

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1- BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENDOL® 25 mg KAPSÜL

### 2- KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Her bir tablet 25 mg Indometazin (mikronize) içermektedir.

Yardımcı maddeler için, Bkz. 6.1

### 3- FARMASÖTİK FORM

25 mg kapsül;

Gövde açık mavi opak, kapak koyu mavi opak sert jelatin kapsüller içinde homojen görünüşlü toz.

### 4 – KLİNİK ÖZELLİKLERİ

#### 4.1 Terapötik Endikasyonlar

ENDOL, akut ve kronik romatoid artrit, ankiloz ile birlikte olan veya olmayan spondilit, osteoartrit ve kalça mafsalsının dejeneratif hastalıklarında, gut'ta; peritendonit, kapsülit, bursit, sinovit, tendosinovit gibi akut ve kronik hastalıklarda, ayrıca psoriasis ile birlikte görülen artrit'de kullanılır.

#### 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli

Akut ve kronik romatoid artrit ve kronik romatoid artrit'in akut döneminde, osteoartrit ve ankiloze spondilit'te başlangıç dozu günde 2-3 defa 1 kapsüldür. İlacın tesiri yetersiz görüldüğünde günlük doz her 7 günde 1 kapsül arttırılarak, günde 8 kapsüle kadar çıkarılabilir.

Akut gutta başlangıç dozu günde 2-3 defa 1-2 kapsüldür. Bu doz gereğinde giderek arttırılarak günde 8 kapsüle kadar verilir. Tedaviye semptomlar kayboluncaya kadar devam edilmelidir.

Kronik gutta ürik asit itrahını temin eden bir ilaçla kombine olarak günde 2 defa 1 kapsül verilir.

ENDOL, tercihen yemeklerde veya yemeklerden hemen sonra alınmalıdır.

İleri derecede böbrek hastalığı olan kişilerde indometazin kullanımının bulunduğu kontrollü klinik çalışmalara ait veriler mevcut değildir. Bu sebeple ileri derecede böbrek hastalığı olan kişilerde Endol Kapsül kullanılması önerilmez. Eğer tedavi başlayacaksa böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

#### 4.3 Kontrendikasyonlar

Endol Kapsül non-steroid anti enflamatuar ilaç tedavisine bağlı daha önce geçirilmiş gastrointestinal kanama hikayesi olan kişilerde ve aktif ya da tekrarlayan peptik ülseri veya kanaması olan kişilerde kontrendikedir.

İndometazin koroner arter by-pass grefti (CABG) cerrahisi sırasındaki ve sonrasında ağrı tedavisinde kontrendikedir.

İndometazine karşı aşırı hassasiyeti olanlarda, ileri derecede karaciğer, böbrek, kalp ve dolaşım yetersizliğinde, aspirin allerjisine bağlı bronş astması vakalarında ve gastritte kontrendikedir.

14 yaşın altındaki çocuklara verilmemelidir.

#### **4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri**

Hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarla, epilepsi ve parkinsonda, ruhsal problemleri olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Uzun süre kullananların kanlarının kimyasal analizleri, böbrek fonksiyon testleri periyodik olarak yapılmalıdır.

Uzun süreli non-steroid anti enflamatuar ilaç kullanımı renal papiller nekroza ve diğer böbrek hasarlarına sebep olabilir. Prostaglandinlerin renal perfüzyonun devamı için kompensatör rol oynadığı bir takım hastalarda renal toksisite gözlemlenmiştir. Bu hastalarda non-steroid anti enflamatuar ilaç kullanımı prostaglandin oluşumunda ve ikincil olarak renal dekompanseasyonu hızlandıracak şekilde böbrek kan akışında doza bağımlı bir azalmaya sebep olur. Böbrek fonksiyonları bozulmuş, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, diüretik ACE inhibitörü kullanan, sıvı kaybına uğramış ve yaşlı hasta grupları bu reaksiyonlardaki en yüksek risk altındaki hasta gruplarıdır. Non-steroid anti enflamatuar ilaç tedavisinin kesilmesinden sonra genellikle tedaviye başlamadan önceki duruma doğru bir düzelme olur.

İndometazin kullanımı ile beraber hiperkalemi durumu da dahil olmak üzere serum potasyum konsantrasyonlarında artış görülebilir. Hatta bazı hastalarda renal yetmezlik olmaksızında görülebilir. Bu durum normal renal fonksiyonu olan hastalarda hiporeninemik-hipoaldosteronizm durumuna benzeyebilir.

