

GEMCITABINE-ASSOCIATED REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY A CASE REPORT

Su Gülsün Berrak, M.D.* / Ahmet Soysal, M.D.
Emine Türkkkan, M.D.* / Cengiz Canpolat, M.D.***

* *Sub-department of Pediatric Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey.*

** *Sub-department of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey.*

ABSTRACT

In this report, we present a ten-year-old male patient with metastatic Ewing's sarcoma who developed encephalopathy after treatment with gemcitabine, and his rapid recovery after discontinuation of the drug.

Key Words: Gemcitabine, Neurotoxicity, Pediatric cancer

INTRODUCTION

Gemcitabine (2', 2'-difluoro-2'-deoxycytidine) is a pyrimidine analog structurally related to cytarabine, which has a broad spectrum of antitumor activity. It is primarily used in the treatment of advanced adenocarcinoma of the pancreas, bladder carcinoma and recently in non-small cell lung cancer and a variety of other malignancies (1). It is generally a well-tolerated drug and has a mild toxicity profile. Common side effects include myelosuppression, abnormalities of liver function tests, nausea and vomiting, mild proteinuria and hematuria, skin rash, flu-like syndrome and peripheral edema in the absence of cardiac, hepatic, or renal failure (2, 3).

Here, we report a 10-year-old male with metastatic Ewing's sarcoma who developed encephalopathy after treatment with gemcitabine, and his rapid recovery after discontinuation of the drug.

CASE REPORT

A ten-year-old male was referred to Marmara University Hospital, Sub-department of Pediatric Hematology-Oncology complaining of abdominal mass. The mass was diagnosed as Ewing's sarcoma, originating from the abdominal cavity with multiple metastasis to liver and kidney. Treatment was started with Children Cancer Group-7942 (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Ifosfamide, Etoposide) protocol. Ten months after the initiation of chemotherapy, multiple metastases to the lungs was found on routine computerized tomography (CT) scans of the lungs. This was considered as treatment failure and the patient was put on irinotecan treatment that never yielded a positive response. Gemcitabine treatment (1500 mg/m²/dose) every week was given 2 times for his refractory malignancy. Six days after the last course of gemcitabine, the patient was admitted with fever

and neutropenia and was put on cefepime. On his 2nd hospital day on cefepime, the patient became confused and unconscious. Laboratory investigations were within normal limits, including the normal cerebrospinal fluid findings (CSF), except for neutropenia (WBC, 400/mm³). With a differential diagnosis ranging from stroke, to CNS metastases and to herpes encephalitis, the patient was treated with intravenous phenytoin, acyclovir, cefepime and amikacin. Herpes simplex virus PCR from the CSF was negative and acyclovir was discontinued. No bacterial growth was seen in the blood or CSF cultures. His electroencephalography (EEG) was found to be abnormal with non-convulsive status epilepticus. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, showed relatively symmetrical meningeal hyperintensities in temporal lobes with no evidence of metastases, encephalitis or meningitis. With supportive care, his mental status improved in a week and he was discharged 20 days after admission with normal neurologic findings. He did not receive any further gemcitabine treatment because of apparent unresponsiveness of the tumor and neurotoxicity. A follow up MRI in 2 weeks, showed resolution of hyperintensities and follow up EEG was within normal limits.

DISCUSSION

Gemcitabine is a nucleoside analog with activity against a variety of solid tumors, including lung, breast, pancreas and ovary. The main undesirable effects of gemcitabine include myelosuppression, a flu-like syndrome, and skin rashes (2, 3). Mild proteinuria and hematuria have also been described in clinical trials. CNS toxicity has rarely been reported in association with gemcitabine therapy. In 1996, the term reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) for a series of patients that presented with headache, altered mental status, seizures and loss of vision, and reversible symmetrical posterior cerebral white-matter abnormalities on CT and MRI has been used (4). The patients, in general, had malignant hypertension, eclampsia or hypertension secondary to renal disease (4). The syndrome was subsequently reported with other causes, with and without underlying hypertension (5) and the syndrome has been reported with the use of

