



# Збирен извештај за особините на лекот

ETOL SR (ЕТОЛ СР) 600 mg

Таблети со продолжено ослободување  
(Etodolac)

## 1. ЗАШТИТНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ETOL SR (ЕТОЛ СР) 600 mg таблети со продолжено ослободување

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 600 mg етодолак.

### Експципиенси:

Лактоза монохидрат.....105,75 mg

Натриум.....27 mg

За комплетна листа на експципиенси погледнете во делот 6.1

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

ЕТОЛ СР таблетите се наменети за орална администрација. Секоја таблета е бело обоена, овална, биконвексна и филм-обложена, содржи 600 mg на етодолак, и формулирана е како таблета со продолжено ослободување.

## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1. Терапевтски индикации

ЕТОЛ СР е индициран за акутна или долготрајна употреба кај пациенти кои страдаат од ревматоиден артритис и остеоартритис.

### 4.2. Дозирање и начин на употреба

#### Дозирање

Несаканите ефекти може да се намалат со користење на најниска ефикасна доза за најкраток период, потребен за контрола на симптомите (погледнете во делот 4.4).

**Возрасни:** една таблета дневно.

Безбедноста при дози поголеми од 600 mg на ден не е утврдена.

Не е пријавена појава на толеранција или тахифилакса.

**Повозрасни пациенти:** обично не е потребна промена на почетната доза кај повозрасни лица (погледнете во делот “Мерки на претпазливост”).

Повозрасните лица се изложени на зголемен ризик од појава на сериозни последици од несакани реакции. Ако се смета за неопходна употребата на НСАИЛ кај овие пациенти, треба да се користи најмалата ефективна доза и во најкраток можен рок на користење. Потребно е редовно да се следат овие пациенти поради можна појава на гастроинтестинално крварење за време на терапијата со НСАИЛ.

**Педијатриска популација:** не се препорачува употреба на овој лек кај деца.

#### Метод на администрација

За перорална употреба

Препорачливо е лекот да се зема со храна или после оброк. Таблетата треба да се проголта со доволна количина на вода.

#### **4.3. Контраиндикации**

**ЕТОЛ СР** не треба да се користи кај пациенти кои претходно покажале хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.

**ЕТОЛ СР** не треба да се користи кај пациенти со тешка срцева слабост.

**ЕТОЛ СР** не треба да се користи кај пациенти со активен улцер или историја на рекурентен пептичен улцер или историја на пептичен улцер (со две или повеќе докажани епизоди на појава на улкус или крварење).

НСАИЛ се контраиндицирани кај пациенти кај кои претходно се појавиле хиперсензитивни реакции (на пример: астма, ринитис ангиоедем или уртикарија) во текот на терапијата со ацетилсалицилна киселина или други нестероидни антиинфламаторни лекови.

Тешка срцева инсуфициенција, хепатална инсуфициенција и ренална инсуфициенција (погледнете во делот 4.4).

Во текот на последниот триместар од бременоста (погледнете во делот 4.6).

Историја на гастроинтестинално крварење или перфорација при претходно користење на НСАИЛ.

#### **4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот**

Несаканите ефекти може да се намалат со користење на најмалата ефективна доза за најкраток период, потребна за контрола на симптомите (погледнете во делот 4.2, и гастроинтестинални и кардиоваскуларни ризици, подолу).

Истовремената употребата на **ЕТОЛ СР** и НСАИЛ вклучувајќи и циклооксигеназа-2-селективни инхибитори треба да се избегнува (погледнете во делот 4.5).

**Повозрасни пациенти:**

Кај повозрасни лица е забележана зголемена фреквенција на појава на несакани реакции при употреба на НСАИЛ, особено гастроинтестинално крварење и перфорација кои можат да бидат фатални (погледнете во делот 4.2).

#### ***Кардиоваскуларни и цереброваскуларни ефекти:***

Потребно е соодветно следење и советување на пациентите кои имаат историја на хипертензија и/или блага до умерена конгестивна срцева слабост, поради можна појава на едем и задржување на течности, при терапија со НСАИЛ.

Клиничкото испитување и епидемиолошките податоци укажуваат дека употребата на некои НСАИЛ (особено при високи дози и долготрајна терапија) може да биде поврзана со малку зголемен ризик од артериска тромбоза (пример: миокарден инфаркт или мозочен удар). Нема доволно податоци да се исклучи таквиот ризик при користење на **ЕТОЛ СР**.