Herhangi bir bozukluk saptandığı takdirde tedavi derhal kesilmelidir. Non-steroid antienflamatuvar ajanlar karaciğer bozukluğu olan kişilere, ancak çok gereklilik arzettiği zaman verilmeli ve uzun süre bu ilaçlarla tedavi görenlerin karaciğer fonksiyonları periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Non-steroid anti enflamatuar ilaçlar ciddi kardiyovasküler trombotik olayların, miyokard enfarktüsü ve inme riskini arttırabilirler. Bu risk kullanım süresiyle artabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan kişiler veya kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri taşıyan kişiler daha büyük risk altındadır.

Non-steroid anti enflamatuar ilaç tedavisi ile beraber sıvı tutulumu ya da ödemin bildirildiği hipertansiyon ya da kalp yetmezliği hikayesi olan hastalarda tedbir alınması gerekir.

Non-steroid anti enflamatuar ilaç tedavisi ile beraber ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir.

Non-steroid anti enflamatuar ilaç kullanımı ile beraber bazıları fatal olabilecek eksfoliyatif dermatit, Stevens –Johnsons sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi birtakım ciddi deri reaksiyonları çok ender olarak bildirilmiştir. Hastalar bu durumlarda tedavinin erken safhalarında en yüksek derecede risk altındadırlar. Vakaların genelinde reaksiyonların başlaması tedavinin ilk ayı içinde olur. Endol Kapsül ile tedavi derideki kızarıklıkların,

mukozal lezyonların ya da aşırı duyarlılık reaksiyonlarının diğer işaretlerinin görülmesiyle sonlandırılmalıdır.

Non-steroid antiinflamatuvar ajanların, diğer ilaçlarla etkileşmesi, diğer hastalıkların tedavilerini etkileyebilir. Enfeksiyon mevcudiyetinde, bu enfeksiyonu maskeleyerek ağır sepsislere yol açabileceği ve diğer bütün antiinflamatuvar ilaçlar gibi peptik ülser semptomlarını gizleyebileceği unutulmamalıdır.

Endol Kapsül ile Siklooksijenaz-II selektif inhibitörü içeren non-steroid anti enflamatuvar ilaçların bir arada kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Hastalık semptomlarının kontrolü için gerekli olan en kısa sürede ve en düşük dozda ilaç kullanıldığında ilacın istenmeyen etkileri en aza indirilebilir.

**Yaşlılarda Kullanım:** Yaşlı hastalarda özellikle gastrointestinal kanama ve fatal olabilecek perforasyon olmak üzere non-steroid anti enflamatuvar ilaçların kullanımına bağlı advers reaksiyonların görülme sıklığı artabilir.

**Gastrointestinal kanama, ülserasyon ve perforasyon:** Uyarıcı semptomların veya daha önce ciddi gastrointestinal şikayetlerin mevcudiyetine bakılmaksızın tüm non-steroid anti enflamatuvar ilaçlarla yapılan tedavilerin herhangi bir anında fatal olabilecek gastrointestinal kanama, ülserasyon yada perforasyon vakaları bildirilmiştir.

Özellikle kanama ya da perforasyonla komplikasyon geliştiren ülser hikayesi olan hastalarda ve yaşlılıkta gastrointestinal kanama, ülserasyon ve perforasyon riski yükseltilmiş non-steroid anti enflamatuvar ilaç dozları ile artmaktadır. Bu hastalara mevcut olan en düşük dozla tedavi uygulanmalıdır. Misoprostol ya da proton pompası inhibitörleri gibi koruyucu ajanlarla yapılacak kombinasyon tedavileri bu grup ve düşük doz aspirin veya gastrointestinal açıdan riski arttıran ilaç kullanan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Özellikle yaşlılıkta gastrointestinal toksisite hikayesi olan hastaların tedavisinin genellikle başlangıç safhalarında olan ve sık görülmeyen abdominal semptomlar (özellikle gastrointestinal kanama gibi) hemen bildirilmelidir.

Oral kortikosteroidler, varfarin gibi oral antikoagülanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri veya aspirin gibi pıhtılaşmayı önleyici ve ülserasyon ya da kanama riskini arttırıcı ilaçları bir arada kullanan hastaların gerekli tedbirleri almaları önerilir.