cyclosporine, cytarabine and cisplatin (6). The radiographic changes usually resolved with discontinuation of the drug. In our patient, clinical signs of encephalopathy developed 6 days after second dose of gemcitabine. His blood chemistries and examination of CSF were all within normal limits. CSF culture revealed no growth and Herpes simplex PCR was also negative. The cranial MRI revealed bilateral temporal meningeal density, without any sign of metastatic lesions, encephalitis and meningitis. His EEG was compatible with non-convulsive status epilepticus. All factors metabolic and non-metabolic that might cause encephalopathy were examined. The only possible two factors that might be related to encephalopathy were the use of gemcitabine and cefepime. Review of the medical literature reveals few reports on RPLS with gemcitabine use. The pathophysiology of RPLS remains incompletely understood. Loss or impairment in cerebrovascular autoregulatory control is the major hypothesis (7). There have also been several cases of RPLS in patients who were receiving erythropoietin (8). RPLS was also reported as a rare complication of cisplatin which have been observed as early as 6 hours and as late as 3 months after therapy (5). Erythropoietin or cisplatin would be an unlikely cause of RPLS in our patient, since neither of the drugs were used. Non-convulsive status epilepticus had also been described after cephalosporin use, but almost all of the patients described in literature with non-convulsive status epilepticus related to cephalosporins had renal impairment. Findings included confusion, coma, tremor, myoclonic jerks, asterixis and hyperexcitability (9, 10). The exact mechanism responsible for the neurotoxicity of cephalosporins is unknown. In the literature, all of the patients who had encephalopathy while being treated with cefepime had renal impairment (11). Cephalosporins are widely used antibiotics that are considered generally very safe, but dose adjustments in renal impairment are required for some agents and attention to dosing regimens is important. Recognition of the potential neurotoxic effects of beta-lactam agents is important for the clinician and neurologist with respect to patients with renal dysfunction.

Although our patient was still unconscious and his EEG revealed non-convulsive status epilepticus, we continued the use of cefepime as

his renal functions were normal. The clinical findings and MRI returned to normal one week later, while the patient was still on cefepime for his fever and neutropenia.

In conclusion, reversible encephalopathy in our patient was most likely related to gemcitabine neurotoxicity. Physicians treating pediatric patients with long-term chemotherapy regimens containing gemcitabine should be alerted to the possibility of this complication.

REFERENCES

1. Pavlakis N, Bell DR, Millward MJ, et al. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer* 1997; 80: 286-291.
2. Green MR. Gemcitabine safety overview. *Semin Oncol* 1996; 23: S32-S35.
3. Gemzar product labeling. Indianapolis, IN, Eli Lilly and Company, March 1997.
4. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
5. Ay H, Buonanno F, Schaefer P, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension. Utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998; 51: 1369-1376.
6. Vaughn D, Jarvik J, Hackney D, et al. High-dose cytarabine neurotoxicity. MR findings during the acute phase. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 1014-1016.
7. Kontos HA, Wei EP, Deitrich D. Mechanism of cerebral arteriolar abnormalities after acute hypertension. *Am J Physiol* 1981; 240: 511-527.
8. Delanty N, Vaughan C, Frucht S, Stubgen P. Erythropoetin-associated hypertensive posterior leukoencephalopathy. *Neurology* 1997; 49: 686-689.
9. Klion AD, Kallesen J, Cowl CT, et al. Ceftazidime-related nonconvulsive status epilepticus. *Arch Intern Med* 1994; 154: 586-589.
10. Herishanu YO, Zlotnik M, Mostoslavsky M, et al. Cefuroxime-induced encephalopathy. *Neurology* 1998; 50: 1873-1875.
11. Jallon P, Fankhauser L, Du Pasquier R, Coeytaux A. Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. *Neurophysiol Clin* 2000; 30: 383-386.



LOSEC®

Enjektabl

omeprazol



- ▶ Duodenum ülseri
- ▶ Mide ülseri
- ▶ Peptik ülserin zeminindeki *Helicobacter pylori* infeksiyonları
- ▶ Reflü özofajit
- ▶ Zollinger-Ellison sendromu ve
- ▶ Genel anestezi sırasında, mide içeriğinin aspirasyonu riski bulunan hastalarda (Aspirasyon profilaksisi)