Пациенти со неконтролирана хипертензија, конгестивна срцева слабост, основана исхемична срцева болест, периферна артериска болест, и/или цереброваскуларна болест, може да користат **ЕТОЛ СР**, само по внимателно разгледување на нивната состојбата. Исто така користењето на овој лек треба внимателно да се разгледа пред започнување на долготраен третман кај пациенти со ризик фактори за кардиоваскуларни болести (на пример: хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушење).

#### ***Респираторни заболувања:***

Се препорачува внимателна употреба на **ЕТОЛ СР** кај пациенти кои страдаат или имаат претходна историјата на бронхијална астма, бидејќи е пријавено дека НСАИЛ можат да предизвикаат бронхоспазам кај овие пациенти.

#### ***Кардиоваскуларна, ренална и хепатална инсуфициенција***

Кај пациенти со ренално, кардиално или хепатално оштетување, особено оние кои земаат диуретици и повозрасни лица, треба да се следи реналната функција (погледнете во делот 4.3). Потребно е да се посвети посебно внимание при употреба на НСАИЛ, бидејќи може да резултира со дозно зависно намалување во формирањето на простагландините и појава на ренална инсуфициенција. Ако е можно дозата треба да се задржи на најниско можно ниво. Сепак, оштетувањето на бубрезите или функциите на црниот дроб поради други причини може да го променат метаболизмот на лекот. Пациенти кои истовремено примаат долготрајна терапија, особено повозрасни лица, треба да се следи можната појава на несакани ефекти и дозата треба се прилагоди според потребите, или да се прекине терапијата со овој лек.

#### ***Гастроинтестинално крварење, улцерација и перфорација:***

Сериозни гастроинтестинални несакани ефекти како што се крварење, улцерација и перфорација, кои може да бидат фатални, се пријавени и може да се случат во било

кое време со или без симптоми на предупредување, кај пациенти кои се третирани со НСАИЛ или со претходна историја на сериозни гастроинтестинални проблеми. Ако се појави било каков знак на гастроинтестинално крварење, терапијата со **ЕТОЛ СР** треба веднаш да се прекине.

### ***Тромбоцити:***

Иако нестероидните антиинфламаторни лекови немаат исти директни влијанија врз тромбоцитите како ацетилсалицилната киселина, сите лекови кои ја инхибираат биосинтезата на простагландини може да интерферираат до одреден степен со функцијата на тромбоцитите. Пациенти кои примаат **ЕТОЛ СР** и кои може да бидат негативно засегнати од ваквите активности, треба внимателно да се следат.

Пациенти кои дојготрајно примаат терапија со **ЕТОЛ СР** треба редовно да се проверуваат, како мерка на претпазливост за можните промени во бубрежната функција, хематолошките параметри, или хепаталната функција.

Ризикот од гастроинтестинално крварење, улцерација или перфорација е поголем со зголемување на дозите на НСАИЛ, кај пациенти со историја на улцер, особено ако има појава на хеморагија или перфорација (погледнете во делот 4.3) и кај повозрасни лица. Овие пациенти треба да ја започнат терапијата со најниска можна доза. Кај ваквите пациенти треба да се земе во предвид користење на комбинирана терапија со заштитни средства (на пример: мисопростол или инхибитори на протонска пумпа), како и кај пациенти кои мора истовремено да користат ниски дози на аспирин или други лекови кои може да го зголемат гастроинтестиналниот ризик (погледнете во делот 4.5).

Пациенти со историја на гастроинтестинална токсичност, особено повозрасни пациенти, треба да пријават било каква појава на абдоминални симптоми (посебно гастроинтестинални крварење), особено во почетните фази од лекувањето.

Треба да се советуваат пациентите да бидат претпазливи ако истовремено примаат лекови што би можело да зголемат ризикот од улцерации или крварење, како што е употребата на орални кортикостероиди, антикоагуланси како варфарин, селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин или антитромбоцитни лекови, како што е ацетилсалицилна киселина (погледнете во делот 4.5).

Ако се појави гастроинтестинално крварење или улцерација кај пациенти кои што примаат етодолак, третманот треба веднаш да се прекине.

НСАИЛ треба да се даваат со посебно внимание кај пациентите со историја на гастроинтестинални заболувања (улцеративен колитис, Кророва болест), бидејќи може да доведат до влошување на овие состојби (погледнете во делот 4.8).

### ***Системски еритематозен лупус и разни болести на сврзното ткиво:***

Кај пациенти со системски еритематозен лупус и разни нарушувања на сврзното ткиво може да се зголеми ризикот за појава на асептичен менингитис (погледнете во делот 4.8).