Endol Kapsül kullanan hastalarda gastrointestinal kanama ya da ülserasyon oluştuğunda tedaviye son verilmelidir.

(Ülseratif kolit ve Crohn's hastalığı gibi gastrointestinal hastalık hikayesi olan hastalarda non-steroid anti enflamatuvar ilaçlar bu tür hastaların durumlarını daha da kötüleştirebileceğinden dikkatle verilmelidir.

#### **4.5 Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşimler ve Diğer Etkileşim Biçimleri**

**Kortikosteroidler:**

ENDOL, kortikosteroidler ile birlikte kullanıldığında kortikosteroid dozunun % 60 oranında azaltılmasını sağlar.

Non-steroid anti enflamatuvar ilaçların kortikosteroidler ile bir arada kullanılması gastrointestinal kanama veya ülserasyon riskini arttırır.

**Antikoagülanlar - antiplatelet ajanlar ve SSRI grubu ilaçlar:**

Non-steroid anti enflamatuvar ilaçlar varfarin gibi antikoagülanların etkilerini arttırabilir.

Anti-platelet ajanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri ile non-steroid anti enflamatuar ilaçların beraber kullanımı gastrointestinal kanama riskini artırır.

**Diflunisal:**

Indometazin, Diflunisal ile birlikte verildiğinde, renal klirens azalmakta ve Indometazin'in plazma konsantrasyonu artmaktadır. Bazı hastalarda fatal gastrointestinal kanamalar görülebilmektedir. Bu nedenle iki ilaç birlikte kullanılmamalıdır.

**Probenesid:**

Probenesid, Indometazin'in plazma konsantrasyonunu arttırmaktadır.

**Triamteren:**

Azotemi ve kreatinin klirensinde azalmaya yol açabildiğinden, Indometazin ve Triamteren birlikte kullanılmamalıdır.

**Lityum:**

İndometazin Lityum'un plazma konsantrasyonlarını arttırabilmektedir. Indometazin plazma renin aktivitesinde Furosemid'in neden olduğu artmayı bloke ettiğinden, bu husus hipertansiyonlu hastalarda plazma renin aktivitesi tayin edilirken gözönünde tutulmalıdır.

**Antihipertansif ilaçlar:**

Yapılan klinik çalışmalarda non-steroid anti enflamatuar ilaçların ACE inhibitörlerinin ve Anjiyotensin-2 antagonistlerinin antihipertansif etkisini azalttığı bildirilmiştir. Endol Kapsül, Kaptopril ve Losartan'ın antihipertansif etkisini azaltabilir.

**Beta-adrenoseptör bloker ajanlar:**

Endol Kapsül'ünde dahil olduğu non-steroid anti enflamatuar ilaçların beta adrenoseptör bloker ajanların antihipertansif etkinliğini azalttığı bildirilmiştir. Bu yüzden beta bloker ajanlarla hipertansiyon tedavisi yapıldığında hastalar istenen teropatik etkinin görülmesi açısından dikkatlice takip edilmelidir.

**Digoksin:**

Endol Kapsül digoksin ile beraber kullanıldığında digoksinin serum konsantrasyonları düzeyinin arttığı ve yarılanma süresinin uzadığı görülmüştür. Bu sebeple Endol Kapsül ve digoksin bir arada kullanıldığında serum digoksin seviyeleri yakından takip edilmelidir.

**Diüretikler:**

Bazı hastalarda Endol Kapsülün halka, potasyum tutucu ve tiyazid grubu diüretik ilaçların diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkilerini azaltabildiği görülmüştür. Bu etkinin renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Endol Kapsül ve potasyum tutucu diüretiklerin her biri serum potasyum seviyelerini arttırabilir. Bu sebeple Endol Kapsülün ve potasyum tutucu diüretiklerin potasyum kinetikleri üzerindeki potansiyel etkileri ile böbrek fonksiyonları bu ilaçlar beraber kullanıldığında yakından takip edilmelidir.

**Siklosporin:**

Non-steroid anti enflamatuar ilaçların siklosporin ile beraber alınması sonucunda renal prostasiklin sentezindeki azalmadan dolayı siklosporine bağlı gelişen toksisitenin arttığı görülmüştür. Non-steroid anti enflamatuar ilaçlar siklosporin kullanan hastalarda dikkatlice verilmeli ve renal fonksiyonlar yakından takip edilmelidir.