LOSEC® Omeprazol

Formülü: Her kombinasyon ambalajında, liyofilize omeprazol içeren 1 flakon ve çözücü içeren 1 ampul bulunur. Her flakonda, 42 mg omeprazol sodiyum (40 mg omeprazole eşdeğer) ve sodiyum hidroksit (pH ayarlayıcı) q.s. (pH 12) ve her çözücü ampulde 4 g polietilen glikol 400, 6 mg sifirik asit monohidrat (pH ayarlayıcı) q.s. 10 ml enjeksiyonluk su bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Omeprazol mide asit sekresyonunu ögün bir etki mekanizmasıyla azaltır. Omeprazol pariyetal hücrelerdeki proton pompasının spesifik inhibitörüdür. Etkisi hızlı başlar ve intravenöz uygulama sonrası maksimum asit inhibisyonu 60-90 dakika içinde görülür. Günde bir kez uygulanması, mide asit sekresyonunu geri dönüşümlü olarak denetler. Omeprazol yaygın bir bazdır, intrasitüler kanallıların asit ortamında yoğunlaşarak aktif hale gelir ve pariyetal hücrelerde H₂K⁺-ATPaz enzimini (proton pompası) inhibe eder. Mide asidi oluşumunun son aşamasında görülen bu etki doza bağlıdır ve böylece, gerek bazal gerek uyarmış asit sekresyonu, uyarı niteliğinden bağımsız olarak inhibe edilir. Omeprazol in vitro olarak H₂ pylori üzerinde bakterisid etkilidir. Ancak antibiyotik kullanılmadan yapılan omeprazol tedavilerinde H₂ pylori'nin eradikasyonunun sağlanmadığı, enfeksiyonun baskılanmış olduğu bildirilmiştir. Klinik bulgular H₂ pylori eradikasyonunun sağlanmasında, omeprazol ile başta amoksisilin ve klaritromisin olmak üzere uygun antibiyotikler arasında doza bağımlı sinerjik bir etki olduğunu göstermektedir. Peptik ülserli hastaların hemen hemen tamamında H₂ pylori'nin eradikasyonu uzun süreli remisyon ile sağlanmaktadır. Omeprazol plazma proteinlerine % 95 oranında bağlıdır. Plazma konsantrasyonu/zaman eğrisinin terminal döneminde, ortalama yarılanma ömrü yaklaşık 40 dakikadır. Tedavi sırasında yarılanma süresi değişmez. Asit sekresyonunun inhibisyonu, herhangi bir andaki plazma konsantrasyonuna değil, plazma konsantrasyonu/zaman eğrisinin altında kalan alan (AUC) ile orantılıdır. **ENDİKASYONLARI:** Losec enjektabl, aşağıdaki durumlarda tedavisi ve sadece klinikte yapılan hastalarda kullanılır. • Duodenum ülseri • Mide ülseri • Peptik ülser zemininde *Helicobacter pylori* enfeksiyonları • Reflü özofajit • Zollinger-Ellison sendromu ve • Genel anestezi sırasında, mide içeriğinin aspirasyonu riski bulunan hastalarda (Aspirasyon profilaksisi) **KONTRENDİKASYONLARI:** Losec enjektabl bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı ağır duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Mide ülserinden şüphelenildiğinde, habeset olasılığı gözönüne alınarak gerekli araştırmalar yapılmalıdır. Tedavi semptomları hafifleterek tanıyı geçirebilir. Gebelik ve emzirme döneminde kullanımı: Tüm yeni ilaçlarda olduğu gibi, zorunlu olmadıkça gebelik ve emzirme dönemlerinde Losec kullanılmamalıdır. Doğum sırasında 24 saatte 80 mg'a kadar kullanılan omeprazolün bebek üzerinde hiçbir yan etkisi görülmemiştir. Hayvan araştırmalarında gebelik ve emzirme döneminde Losec kullanımının zararı olduğunu gösteren hiçbir bulgu saptanmamıştır ve fetal toksisite ya da teratojen etkisi olduğunu gösteren hiçbir kanıt mevcut değildir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** LOSEC® enjektabl, oral tedavinin mümkün olmadığı durumlarda, örneğin ağır hastalarda önerilir. Intravenöz yoldan günde bir kez 40 mg (1 flakon) kullanılır. Intravenöz enjeksiyonu mide asiditesini hızla düşürür ve mide asiditesini 24 saat süreyle ortalama %90 azaltır. Zollinger-Ellison sendromunda doz hastaya göre ayarlanmalıdır. Daha sık ve daha yüksek dozların kullanılması gerekebilir. LOSEC® enjektabl