### ***Дерматолошки:***

Пријавена е појава на сериозни кожни реакции, од кои некои се фатални, како ексфолијативен дерматитис, Стивенс-Џонсонов синдром и токсична епидермална некролиза, поради употреба на НСАИЛ (погледнете во делот 4.8). Пациентите имаат најголем ризик за појава на овие реакции на почетокот на терапијата, поголем дел од овие реакции се јавуваат за време на првиот месец од третманот. **ЕТОЛ СР** треба да се прекине при првата појава на осип на кожата, мукозни лезии, или било кој друг знак на хиперсензитивност.

### ***Лактоза***

**ЕТОЛ СР** содржи лактоза. Пациенти со ретки наследни проблеми како нетолеранција на галактоза, вкупен дефицит на лактаза или глюкоза-галактоза малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

### ***Натриум***

Овој лек содржи 27 mg натриум во една доза. Овој податок треба да се земе во предвид кај пациенти на диета со контролиран внес на натриум.

## **4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции**

Бидејќи **ЕТОЛ СР** силно се врзува за протеините, може да има потреба од промена на дозата на другите лекови кои имаат висок афинитет за врзување со протеините.

*Други аналгетици вклучувајќи циклооксигеназа-2 селективни инхибитори:* Да се избегнува истовремена употреба на два или повеќе НСАИЛ (вклучувајќи и аспирин), бидејќи тоа може да го зголеми ризикот од несакани ефекти (погледнете во делот 4.4)

*Антихипертензиви:* Го намалува антихипертензивниот ефект.

*Диуретици:* Го намалува диуретично дејство. Диуретиците можат ја зголемат нефротоксичноста на НСАИЛ.

*Кардиотонични гликозиди:* НСАИЛ може да ја влошат срцева слабост, намалување на брзината на гломеруларна филтрација и зголемување на нивото на гликозиди во плазмата.

*Литиум:* Ја намалуваат елиминација на литиум.

*Метотрексат:* Ја намалуваат елиминација на метотрексат.

*Циклоспорин:* Го зголемува ризикот од нефротоксичност.

*Антикоагуланси:* НСАИЛ може да го зголемат ефектот на антикоагулансите, како што е варфарин (погледнете во делот 4.4)

*Антитромбоцитни средства и селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин:* го зголемува ризикот од гастроинтестинални крварења (погледнете во делот 4.4).

*Такролимус:* Кога НСАИЛ се земаат заедно со такролимус се зголемува ризикот од појава на нефротоксичност.

*Зидовудин:* Кога НСАИЛ се земаат заедно со зидовудин се зголемува ризикот од хематолошка токсичност. Постои доказ за зголемен ризик од хематроза и хематом кај ХИВ (+) пациенти кои боледуваат од хемофилија, а кои истовремено примаат терапија со зидовудин и ибупрофен.

Тестовите за билирубин може да дадат лажно позитивен резултат кој се должи на присуството на фенолни метаболити на **ЕТОЛ СР** во урината.

*Мифепристон:* НСАИЛ не треба да се користат 8 до 12 дена по администрација на мифепристон, бидејќи НСАИЛ може да го намалат ефектот на мифепристон.

*Кортикостероиди:* Го зголемува ризикот од гастроинтестинални улцерации или крварења (погледнете во делот 4.4)

*Кинолонските антибиотици:* податоците од тестови изведени на животни покажуваат дека НСАИЛ може да го зголемат ризикот од појава на конвулзии поврзани со употребата на кинолонските антибиотици. Пациентите кои земаат НСАИЛ и кинолони можат да имаат зголемен ризик од појава на конвулзии.

#### **4.6. Употреба за време на бременост и доење**

##### ***Плодност:***

Употребата на **ЕТОЛ СР** може да ја наруши женската плодност и не се препорачува кај жени што се обидува да забременат. Кај жени кои имаат проблеми со зачнување или кои се подложени на испитување на неплодност, треба да се разгледа можноста за прекинување на терапијата со **ЕТОЛ СР**.

##### ***Бременост:***

Лековите кои ја инхибираат биосинтезата на простагландини може да предизвикаат дистоција и одложено породување што е потврдено во студии кои се изведени на бремени животни.

Пријавена е појава на конгенитални аномалии при администрацијата на НСАИЛ кај поединци, сепак овие појави се јавуваат со ниска фреквенција и не следат некоја одредена шема. Со оглед на познатите ефекти на НСАИЛ врз кардиоваскуларниот систем на фетусот, некои инхибитори на биосинтезата на простагландини интерферираат со ризикот од затворање на дуктус артериозус, па поради тоа употреба во последниот триместар од бременоста е контраиндицирана. Почетокот на породувањето може да биде одложен и времетраењето може да се зголеми со зголемена тенденција за појава на крварење и кај мајката и детето (погледнете во делот 4.3). НСАИЛ не треба да се користат во текот на првите два триместри од бременоста или при породување, освен ако потенцијалната корист за пациентот го надминува потенцијалниот ризик кај фетусот.