**Metotreksat:**

Non-steroid anti enflamatuar ilaçların tavşan böbreklerinde yapılan çalışmalarda metotreksat birikimini kompetatif olarak inhibe ettiği görülmüştür. Bu durum non-steroid anti enflamatuar ilaçların metotreksat toksisitesini arttırdığını gösterebilir. Metotreksat non-steroid anti enflamatuar ilaçlarla beraber dikkatlice kullanılmalıdır.

**Laboratuar testleri:**

Endol Kapsül ile tedavi edilen hastalarda Deksametazon Süpresyon Testi'nin (DST) Yanlış-Negatif sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Bu sebeple Endol Kapsül kullanan hastalarda Deksametazon Süpresyon Testi sonuçları dikkatlice yorumlanmalıdır.

**İlaç-Besin Etkileşimleri:**

İndometazinin gastrik mukoza irritasyonunu arttırabileceğinden alkolle beraber kullanılması önerilmez. Gıdalarla beraber kullanımında indometazinin emilim hızı düşer ancak emilim miktarı değişmez. İndometazinin gıdalarla beraber kullanımı doruk plazma seviyelerine ulaşımını geciktirir.

İndometazinin antiplatelet aktivitesine sahip pıhtılaşmayı önleyen Ginseng, yeşil çay, sarımsak(*Allium sativum*), Gingko, zencefil(*Zingiber officinale*), dong quai(*Angelica sinensis*), karanfil(*Eugenia caryophyllata*), çuha çiçeği(*Primula*), at kestanesi(*Aesculus hippocastanum*) gibi gıdalarla beraber kullanımı önerilmez.

**4.6 Gebelik ve Laktasyon**

**Genel Tavsiye**

1. ve 2. trimesterde gebelik kategorisi B

3. trimesterde gebelik kategorisi D

**Gebelik Kategorisi B**

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

İndometazin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/ doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

**Gebelik dönemi:**

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.

**Gebelik Kategorisi D**

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

İndometazolin'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

**Gebelik dönemi:**

Indometazin, hamileliğin 3. trimestrinde fetus üzerinde ductus arteriosusda kasılma, pulmoner hipertansiyon, kanama ile sonuçlanan platelet disfonksiyonu, intrakranyal kanama, nekroza yol açan enterokolit riskinde artış, renal disfonksiyon, renal disgenez, oligohidramnios, gastrointestinal kanama gibi etkilere yol açabilmektedir.

#### **Laktasyon dönemi:**

Endol Supozituar süte geçmesi nedeniyle emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

#### **4.7 Araç ve Makine Kullanımı Üzerindeki Etkiler**

Endol Kapsül kullanımı sersemliğe neden olabilir. Bu sebeple taşıt ve makine kullanmak gibi mental uyanıklık ve hareket koordinasyonu gerektiren durumlarda hastalar gerekli tedbirlerin alınması konusunda uyarılmalıdır. Endol kapsül baş ağrısına sebep olabilir. Doz azaltılmasına rağmen devam eden baş ağrısı tedavinin kesilmesini gerektirir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Indometazin kullanımı ile görülebilen belli başlı yan tesirler ise şunlardır :

% 1' den sık olarak görülenler :

Gastrointestinal : Bulantı, dispepsi, karın ağrısı, diyare, konstipasyon, diare

Merkezi Sinir Sistemi : Baş ağrısı, baş dönmesi, uyku hali, depresyon, yorgunluk hali.

Özel Duyular-Otik : Tinnitus.

Hematolojik : Platelet agragasyon inhibisyonu görülebilir.

%1' den az olarak görülenler :

Gastrointestinal : Anoreksi, flatülans, şişkinlik, peptik ülser, gastro-enterit, rektal kanama, ülserasyon, proktit; ösofagus, mide, duodenum veya ince barsaklarda perforasyon ve kanama; obstrüksiyon ve stenozla birlikte intestinal ülserasyon , toksik hepatit ve sarılık

Merkezi Sinir Sistemi : Anksiyete, adale zafiyeti, istem dışı kas hareketleri, uykusuzluk, , mental konfüzyon, uyuşukluk, sersemlik hali senkop, parestezi, epilepsi ve Parkinson şikayetlerinin artması, koma, periferal nöropati, konvülsüyon, disartri, bulanık görüş, diplopi, duyma bozuklukları ve sağırılık.