solüsyonu, flakonda bulunan liyofilize omeprazolün ampulde bulunan çözücüyle karıştırılması ile hazırlanır. Başka bir çözücü kullanılmamalıdır. Solüsyonun hazırlanmasından sonra, enjeksiyon yavaş olarak dakikada 4 ml'den fazla olmamak üzere en az 2.5 dakikada uygulanmalıdır. Solüsyon hazırlandıktan sonra 4 saat içinde kullanılmalıdır. Aspirasyon profilaksisinde intravenöz uygulama tercih edilir. LOSEC® enjektabl 40 mg, ameliyattan 1 saat önce uygulanmalıdır. Ameliyattan 2 saatten fazla geçtikten sonra, metranidazol ile birlikte ya da sadece amoksisilin (1.5-3 g) kullanılabilir. İki hafta süreyle, günde 40 mg LOSEC® , günde üç defa 500 mg klaritromisin. Böbrek yetersizliği: Böbrek yetersizliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekmez. Karaciğer yetersizliği: Karaciğer yetersizliği hastalarda omeprazolün biyoyararlanımı ve yarılanma ömrü arttığından, günde 20 mg genellikle yeterlidir. Çocuklar: LOSEC®'in çocuklarda kullanımı ile ilgili deneyim yoktur. Yaşlılar: Yaşlı hastalarda doz ayarlanması gerekmez. **YAN ETKİLER / ADVERS ETKİLER:** Losec'yi tolere edenler, istenmeyen etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Deri: Nadiren ödemli ve / veya kaşıntılı. İzole vakalarda iğda duyarlılık, eritema multiforme, alopesi. Kas - iskelet sistemi: İzole vakalarda artralji, adale güçsüzlüğü ve myalji. Merkezi ve periferik sinir sistemi: Başağrısı. Nadiren göz kararması; parestezi; somnolans; uykusuzluk ve vertigo. İzole vakalarda geçici mental konfüzyon, ajitasyon, depresyon, hülüsinasyon (özellikle ağır hastalarda). Gastrointestinal sistem: Diyare, konstipasyon, karın ağrısı, bulantı/kusma ve gaz çıkartılması. İzole vakalarda ağzı kuruluğu, stomatali ve gastrointestinal kandidiyaz. Karaciğer: Nadiren karaciğer enzimlerinde yükselme. Endokrin: İzole vakalarda hiperkalsemi. Hematopoetik sistem: İzole vakalarda lökopeni ve trombositopeni. Diğer: Nadiren Halsitlik. Nadiren ödemli gibi ağır duyarlılık reaksiyonları ve izole vakalarda anjiyödem, alerji, bronkospazm ve interstisyel nefrit. İzole vakalarda letarje artışı, periferik ödem, görme bulanıklığı, tat duyusu bozukluğu, izole vakalarda, özellikle yüksek doz intravenöz omeprazol enjeksiyonu ile tedavi edilen ileri derecede ağır hastalarda, kalıcı görme bozuklukları bildirilmiştir ancak omeprazol tedavisi ile ilişkisi saptanmamıştır. **DOZ ASIMI HALİNDE ALINACAK TEDBİLER:** Oral yoldan tek doz halinde alınan 400 mg LOSEC® , hiçbir önemi semptomla yoi ağrıması ve spesifik bir tedavi gerekmemiştir. Bir gün içinde 200 mg ve üç günlük bir dönemde 520 mg'a kadar olan dozlar hiçbir yan etkiye neden olmadan kullanılmıştır. İnsanlarda daha yüksek dozların kullanımı ile ilgili bilgi bulunmadığından spesifik tedavi önerileri yapılmamaktadır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 25°C'in altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacağı yerlerde ve ambalajda saklanmalıdır. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MÜTEVASI:** LOSEC® enjektabl 40 mg flakon. Her kombinasyon ambalajında, 40 mg omeprazole eşdeğer 42 mg omeprazol sodiyum içeren 1 flakon ve 10 ml çözücü içeren 1 ampul bulunur. **PİYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKLİLERİ:** LOSEC® 40 mg Parasetamol İçerikli Liyofilize Toz. Ruhsal Sahibi: AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti. Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok Kat:4 Levent İstanbul tarafindan imhal edilmiştir. Üretim yeri: Astra AB Södertälje, İsveç. Ruhsal tarihi: 14.12.1998. Ruhsal no:105/25. Reçete ile satılır. *Etiler editimisi marka BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ

