

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ETOPLUS 400 mg/8 mg/20 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Etodolak	400 mg
Tiyokolşikosid	8 mg
Famotidin	20 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 230 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

ETOPLUS, daha önceden geçirilmiş gastrointestinal ülseri olanlarda veya gastroözofageal reflüsü kanıtlanan yetişkinlerde ve 16 yaştan itibaren adolesanlarda aşağıda belirtilen durumlarda;

Osteoartrit, vertebral kolonun ağrılı sendromları, eklem dışı romatizma, akut spinal patolojideki ağrılı kas spazmlarının tedavisinde, travma sonrası ve postoperatif ağrıda endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Ağız yoluyla kullanım içindir.

#### Pozoloji:

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

#### Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Önerilen dozların aşılmasından veya uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır.

#### Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Film kaplı tabletler tok karnına su ile alınmalıdır.

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

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Böbrek yetmezliği:

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

Tiyokolşikosidin ise böbrek yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

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

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

#### **Karaciğer yetmezliği:**

ETOPLUS 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 bağlıdır ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz azaltılabilir. Tiyokolşikosidin ise karaciğer yetmezliği olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir. Karaciğer sirozu olan hastalarda, famotidin plazma konsantrasyonu ve idrardaki atılımı, sağlıklı gönüllülerde olduğu gibidir. Bu nedenle doz azaltılmasına gerek yoktur.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

ETOPLUS, güvenlik endişeleri nedeniyle 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 5.3).

#### **Geriatrik popülasyon:**

ETOPLUS içerisinde yer alan tiyokolşikosidin yaşlı hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir.

Yaşlı hastalarda advers reaksiyonların görülme riski yüksektir.

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

Renal ve hepatik fonksiyonların yaşla birlikte azalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etodolak, tiyokolşikosid ve/veya famotidin içeren bileşiklere ve ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Olası çapraz ilaç reaksiyonlarından dolayı aspirin, ya da diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile tedavi sırasında alerjik reaksiyonlar gelişen hastalarda ya da akut astım, rinit, ürtiker geçmişi olan hastalarda,
- Etodolak, daha önceki NSAİİ ilaçlarla tedavi ile ilgili gastrointestinal kanama veya perforasyon geçmişi bulunan hastalarda,
- Ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda, by-pass ve kalp ameliyatından hemen önce veya sonra,

- Etodolak, aktif peptik ülseri olan hastalarda (diğer non steroidal anti inflamatuvar ilaçların sebep olduğu gastrointestinal hemoraji de dahil),
- Gevşek paralizide; adale hipotonisinde,
- Tüm gebelik ve laktasyon süresince,
- 16 yaş ve altındaki çocuklarda,
- Çocuk doğurma potansiyeli olan ve etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda (Bkz. Bölüm 4.6).
- Diğer H<sub>2</sub> reseptör antagonisti ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Etodolak kaynaklı uyarılar ve önlemler:

##### Kardiyovasküler (KV) risk

- NSAİİ'ler ölümcül olabilecek KV trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk, kullanım süresine bağlı olarak artabilir. KV hastalığı olan veya KV hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir. ETOPLUS koroner arter "by-pass" cerrahisi öncesi ağrı tedavisinde kontrendikedir.

##### Gastrointestinal (GI) riskler

- NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya bağırsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi GI advers etkilere yol açarlar. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler.

Yaşlı hastalar ciddi GI etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar.

##### Uyarılar:

##### *Kardiyovasküler trombotik etkiler:*

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

NSAİ ilaçların kullanımıyla artan ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar meydana gelme riskini, eş zamanlı kullanılan aspirinin azalttığı konusunda tutarlı kanıtlar yoktur. Aspirin ile bir NSAİ ilacın eş zamanlı 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 ETOPLUS içeriğindeki etodolaktan dolayı, hipertansiyon oluşmasına ya da önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesine yol açabilir ve bu durum kardiyovasküler

olay insidansının artmasına sebep olabilir. Tiyazid ya da kıvrım diüretiği kullanan hastalar NSAİ ilaçlar aldığı zaman, bu ilaçlara cevaplar bozulabilir. Etodolak dahil, tüm NSAİ ilaçlar hipertansiyonlu hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Kan basıncı, NSAİ ilaç tedavisinin başlangıcında ve tedavi boyunca yakından izlenmelidir.

*Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:*

NSAİ ilaç kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem görülmüştür. Etodolak sıvı retansiyonu ya da kalp yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

Etodolak gibi non-steroidal antiinflatuar (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 yan etkilere maruz kalan beş hastadan sadece biri semptomatiktir. Bu nedenle gastrointestinal ülserasyon kanama perforasyon semptomları dikkatli izlenmelidir. NSAİ ilaç kullanımı ile ilişkili ciddi üst gastrointestinal sistem ülserleri, büyük kanamalar ya da perforasyonların 3-6 ay tedavi gören hastalarda yaklaşık %1, bir yıl tedavi görenlerde ise %2-4 oranında olduğu gösterilmiştir. Bu eğilimler kullanım süresinin uzaması ile devam eder ve tedavi kürü sırasında, ciddi gastrointestinal advers etki oluşma ihtimali artar. Bununla beraber, kısa süreli tedavide bile risk vardır.

Etodolak gibi NSAİ ilaçlar ülser hastalığı ya da gastrointestinal kanama hikayesi bulunan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Peptik ülser hastalığı ve/veya gastrointestinal kanama hikayesi bulunan ve NSAİ ilaçlar kullanan hastalarda gastrointestinal kanama oluşma riski, bu risk faktörlerinden hiçbiri bulunmayan hastalara oranla 10 kattan fazladır. NSAİ ilaçların uygulandığı hastalarda; eş zamanlı 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.

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 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 dekompanasyona 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 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 şekilde alerjik reaksiyonlar) görülmüş hastalara verilmemelidir.

Daha ziyade bronşiyal astma, vazomotor rinit ve burun polipozisi bulunan hastalarda aspirin veya diğer NSAİ ilaçların alınması ile ciddi, fatal olabilecek bronkospazm ortaya çıkabilir. Bu gibi hastalarda fatal reaksiyonlar bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3ve 4.4). Böyle vakalarda acil yardım yapılmalıdır.

#### *Deri reaksiyonları:*

Etodolak da dahil olmak üzere tüm NSAİ ilaçlar eksfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi fatal olabilen ciddi deri advers olaylarına neden olabilir. Bu ciddi olaylar hiçbir belirti vermeden meydana gelebilir. Hastalara ciddi deri reaksiyonlarının belirti ve semptomları bildirilmeli ve deri döküntüsü ya da aşırı duyarlılığın herhangi başka bir belirtisinde ilacın durdurulması gerektiği söylenmelidir.

#### *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.

Etadolak'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 sınırdışı artışlar olmaktadır. 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 ilaçların uzun süreli olarak kullanan hastalarda aneminin herhangi bir belirti veya bulgusu görülürse, hemoglobini 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 reversibildir. 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. 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 gelebileceği 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.).

Etodolak, diğer NSAİ ilaçlar gibi, eksfoliyatif 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 kaşıntı gibi diğer aşırı duyarlılık belirti ve semptomlarına dikkat etmeli ve herhangi bir belirti ya da semptom görürlerse tıbbi yardım almalıdır. Hastalarda herhangi bir döküntü meydana gelirse ilacı hemen durdurmaları ve mümkün olduğunca çabuk doktorlarına danışmaları söylenmelidir.

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

Hastalara hepatotoksisitenin uyarıcı belirti ve semptomları konusunda bilgi verilmelidir (örneğin; bulantı, yorgunluk hali, letarji, prurit, sarılık, sağ üst kadranda duyarlılık ve grip benzeri sendrom). Eğer bunlar meydana gelirse, hastalara tedaviyi durdurup hemen tıbbi yardım almaları söylenmelidir.

Hastalara, bir anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyon meydana gelirse (örneğin; solunum güçlüğü, yüz ya da boğazda şişme) acil tıbbi yardım almaları da söylenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

### *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.

Tiyokolşikosid kaynaklı uyarılar ve önlemler:

ETOPLUS'ın çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

ETOPLUS'ın içeriğinde yer alan tiyokolşikosid özellikle epilepsisi olan hastalarda ya da nöbet riski olan hastalarda nöbetleri hızlandırabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

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

Oral uygulamayı takiben diyare görülmesi halinde ETOPLUS tedavisi kesilmelidir.