### **Доење**

Во ограничени студии што до сега се достапни, докажано е дека НСАИЛ можат да се појават во млекото во многу ниски концентрации. НСАИЛ треба, доколку е можно, да се избегнуваат за време на доење.

### **4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини**

**ЕТОЛ СР** може да предизвика вртоглавица, поспаност, замор или појава на видни абнормалности. Пациентите треба да бидат свесни за тоа како реагираат на овој лек пред да почнат со возење или управување на машини.

### **4.8. Несакани дејства**

Била пријавена појава на едем, хипертензија и срцева слабост при терапија со НСАИЛ. Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци укажуваат дека употребата на некои НСАИЛ (особено при високи дози и долготраен третман) може да се поврзани со зголемен ризик од артериска тромбоза (на пример: миокарден инфаркт или мозочен удар) (погледнете во делот 4.4).

*Гастроинтестинални:* Пријавените несакани ефекти вклучуваат гадење, епигастрична болка, дијареа, проблеми со варење, горушица (враќање на желудечна киселина), надуеност, болки во стомакот, запек, повраќање, улцеративен стоматитис, диспепсија, хематемеза, мелена, ректално крварење, егзацербација на колитис, васкулитис, главоболка, вртоглавица, абнормален вид, пирексија, поспаност, тинитус, осип, пруритус, замор, депресија, несоница, конфузија, парестезија, тремор, слабост/малаксаност, диспнеа, палпитации, билирубинурија, аномалии на црниот дроб и жолтица, зачестено мокрење, дизурија, ангиоедем, анафилактична реакција, фотосензитивност, уртикарија и Стивенс-Џонсонов синдром и Кронова болест (погледнете во делот 4.4), кои биле пријавени по администрација. Поретко, била пријавена појава на гастритис. Многу ретко е пријавена појава на панкреатитис.

*Хиперсензитивност:* Пријавена е појава на хиперсензитивни реакции по терапијата со НСАИЛ. Овие реакции може да се поделат на (а) неспецифични алергиски реакции и анафилакса (б) реактивна астма на респираторен тракт, влошена астма, бронхоспазам или диспнеа, или (в) одредени кожни заболувања, вклучувајќи осип од најразличен вид, пруритус, уртикарија, пурпура, ангиоедем и поретко ексфолијативни и булозни дерматози (вклучувајќи епидермална некролиза и еритема мултиформе).

*Кардиоваскуларни и цереброваскуларни:* Била пријавена појава на едем, хипертензија и срцева слабост при употреба на НСАИЛ.

Клиничките испитувања и епидемиолошките податоци укажуваат дека употребата на некои НСАИЛ (особено при високи дози и долготрајна терапија) може да бидат поврзани со зголемен ризик од појава на артериска тромбоза (на пример: миокарден инфаркт или мозочен удар) (погледнете во делот 4.4).

*Ренални:* Појава на нефротоксичност во различни форми, вклучувајќи и интерстицијален нефритис, нефротски синдром и ренална инсуфициенција.

*Хепатални:* Појава на абнормалности во функцијата на црниот дроб, хепатитис и жолтица.

*Невролошки и посебни сетила:* Визуелни нарушувања, оптички невритис, главоболки, парестезија, асептичен менингитис (особено кај пациенти со постоечки автоимунни пореметувања, како што се: системски еритематозен лупус, мешана болест на сврзното ткиво), со појава на симптоми како што се вкочанет врат, главоболка, гадење, повраќање, треска или дезориентација (погледнете во делот 4.4), депресија, конфузија, халуцинации, тинитус, вртоглавица, слабост, замор и поспаност.

*Хематолошки:* тромбоцитопенија, неутропенија, агранулоцитоза, апластична анемија и хемолитична анемија.

*Дерматолошки:* Булозни реакции вклучувајќи Стивенс-Џонсонов синдром, токсична епидермална некролиза (многу ретко) и фотосензитивност.

#### Пријавување на несакани реакции

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

## **4.9. Предозирање**

### **(А) Симптоми**

Симптомите вклучуваат главоболка, гадење, повраќање, епигастрична болка, гастроинтестинално крварење, ретко дијареа, дезориентација, екситација, кома, поспаност, вртоглавица, зуење во ушите, несвестица и повремени конвулзии. Во случаи на значително труење може да настане акутно оштетување на бубрезите и црниот дроб.

#### **(Б) Терапевтски мерки**

Ако е потребно пациентите треба да се третираат симптоматски.

