;

- Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilen)
- Sodyum nişasta glikolat
- Mikrokristalin selüloz
- Kolloidal silikon dioksit
- Polivinil pirolidon
- Magnezyum stearat

Film Kaplama*

- Hidroksipropilmetil selüloz
- Titanyum dioksit
- Polietilen glikol 400

** Karışım halinde temin edilir.*

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC'ın altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TOLEDAK FORT; 10, 14 ve 30 tabletlik PVC/PE/PVDC/Al blister ambalajda, karton kutuda sunulmaktadır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Berat Beran İlaç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.
Yenişehir Mah. Özgür Sok. No: 16 Ataşehir/İstanbul
0 216 456 65 70 (Pbx)
0 216 456 65 79 (Faks)

8. RUHSAT NUMARASI

2025/374

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.08.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