AstraZeneca

Osteoartritin
semptom ve
bulgularının tedavisi¹

Akut ağrı tedavisi¹

Primer
dismenore tedavisinde¹

Ağrı ve inflamasyona spesifik¹

Güçlü etki¹

Günde tek doz ile kolay tedavi¹

GERÇEK GÜNDE TEK DOZ

VIOXXX^{®†}
(rofekoksib, MSD)

Lütfen reçetelemeden önce tam reçeteleme bilgilerine başvurunuz.

† Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.'nın tescilli markasıdır.

Copyright © Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. 2001. Tüm hakları saklıdır.

Ref: LPC

VIOXXX® 12.5 mg/25 mg Tablet

FORMÜLÜ: Her tablette 12.5 mg veya 25 mg rofekoksib bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:** VIOXXX, klinik doz aralığının içinde ve anlamlı olarak üzerinde uygulandığında güçlü ve oral olarak aktif bir siklooksijenaz-2 (COX-2) spesifik inhibitördür (Coxib). VIOXXX'un etkinliği, bu ilacın spesifik olarak COX-2'yi inhibe etmesine bağlıdır. Oral olarak uygulanan VIOXXX, terapötik olarak önerilen 12.5 mg, 25 mg ve 50 mg dozlarında iyi emilir. Ortalama oral biyoyararlanımı yaklaşık %93'tür. **ENDİKASYONLAR:** Osteoartrit semptom ve bulgularının akut ve kronik tedavisi, ağrının giderilmesi, primer dismenore tedavisinde endikedir. **KONTRENDİKASYONLAR:** Bu ürünün herhangi bir komponentine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. **UYARILAR/ÖNEMLER:** İlerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda, VIOXXX tedavisi önerilmez. Bellirgin dehidratasyonu olan hastalarda, VIOXXX ile tedaviye başlarken mutlaka önlem alınmalıdır. Hasta, karaciğer fonksiyon testlerindeki sürekli anormallik açısından değerlendirilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki anormallığın (normalin üst sınırının üç katı) devam ettiği saptanırsa VIOXXX kesilmelidir. VIOXXX önceden salisilatlar veya non spesifik siklooksijenaz inhibitörleriyle ortaya çıkan akut astım atağı, ürtiker veya rinin geçirmiş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. **Gebelikte Kullanım:** Prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlar gibi, ductus arteriosus'un erken kapanmasına neden olabileceğinden gebeliğin geç döneminde VIOXXX kullanılmamalıdır. Gebe kadınlarda kontrollü çalışma bulunmamaktadır. VIOXXX gebeliğin ilk iki trimesterinde, potansiyel yararı, fetus üzerinde oluşabilecek riskten daha anlamlı olduğu takdirde kullanılabilir. **Emziren Anneler:** Birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden ve prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların süt çocuğu üzerindeki olası istenmeyen etkileri nedeniyle, ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak ya da ilacın kesilmesine karar verilmelidir. **Çocuklarda Kullanım:** Pedyatrik hastalarda güvenirliliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. **Yaşlılarda Kullanım:** Klinik çalışmalarda, yaşlı ve genç hastalarda güvenirlilik ve etkinlik açısından farklılık gözlenmemiştir ve bildirilen diğer klinik deneyimlerde yaşlı ve genç hastaların yanıtlarında farklılık saptanmamıştır. **YAN ETKİLER/İSTENMEYEN ETKİLER:** Altı aya kadar tedavi gören hastalardaki klinik çalışmalarda VIOXXX ile tedavi edilen hastaların %2 ve daha fazlasında ve plasebodan daha yüksek bir insidanda bildirilen ilaca bağlı istenmeyen etkiler: Alt ekstremiteelerde ödem, hipertansiyon, mide yanması, dispepsi, epigastrik rahatsızlık, bulantı ve diyaredir. Nadiren oral ülserler bildirilmiştir. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ:** Warfarin, rifampisin ve metotreksat ile birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Oral olarak alınır. **Osteoartrit:** Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 12.5 mg'dır. Bazı hastalarda, dozun günde bir kez 25 mg'a çıkarılması ek bir yarar sağlayabilir. Önerilen maksimum günlük doz 25 mg'dır. **Akut ağrının geçirilmesi ve primer dismenorenin tedavisi için:** Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 50 mg'dır. İzleyen dozlar günde bir kez 25-50 mg olmalıdır. Önerilen maksimum günlük doz 50 mg'dır. Primer dismenorede peş peşe 5 günden daha uzun süreli klinik çalışma bulunmadığı için kullanılmamalıdır. VIOXXX aç ya da tok karına oral olarak alınır. **ARAÇ VE MAKİNE KULLANMAYA ETKİSİ:** VIOXXX'un hastanın araç sürme ve makine kullanma becerisini etkilediğini düşündüren bir bilgi bulunmamaktadır. **DOZ AŞIMI:** Klinik çalışmalarda VIOXXX ile herhangi bir doz aşımı bildirilmemiştir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 15-30 °C arasında oda sıcaklığında saklanır. **İKAZLAR:** Hekime danışılmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacağı yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır. **TİCARİ SUNUM ŞEKLİ VE AMBALAJ İÇERİĞİ:** 14 ve 28 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır. **Ruhsat Tarihi:** 17.01.2000 **Ruhsat No:** 107/28, 107/29 **Ruhsat Sahibi:** Merck & Co., Inc. - USA lisansı ile Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti. Esentepe - İSTANBUL **KDV dahil perakende satış fiyatı (Kasım 2001):** VIOXXX 12.5 mg ve 25 mg 14 tablet: 34.794.000 TL, VIOXXX 12.5 mg ve 25 mg 28 tablet: 69.591.000 TL. Reçetelemeden önce lütfen tam ürün bilgisine başvurunuz.