Во рок од еден час од ингестијата на потенцијално токсична количина треба да се земе во предвид администрација на активен јаглен. Алтернативно, кај возрасни, гастрична лаважа треба да се има во предвид еден час после внес на потенцијална доза опасна по живот.

Треба да се обезбеди добар излез на урина.

Треба добро да се надгледува работата на бубрезите и црниот дроб.

Пациентите потребно е да се надгледуваат најмалку четири часа по внесувањето на потенцијално токсичната доза. Чести или продолжени конвулзии треба да се третираат интравенозно со дијазепам.

Можат да се применат и други мерки во зависност од клиничката состојба на пациентот.

Потребно е да се превземат стандардни мерки како гастрична лаважа, администрација на активен јаглен и општа терапија за оддржување на состојбата на пациентот.

### **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

#### **5.1. Фармакодинамски својства**

**Фармакотерапевтска група:** Деривати на оцетна киселина и сродни супстанции

**АТС код:** M01AB08

*Инхибиција на синтезата на простагландини и COX-2 селективност:* Сите нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) се покажало дека го инхибираат создавањето на простагландините. Овој механизам на делување е одговорен за нивните терапевтски ефекти и за некои од нивните несакани ефекти. Забележано е дека инхибиција на синтезата на простагландини со етодолак се разликува од онаа на другите НСАИЛ.

Во животински модел при воспоставена антиинфламаторна доза, забележано е дека цитопротективната PGE (простагландин Е) концентрација во гастричната слузница се намалила за помал степен и за пократок период во споредба со други НСАИЛ. Ова откритие се потврдува и во понатамошните *in vitro* студии, кои покажуваат дека етодолак е селективен за индуцирана циклооксигеназа 2 (COX-2, поврзана со воспаление) над COX-1 (citoпротективна).

Понатаму, студии изведени на модели од човечки клѐтки потврдиле дека етодолакот е селективен за инхибиција на COX-2. За потврдување на клиничкиот бенефит од селективното инхибирање на COX-2, над COX-1 сеуште не е целосно откриен.

*Антиинфламаторни ефекти:* Експериментите покажале дека етодолакот е попотентен антиинфламаторен лек отколку некои клинички докажани НСАИЛ.

## **5.2. Фармакокинетски својства**

Кај луѓето, етодолак добро се апсорбира по орална администрација и цврсто се врзува со серумските протеини.

Полуживот на елиминација кај човекот изнесува просечно седум часа, а примарниот пат на екскреција е преку урина, во најголем дел во форма на метаболити.

Кај субјекти кои примале дневни дози на етодолак од 400 mg или 600 mg до ниво на состојба на рамнотежа (steady state) во текот на три дена, пикот на максималната плазматска концентрација изнесувал 7,5 µg/ml за 7,9 часа и 11,9 µg/ml за 7,8 часа.

## **5.3 Претклинички податоци за безбедност**

Нема податоци.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1. Листа на ексципиенси**

Хидроксипропил метил целулоза (Methocel K100 Premium LVCR)

Лактоза монохидрат

Двобазен натриум фосфат дихидрат

Етилцелулоза (Ethocel Standard 4 Premium)

Талк

Магнезиум стеарат

Материјал за филм-обложување No: 13 (Opadry White YS-1-7003)\*.

\*Состав на материјалот за филм-обложување No: 13 (Opadry White YS-1-7003):

Титаниум диоксид (E171), НРМС 2910/Хипромелоза 3сР (E464), НРМС 2910/Хипромелоза 6 сР (E464), Макрогол/полиетиленгликол 400 (E1521), Полисорбат 80 (E433).

### **6.2. Инкомпатибилност**

Нема достапни податоци.

### **6.3. Рок на траење**

2 години

### **6.4. Начин на чување**

Се чува на температура под 25 °C во оригиналното пакување.

Треба да се чува на места недостапни за деца.

**6.5. Природа и содржина на пакувањето**

Нетранспарентен PVC /PE/PVDC– Al блистер.

10 таблети со продолжено ослободување/ 1 блистер / 1 кутија

**6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали**

Нема достапни информации за потенцијалот на производот за да предизвика негативни ефектите врз животната средина. Уништувањето на овој лек треба да се изврши во согласност со локалните прописи и постапки.

**7. Носител на одобрението за ставање на лекот во промет**

НОБЕЛ ИЛАЧ САНАЈИИ ВЕ ТИЏАРЕТ А.Ш.,

Претставништво Скопје, Р. Македонија.

**8. Број на одобрението за ставање на лекот во промет**

**9. Датум на последната ревизија на текстот**

Јануари, 2019 година