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

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

Famotidin kaynaklı uyarılar ve önlemler:

ETOPLUS ile tedaviye başlamadan önce gastrik malignensi ihtimali dışlanmalıdır. ETOPLUS tedavisi ile sağlanacak semptomatik iyileşme gastrik malignensi olasılığını ortadan kaldırmaz. Minör gastrointestinal şikayetleri olan hastalara ETOPLUS uygulanmamalıdır. Duodenal ülseri ya da benign gastrik ülseri olan hastalarda *H. pylori* durumu belirtilmelidir. *H. pylori* 'li hastalara, mümkün olduğunca bakteriler için eliminasyon tedavisi uygulanmalıdır.

ETOPLUS esas olarak böbrekler yoluyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Kreatinin klerensinin 30 ml/dk.nın altında olduğu durumlarda günlük doz günde 1 tablete düşürülmelidir.

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

Her bir film kaplı tablet 230 mg laktoz (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*

*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, renal kleransını azaltarak ve/veya plazma proteinlerinden bağlarından ayırarak metotreksat plazma konsantrasyonlarını arttıracığı gözlenmiştir. Bu da metotreksat toksisite riskini arttırmaktadır. NSAİ ilaçların metotreksat ile eş zamanlı dikkatli kullanılması ve böbrek işlevinin gözlemlenmesi önerilmektedir.

*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 hızı) 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 gerilim 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 alışmalarında, 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 bilirubin (robilin) için yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. İdrarda keton cisimlerini tayin etmek için kullanılan diagnostik 'dip-stick' metodu, etodolak uygulanan bazı hastalarda yalancı-pozitif verilere neden olmuştur. Genelde bu fenomen, klinik yönden anlamlı başka olaylara neden olmamış ve doz ile bağlantılı bulunmamıştır.

Etodolak tedavisi serum ürik asit düzeylerinde hafif bir düşüşe neden olmuştur. Klinik çalışmalarda etodolak tedavisi uygulanan (600 mg-1000 mg/gün) artritli hastalarda 4 haftalık tedaviden sonra ortalama 1-2 mg/dL düşüşler görülmüştür. Bundan sonra bu düzeyler 1 yıla varan tedavi süreleri boyunca stabil kalmıştır.

#### *Tiyokolşikosid ile bağlantılı etkileşimler*

Yakın zamanlı klinik tecrübeler göz önüne alınarak, tiyokolşikosid, steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar, fenilbutazon, analjezikler ve nörit tedavisinde kullanılan preparatlar, anabolik steroidler, sedatifler, barbitüratlar ve süksinilkolin ile başarılı ve güvenli bir şekilde birlikte uygulanmaktadır.

Tiyokolşikosidin kas-iskelet sistemi üzerinde kas gevşetici etki gösteren diğer ilaçlarla birlikte alınması, birbirlerinin etkisini artırabileceklerinden dolayı önerilmemektedir. Aynı sebepten ötürü, düz kaslar üzerine etkili olan bir diğer ilaçla birlikte kullanılması durumunda, istenmeyen etkilerin görülme sıklığının artması ihtimaline karşı, daha dikkatli olunmalı ve hastanın gözlemlenmesi gerekmektedir.

#### *Famotidin ile bağlantılı etkileşimler*

Klinik olarak önemli bir ilaç etkileşimi tanımlanmamıştır.

Famotidin, sitokrom P450 ile bağlantılı enzim sistemi ile metabolize olan ilaçlarla önemli miktarda 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 yapılan 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 (rn. atazanavir) biyoyararlanımını, emilimin azalması şeklinde etkileyebilir.

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

Antasitler famotidinin Emilimini azaltabilirler ve daha düşük plazma famotidin konsantrasyonlarına neden olabilirler. 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:**

Etodolak ve tiyokolşikosid için 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:**

16 yaş altındaki çocuklarda, etodolak, tiyokolşikosid ve famotidin için güvenilirlik ve etkililik çalışmaları yapılmadığı için, bu ilacın çocuklarda kullanımı önerilmez.

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

#### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi X'dir.