Hareket özgürlüğü¹



PHARMACIA **Pfizer**

CELEBRES
(SELEKOKSİB)

Referans 1 Ueda J, Espinosa L, Zhao SZ, Dedering SD, Osterhaus JT. **Funktional Status and health-related quality of life of elderly osteoarthritis patients treated with celecoxib.** *Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; Mar; 36(3):1167-75. **Prospektüs özeti:** CELEBRES 100/200 mg KAPSUL FORMULU Her kapsül etkin madde olarak 100/200 mg selekoksib ve yardımcı madde olarak İbuprofen dioksit içerir. **Farmakodinamik özellikleri:** Selekoksisib bir spesifik siklooksijenaz 2 inhibitörüdür. Selekoksisib COX-2 inhibisyonu yoluyla inflammatuar prostaglandin sentezini engellemek için antiinflammatuar etkiler ve antipiretik ajan gibi davranır. İnterleükin-1a ile selekoksisibin COX-2'nin aktivasyonu yoluyla sentezlenen prostanoitler üzerine etkisi yoktur. Bu sebeple dekolarda, özellikle mide barsak ve trombastilerde COX-1'e bağlı normal fizyolojik işlevleri etkilemez. **Farmakokinetik özellikleri:** Aç karına alındığında selekoksisib absorbe olur ve yaklaşık 2 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. 2-3 saatte en yüksek plazma konsantrasyonu gözlemlenir ve daha sonra yavaş yavaş farmakokinetik gösterir. Yaşlılarda doz ayarlamasına gerekmez. Selekoksisib bir eliminasyonu çoklu fazla değişmeden alır. Multipl uygulamadan sonra eliminasyon yarı ömrü 8-12 saat olur. Multipl dozlar ile uygulananların 5. gününden önce serum plazma konsantrasyonlarında artışlar. **Endikasyonları:** Osteoartrit ve romatoid artrit için ağrı ve inflammatuar semptomların tedavisinde etkilidir. **Kontraindikasyonları:** İlaç intoleransı

herhangi bir bilinenlere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önemli:** NSAİİ ilaçların genelinde olduğu gibi hastalarda (CELEBRES 100/200 mg) kullanımı öncesinde bilinmeyen anafilaktik reaksiyonlar görülebilir. Karaciğer ve böbrek bozukluğu olanlarda (BZ) kullanımı şekli ve dozu. **Cocuklarda Kullanım:** Selekoksisib 12 yaşın altındaki hastalarda kullanılmamalıdır. **Gebelikte ve laktasyonda kullanımı:** Hamilelerde kullanımı dikkatli kullanılmalıdır. Selekoksisib hamilelerde beklenen yarar/tehlike olan riskten faydaya kullanılmamalıdır. İnsanda hiçbir çalışma yapılmamıştır. **Yan etkiler/Advers etkileri:** Selekoksisib ile ilişkili olan üst gastrointestinal sistem komplikasyonları (kanamalar, perforasyon, zayıf veya asemptomatik mide ağrı, gastroözofageal reflü) diğer ilaçlar ve non-steroid COX inhibitörlerinden yaklaşık 8 kez daha azdır. Selekoksisib gastroözofageal ülserasyon oranı doza bağlı değildir ve diğer COX-2 inhibitörlerinden 3-4 kez daha azdır. **Kontrolde klinik çalışmalarda** ilaçtan önce yan etkiler: baş ağrısı, kalp çarpması, mide ağrısı, kusma, ishal, sırt ağrısı, semptomik kalın akciğer ödemleri, baş dönmesi, tıkanıklık, gözde kızamık, ilaç etkileşimleri