Kardiyovasküler : Hipertansiyon, taşikardi, aritmi, çarpıntı (palpitasyon), hipotansiyon, göğüs ağrısı.

Metabolik : Ödem, kilo alma, flaş hali, terleme, sıvı tutulumu.

Dermatolojik : Kaşıntı, deri döküntüsü, ürtiker, ekimoz, peteşi

Hematolojik : Lökopeni, kemik iliği depresyonu, gastrointestinal kanamaya bağlı anemi.

Hipersensitivite : Angioödem, kan basıncında ani düşmeler, dispne, akut anafilaksi, astım, purpura, anjit, pulmoner ödem, ateş.

Genito-üriner : Hematüri, vajinal kanama, renal yetmezlik, proteinüri, nefrotik sendrom, intersitiasial nefrit.

Özel Duyular-Oküler : Korneal birikimler oluşması, retinal bozukluklar.

Diğer : Memelerde hassasiyet ve büyüme (jinekomasti), burun kanaması (epistaksis)

#### **4.9 Doz aşımı ve Tedavisi**

Doz aşımı halinde hasta kusturulmalı veya gastrik lavaj ile mide boşaltılmalıdır. Bunu takiben aktif kömür verilmeli, destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Gastrointestinal ülserasyon ve hemoraji riski mevcut olduğundan hasta birkaç gün takip edilmelidir. Antiasid verilmesi yarar sağlayabilir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

#### **5.1 Farmakodinamik Özellikleri**

**Farmakoterapötik grubu: Antirheumatic non-steroid**

**ATC kodu: M 1A**

ENDOL Kapsül'ün etkin maddesi olan Indometazin, analjezik, antipiretik ve antienflamatuar özelliklere sahip bir maddedir. Mafsallardaki iltihabi şişlikleri ortadan kaldırarak mafsal hareketlerinin artmasını temin eder. Mafsallardaki basınç ve yanma hissini, hassasiyet ve ağrıyı giderir. Halen kullanılmakta olan kortikosteroidler, fenilbutazon ve diğer antienflamatuarlardan tamamen farklı bir kimyasal yapıya sahiptir.

#### **5.2 Farmakokinetik Özellikleri**

Etkisini prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterir. Oral olarak alındığında süratle emilir ve 2 saat içinde maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır. Plazma proteinlerine % 99 oranında bağlanır. Plazma yarı ömrü erişkinlerde 2.6-11.2 saat arasında değişir. Karaciğerde metabolizasyona uğrar. Madde ve metabolitleri enterohepatik sirkülasyona girer. Büyük ölçüde böbreklerden, az bir miktarda barsaklardan itrah edilir.

#### **5.3. Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri**

Endol 25 mg Kapsül'ün içerdiği etkin madde olan İndometazin Türkiye ve Dünyanın çeşitli ülkelerinde yıllardır kullanılmakta olup, hakkındaki tüm bilgiler standart monografların ve vademekum bilgilerinin yer aldığı kitaplarda yer almaktadır. Kullanımları ile görülebilecek olumsuz etkiler ilgili bölümlerde yer almaktadır. (4.4, 4.5, 4.8, 4.9)

### **6- FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

#### **6.1- Yardımcı maddelerin listesi**

Endol Kapsül :

Lactose monohydrate

Nişasta

Colloidal silicon dioxide

Sodium lauryl sulphate

Magnesium stearate

Jelatin kapsül :

Indigo carmine – FD&C Blue 2 (E132)

Titanium dioxide (E171)

Gelatin

**6.2- Geçimsizlikler**

Yoktur.

**6.3. – Raf Ömrü**

48 Ay

**6.4- Özel saklama önlemleri**

30°C'nin altında saklayınız.

**6.5 – Ambalajın niteliği ve içeriği**

Ambalaj materyalinin yapısı :

Bir yüzü şeffaf PVC folyo, diğer yüzü üzeri baskılı alüminyum folyo kaplı 25 kapsüllük blisterler.

Her bir karton kutu 25 kapsül içermektedir.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No:1 34303 Küçükçekmece-İSTANBUL

**Tel:** 0212 692 92 92

**Faks:** 0212 697 00 24

**8. RUHSAT NUMARASI**

83 / 97

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

İlk Ruhsatlandırma Tarihi: 02.11.1966

Son Yenileme Tarihi: 02.11.2006

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**