ETOPLUS gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

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

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

#### **Gebelik dönemi:**

Hayvanlar üzerinde tiyokolşikosid ile yürütülen çalışmalarda teratojenik etkiler dahil olmak üzere üreme toksisitesi görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.3). Gebelik sırasında kullanım güvenilirliğini değerlendirebilmek amacıyla yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla, embriyo ve fetüs için oluşabilecek potansiyel zararlar bilinmemektedir.

Sonuç olarak, tiyokolşikosid gebelik döneminde ve çocuk doğurma potansiyeli olup etkili kontrasepsiyon kullanmayan kadınlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

#### **Laktasyon dönemi:**

Tiyokolşikosid ve famotidin anne sütüne geçtiği için, emzirme döneminde ETOPLUS kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3). Bu nedenle emziren anneler ya emzirmeyi ya da ilacı kesmelidir.

### **Üreme yeteneği/Fertilite:**

Etodolak ile erkek ve dişi sıçanlarda gerçekleştirilen fertilite çalışması 16 mg/kg'a (94 mg/m<sup>2</sup>) oral dozlara kadar fertilizasyon bozukluğuna neden olmamıştır. Ancak 8 mg/kg grubunda fertilize olmuş (döllenmiş) yumurtanın implantasyonunda azalma olmuştur.

Tiyokolşikosid ile sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fertilite çalışmasında 12 mg/kg'a kadar olan dozlarda hiçbir fertilite bozulması göstermemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (Bkz. Bölüm 5.3); Anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilesinin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Bir önlem olarak, ürünün önerilen dozun üzerindeki dozlarda veya uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Famotidin ile sıçanlarda ve tavşanlarda gerçekleştirilen fertilite çalışmalarında 500 mg/kg/gün'den 2000 mg/kg/gün'e kadar olan oral dozların uygulandığı ve IV olarak 200 mg/kg/güne kadar olan dozlarda fertiliteyi etkileyen ya da yetersiz fertiliteye yol açan herhangi bir belirtiye rastlanmamıştır.

500 mg/kg/gün'den, 200 mg/kg/gün'e kadar olan oral dozların uygulandığı ve i.v. olarak 200 mg/kg/güne kadar olan dozlarda fertiliteyi etkileyen ya da yetersiz fertiliteye yol açan herhangi bir belirtiye rastlanmamıştır.

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

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

Tiyokolşikosid ile yapılan klinik çalışmalar tiyokolşikosidin psikomotor performans üzerine etkisi olmadığında birleşmiştir. Bununla birlikte yaygın olarak sersemlik hali ortaya çıkabildiğinden bu gibi belirtiler yaşayan hastaların araç ve makine kullanmamaları veya dikkat gerektiren faaliyetler yapmamaları tavsiye edilmektedir (Bkz. Bölüm 4.8.)

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Tüm ilaçlar gibi ETOPLUS'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: Dizüri, sık idrar yapma

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 ve ateş.

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

Tiyokolşikosid kaynaklı istenmeyen etkiler

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kaşıntı.

Seyrek: Ürtiker.

Bilinmiyor: Anjiyonötik ödem.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Somnolans.

Bilinmiyor: Vazovagal senkop, geçici bilinç bulanıklığı veya eksitasyon, konvülsiyonlar.

### **Kardiyak hastalıklar**

Seyrek: Hipotansiyon.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

Yaygın olmayan: Bulantı, kusma.

### **Hepato-bilier hastalıklar**

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

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

Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonu.

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: 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 bilinmeyen**

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**

ETOPLUS ile henüz doz aşımı deneyimi yoktur.

### *Etodolak*

#### **Semptomlar**

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, idrarın alkalinizasyonu, hemodiyaliz ya da hemoperfüzyon büyük olasılıkla yararlı olmayacaktır.

### *Tiyokolşikosid*

#### Semptomlar

Tiyokolşikosid ile tedavi edilen hastalarda aşırı dozun spesifik bir semptomu bildirilmemiştir.

#### Terapötik önlemler

Doz aşımı olduğunda, medikal gözlem ve semptomatik tedbirler önerilmektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

### *Famotidin*

#### Semptomlar

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

Patolojik hipersekresyon hallerinde hastalara 1 yıldan daha uzun süreyle günde 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 grup: Kas gevşeticiler, santral etkili kas gevşetici ilaçlar, diğer santral etkili ilaçlar, tiyokolşikosid kombinasyonları

ATC kodu: M03BX55

### *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.

### *Tiyokolşikosid*

Tiyokolşikosid, kas gevşetici farmakolojik etkinliğe sahip, yarı-sentetik sülfürlenmiş bir kolşikosid türevidir.