ve diğer etkileşimleri: Selekoksisibin başlıca sitokrom P450 CYP2C9 ile metabolize edildiği gösterilmiştir. Selekoksisibin metabolizması bir CYP2C9 inhibitörü olan flukonazol tarafından inhibe edilbilir. Bu sayede bir inhibisyon kombinasyonu kullanılmadıkta doz ayarlamasına gerek yoktur. Bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol, CELEBRES ile önemli hiçbir etkileşim göstermez. Antasitler (alüminyum ve magnezyum), selekoksisibin absorpsiyon süresini %10 oranında azaltır, ancak buna bağlı olarak klinik etki değişmez. En az 3 ay süresince tedavi edilen hipertansiyonlu hastalarda 7 gün boyunca CELEBRES'in metotreksatla birlikte uygulanması CELEBRES'in ilacı metotreksatı vüyardan atması ve böbrek kılınca önemli hiçbir etkisini sağlamadığı görülmüştür. Warfarin veya benzer ağırlık kullanılan hastalarda özellikle tedaviyi başlangıcından sonraki ilk birkaç günde ya da selekoksisib dozu değiştirildikten sonraki ilk birkaç gününde yan etkiler. Sağlıklı gönüllülere yapılan in vivo etkileşim çalışmasında selekoksisib ile farmakokinetik etkisi veya farmakodinamik etkisi açısından etkileşim görülmemiştir. **Kullanım şekli ve dozu:** Osteoartrit tedavisinde etkin ve semptomların tedavisinde tavsiye edilen günlük CELEBRES dozu tek doz veya ikili dozlu bir dozda günlük 200 mg'dir. Günlük 400 mg kadar bir dozda da kullanılabilir. Romatoid Artrit romatoid artrit için ve semptomların tedavisinde tavsiye edilen CELEBRES dozu günlük 2 veya 200 mg'dir. Günlük 500 mg'a kadar

olan dozlar da kullanılabilir. **Yaşlılar:** Doz ayarlanmasına gerek yoktur. **Karaciğer bozukluğu:** Hafif veya orta karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalara ait klinik deneyim mevcut değildir. **Böbrek bozukluğu:** Hafif ve orta böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Ciddi böbrek bozukluğu olan hastalara ait klinik deneyim mevcut değildir. **Doz aşımı:** Doz aşımına dair klinik deneyim mevcut değildir. **1200 mg'a kadar tek dozlar ve günde 2 kere 600 mg'a kadar verilen multipl dozlar klinik olarak önemli hiçbir istenmeyen etki olmadan sağlıklı gönüllülere uygulanmıştır. Doz aşımından şüphelenildiği durumlarda uygun destekleyici tıbbi müdahale sağlanmalıdır. Piyasaya uygun farmasötik dozaj şekilleri:** CELEBRES 100 mg/20 kapsül, sunsar no:107/52, sunsar tarihi: 10/03/2000. **Prospektüs onay tarihi:** 05/02/2001 satış fiyatı: 21.007.000 TL (Ekim 2001). CELEBRES 200 mg/30 kapsül, sunsar no:107/53, sunsar tarihi: 21/03/2000. **Prospektüs onay tarihi:** 26/02/2001 satış fiyatı: 31.591.200 TL (Ekim 2001). Daha geniş bilgi için firmamıza başvurabilirsiniz. **Reçete ile satılır. Pharmacia Sağlık Ürünleri San. ve Tic. Ltd. Şti. İncebu, Cd. No:55, Davutpaşa Mah. Kat:1, Ayasofya 80390, İstanbul, Tel: (212) 249.91.73, Fax: (212) 249.90.33, Pfizer İlaçları Ltd. Şti. Orduky, İSTANBUL, Tel: (212) 282.22.10/10 nati.net/www.pfizer.com.tr**

Gastrik Ülser Tedavisi

Duodenal Ülser Tedavisi

Gastroözofageal Reflü Hastalığı Tedavisi

40mg

28

Tablet

Pantheç

Pantoprazol 40 mg



Yeni dünyaları keşfe çıkın...

PANTHEC KISA ÜRÜN BİLGİSİ

Formülü: Her enterik tablet, 40 mg Pantoprazol'e eşdeğer miktarda Pantoprazol sodyum içerir. **Endikasyonları:** Duodenal ülser, gastrik ülser, orta ve ileri derecede reflü özofajit **Kontrendikasyonları:** Pantheç 40 mg Enterik Tablet veya H. pylori eradikasyonu için kombine tedavide kullanılan ilaçlardaki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Orta veya ileri derecede hepatik veya renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda. **Yan etkileri:** Baş ağrısı, diyare, flatulans, abdominal ağrı, döküntü, insomnia, hiperglisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, mide bulantısı ve kusmadır. Bu çalışmalarda, pantoprazolle tedavi edilen hastaların % 1'inden azında rastlanan muhtemel yan etkiler ise anksiyete, eklem ağrısı, asteni, sırt ağrısı, bronşit, göğüs ağrısı, konstipasyon, dispepsi, dispne, grip sendromu, gastrointestinal bozukluk, hiperlipidemi, hipertoni, enfeksiyon, migren, boyun ağrısı, faranjit, rinit, SGPT değerlerinde yükselme, sinüzit, üst solunum sistemi enfeksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonu olarak bildirilmiştir. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.** **İlaç Etkileşimleri:** Pantoprazol'ün diğer ilaçlar ile olası etkileşimlerini değerlendiren çalışmalarda, teofilin, antipirin, kafein, karbamazepin, diazepam, diklofenak, digoksin, etanol, gliburid, bir oral kontraseptif, metoprolol, nifedipin, fenitoin, warfarin, midazolam, klaritromisin, metronidazol veya amoksisilin ile pantoprazolün birlikte kullanılması durumunda herhangi bir ilaç etkileşimi gözlenmediği için doz ayarlaması gerekmez. Pantoprazol, antasitlerle birlikte verildiğinde de herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir. Pantoprazol, gastrik asit salgılanmasının uzun süre devam eden inhibisyonundan dolayı, ketokonazol, ampisilin esterleri ve demir tuzları gibi biyoyararlanımı gastrik pH'ya bağlı olan ilaçların absorpsiyonunu azaltabilir. **Dozaj:** H.pylori eradikasyonu için uygun antibiyotik kombinasyonu ile günde iki defa bir tablet. Kombine tedavi gerekmediği durumlarda; duodenal ülser. Gastrik ülser ve özofageal reflü için, günde bir defa bir tablet. **Uygulama:** Tedavi süresi 1-2 haftadır. Pantheç 40 mg Enterik Tabletler çiğnenmemeli, kırılmamalı 1 saat önce su ile yutulmalıdır. H.pylori kombine tedavisinde uygulanacak olan ikinci 40 mg'lık doz akşam yemeğinden önce alınmalıdır. **Ticari Takdim Şekli ve Ambalaj Muhtevası:** 14 ve 28 Enterik tabletlik ambalajlarda REÇETE İLE SATILIR. Doktora danışılmadan kullanılmamalıdır. Kullanmadan önce prospektüsü okuyunuz. Çocukların ulaşamayacakları yerlerde ve ambalajında saklayınız. KDV'li perakende satış fiyatı: 14 Enterik tablet 26.000.000 TL, 28 Enterik tablet 48.000.000 TL (12.02.2002). **Ruhsat Tarihi - No:** 14.03.2002 -199/51 **Ruhsat Sahibi ve İmal yeri:** SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş. Kazım Orbay Cad. No: 98 Şişli / İstanbul • DAHA GENİŞ BİLGİ İÇİN LÜTFEN FIRMAMIZI ARAYINIZ.



SANOVEL İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.

Büyükdere Cad. Dereboyu Sok. Zağra İş Merkezi

C Blok 80670 Maslak - İstanbul

Tel: (0212) 285 26 70 • Fax: (0212) 285 26 70/273

www.sanovel.com