Tiyokolşikosid, *in-vitro* ortamda yalnızca GABA-A ve striknine-duyarlı glisin reseptörlerine bağlanır. Bir GABA-A reseptör agonisti olarak etkinlik gösteren tiyokolşikosid, kas gevşetici etkilerini supraspinal düzeyde düzenleyici kompleks mekanizmalarla gösteriyor olabilir; bununla birlikte glisinerjik etki mekanizması hariç tutulamaz. Tiyokolşikosidin GABA-A reseptörleriyle etkileşim özellikleri, dolaşımdaki ana metaboliti olan glukuronid türeviyle kalitatif ve kantitatif olarak ortaktır (Bkz. Bölüm 5.2).

Tiyokolşikosid ve ana metabolitinin kas gevşetici özellikleri, *in vivo* olarak sıçan ve tavşanlarda gerçekleştirilen çeşitli prediktif modellerde gösterilmiştir. Tiyokolşikosidin spinalize sıçanlarda kas gevşetici etkisinin bulunmaması, bu bileşiğin baskın supraspinal etkisini göstermektedir.

Ayrıca, farmako-EEG çalışmaları, tiyokolşikosidin ve ana metabolitinin hiç bir sedatif etkisinin olmadığını göstermiştir.

### *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 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, tiyokolşikosid ve famotidin eşzamanlı uygulaması, bu ilaçların tek başına uygulandıklarında belirlenen farmakokinetik özelliklerini değiştirmemektedir.

### **Genel özellikler**

#### *Etodolak*

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 eş zamanlı uygulandığında farmakokinetik etkileşme görülmez.

#### Emilim:

Etodolak iyi absorbe edilir ve solüsyon formülasyonu ile karşılaştırıldığında, 200 mg kapsülün rölatif biyoyararlanımı %100'dür. Kütle denge çalışmaları esas alındığında da, tablet ya da kapsül formülasyonundan 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 görülenden yaklaşık % 20 daha yüksektir.

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

Farmakokinetik parametreler	Ortalama $\pm$ SS
Oral absorpsiyon miktarı (biyoyararlanım) (F)	$\geq \% 80$
Oral doz klerens (CL/F)	$47 \pm 16$ mL/saat/kg
Kararlı durum hacmi ( $V_{ss}/F$ )	$362 \pm 129$ mL/kg
Dağılım yarı ömrü ( $t_{1/2}/\alpha$ )	$0,71 \pm 0,50$ saat
Terminal yarı ömrü ( $t_{1/2}/\beta$ )	$7,3 \pm 4,0$ 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 ( $\pm 16$ ) mL/saat/kg ve terminal metabolizma yarı ömrü 7,3 ( $\pm 4,0$ ) saattir. Uygulanan dozun yaklaşık %72'si idrarda aşağıdaki şekilde bulunur (uygulanan dozun yüzdesi olarak belirtilmiştir):

- etodolak, değişmemiş	%1
- etodolak, glukuronid	%13
- hidrokksillenmiş metabolitler (6-,7- ve 8-OH)	%5
- hidrokksillenmiş 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 uzaklaştırılmaz.

Karaciğer yetmezliği: Kompanse karaciğer sirozu bulunan hastalarda toplam ve serbest etodolak metabolizması değişmemiştir. Bu hasta grubunda genelde doz ayarlaması gerekli olmamakla beraber, etodolak klerensi karaciğer fonksiyonuna bağımlıdır ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz azaltılabilir.

### *Tiyokolşikosid*

#### Emilim:

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

#### Dağılım:

Tiyokolşikosid insanlarda serum proteinlerine düşük düzeyde bağlanır (%13) ve bu bağlanma terapötik tiyokolşikosid konsantrasyonuna bağımlı değildir; serum protein bağlanmasında esas olarak serum albümini rol oynamaktadır.

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

Biyotransformasyon:

Oral uygulama sonrasında tiyokolşikosid önce aglikon 3-demetiltiyokolşikoside (SL59.0955) metabolize olur. Bu adımın esas olarak intestinal metabolizma aracılığıyla gerçekleşmesi, oral yolla uygulandığında dolaşımda değişmemiş tiyokolşikosid bulunmayışını açıklamaktadır.

Daha sonra SL59.0955, tiyokolşikoside eşdeğer farmakolojik etkinliğe sahip olan SL18.0740'a metabolize olur ve oral uygulama sonrasında tiyokolşikosidin farmakolojik etkinliğini destekler.

SL59.0955, didemetil-tiyokolşikisine de demetile olur.

Eliminasyon:

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

*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 famotidin eliminasyon yarı ömrü arasında yakın ilişki vardır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Famotidin kinetiği lineerdir.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Yaşlı hastalarda famotidin farmakokinetiğinde yaşa bağlı olarak klinik önemi olan değişimler görülmez.

Klerensin 10 ml altına düştüğü ağır böbrek yetmezliğinde eliminasyon yarı ömrü 20 saate kadar uzayabilir ve doz ayarı 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 veya mutajenik potansiyeli bulunmamaktadır. Embriyojenik veya teratojenik etkileri de yoktur. Ancak 2-14 mg/kg/gün alan sıçanlarda uzuv gelişiminde izole değişiklikler meydana gelmiştir.

#### **Karsinojenez, mutajenez ve üreme bozuklukları**

Farelere 2 yıl ve sıçanlara 18 ay süreyle 15 mg/kg/gün (sırasıyla 45 ve 89 mg/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) gap sayısında (dislokasyon bulunmayan kromatidlerde boyanmamış bölge %3 – 5,3) artış bulunduğu; kontroller ile aktif ilaç uygulanmış gruplar arasında başka bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Etodolak 16 mg/kg (94 mg/m<sup>2</sup>) oral dozlara kadar erkek ve dişi sıçanlarda üreme bozukluğuna neden olmamıştır. Bununla beraber, 8 mg/kg grubunda döllenenmiş yumurta implantasyonunda azalma olmuştur.

#### *Tiyokolşikosid*

##### Akut toksisite:

Tiyokolşikosid, yüksek dozlarda, oral yoldan akut uygulamayı takiben köpeklerde şiddetli kusmaya, sıçanlarda diyareye ve hem rodentlerde hem de rodent-olmayanlarda konvülsiyonlara sebep olmuştur.

##### Kronik toksisite:

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

Hem sıçanlarda  $\leq 2$  mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda hem de insan-olmayan primatlarda  $\leq 2,5$  mg/kg/günlük tekrarlayan dozlarda, 6 aylık dönemlere kadar oral yoldan uygulanan tiyokolşikosid ile, primatlarda 0,5 mg/kg/güne kadar tekrarlayan dozlarda 4 hafta süreyle intramüsküler yoldan uygulanan tiyokolşikosid iyi tolere edilmiştir.

Yüksek dozlarda, oral yolla akut uygulama sonrasında tiyokolşikosid köpeklerde kusmayı, sıçanlarda diyareyi ve hem kemirgenler hem de kemirgen olmayanlarda konvülsiyonları indüklemiştir.

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

##### Karsinojenite:

Karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

### Genotoksisite:

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

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

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

### Teratojenite:

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

### Fertilite bozuklukları:

Sıçanlarda gerçekleştirilen bir fertilite çalışmasında, 12 mg/kg'a kadar fertilitede bir bozulma gözlenmemiştir. Tiyokolşikosid ve metabolitleri, farklı doz düzeylerinde anöjenik etkiye neden olur (Bkz. Bölüm 5.3); anöjenik etkinin insanlarda erkek fertilitésinin bozulmasında bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

### *Famotidin*

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

#### Çekirdek tablet;

Laktoz Monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Mikrokristalin Selüloz

Sodyum Nişasta Glikolat

Kolloidal Silikondioksit  
Polivinilpirolidon  
Magnezyum Stearat

Film kaplama\*:

Hidroksipropilmetilselüloz  
Titanyumdioksit  
Polietilen Glikol 400

\* *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 blister ambalajlarda 14 film kaplı tablet içerir.

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

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyal “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Gensenta İlaç Sanayi ve Ticaret 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**

250/40

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

İlk ruhsat tarihi: 06.05.2013  
Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**