KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1- BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOLİNE İ.M. 1g / 2 ml Ampul

Kardiyovasküler Risk:

NSAİ ilaçlar ölümcül olabilen inme, MI ve ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskinin artmasına neden olabilirler. Bu risk kullanım süresiyle artabilir. Kardiyovasküler hastalığı veya kardiyovasküler hastalık riski olan hastalarda daha fazla risk olabilir. (bkz. bölüm 4.4)

DOLİNE İ.M. koroner arter by-pass greft cerrahisinin hazırlığında peri-operatif ağrı tedavisi için kontrendikedir. (bkz. bölüm 4.4)

Gastrointestinal Risk :

NSAİ ilaçlar, mide veya intestinal sistemde perforasyon, ülserasyon ve kanama gibi ölümcül olabilen ciddi gastrointestinal yan etkilerde riskin artmasına neden olur. Bu yan etkiler tedavi sırasında herhangi bir zamanda ve uyarıcı semptomlar olmadan oluşabilir. Yaşlı hastalarda ciddi gastrointestinal olay riski daha yüksektir. (bkz. bölüm 4.4)

2- KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir ampul, 2 ml enjeksiyon solüsyonu içinde 1 g etofenamat içerir.

Yardımcı maddeler: Hindistan cevizi fraksiyonu yağı

3- FARMASÖTİK FORM

Ampul içinde enjeksiyon için çözelti

4- KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulguların tedavisi ile akut gut artriti, akut kas sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde endikedir.

Not: Enjeksiyonluk çözelti, sadece etofenamatın topikal uygulamasının yararlı olmadığı veya uygun olmadığı durumlarda endikedir. Bir kural olarak, tedavi tek bir enjeksiyonla sınırlandırılmalıdır.

DOLİNE İ.M. etkin maddesinin yavaş salınması nedeniyle, hızlı etki başlangıcı gereken hastalıklarda tedavinin başlatılması için uygun değildir.

Yağlı formülasyondan etkin maddenin yavaş salımı nedeniyle, DOLİNE İ.M. uygulamasından sonra etki süresi 24 saate kadar uzayabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Uygulama sıklığı ve süresi

Erişkinlerde, genelde 2 ml'lik DOLİNE İ.M. enjeksiyonluk çözeltinin (1 ampul, 1000 mg etofenamata eşdeğerdir) derin tek bir intramusküler enjeksiyonu yeterlidir.

Uygulama şekli

İntramuskuler uygulama içindir.

Şok dahil anafilaktik reaksiyonların gelişme olasılığı nedeniyle DOLİNE İ.M. enjeksiyonundan sonra hasta en az 1 saat izlenmelidir. Acil durum kiti hazır bulundurulmalıdır. Hasta bu önlem hakkında bilgilendirilir.

Ampulün kırılmasından sonra enjeksiyonluk çözelti bir şırıngaya çekilir ve yeterince uzun enjeksiyon iğnesi ile kas içerisine (genellikle gluteus kasına) derin bir şekilde enjekte edilir. Çözeltiyi enjekte etmeden önce, herhangi bir kan damarının zarar görmediğinden emin olmak için şırınganın pistonu çok az geri çekilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozukluğu olanlarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar üzerinde kullanım ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Çocuklar ve adölesanlarda DOLİNE İ.M. kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Olası yan etkilerden dolayı (bkz bölüm 4.4) yaşlı hastalarda kullanımı sırasında dikkat edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

DOLİNE İ.M. aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

Etofenamata, diğer non-steroid antiinflamatuvar (NSAİ) ajanlara veya DOLİNE İ.M.'in içerdiği herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlar.

Daha önceden asetilsalisilik asit (aspirin) veya diğer non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaç kullanımı ile gelişen bronkospazm, astım, rinit, ürtiker veya alerjik-tip reaksiyon hikayesi olanlar.

Koroner arter by-pass cerrahisi hazırlığında peri-operatif ağrı tedavisinde.

Daha önceden NSAİ ilaçlarla ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon hikayesi olan hastalar.

Aktif veya geçmişte peptik ülser/hemoraji hikayesi (bir veya iki kanıtlanmış kanama veya ülser atağı) olanlar.

Ciddi kalp yetmezliği olanlar.

Antikoagülanlarla ya da trombosit agregasyon inhibitörleri ile tedavi edilenler.

Karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozukluğu olanlar.

Gebeliğin son trimesteri.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar:

Kardiyovasküler (KV) etkiler:

Kardiyovasküler trombotik olaylar:

Üç yıla kadar süreli çeşitli COX-2 selektif ve non-selektif NSAİ ilaçlara ait klinik çalışmalar, ölümcül olabilen ciddi kardiyovasküler trombotik olay, miyokard infarktüsü (MI) ve inme riskinde artma göstermiştir. COX-2 selektif veya non-selektif tüm NSAİ ilaçlar benzer risklere sahiptir. KV hastalığı veya KV risk faktörleri olduğu bilinen hastalar daha fazla riske sahiptir. Etofenamat için bu riskleri dışlayacak yeterli bilgi bulunmamaktadır. NSAİ ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda potansiyel KV riskin en aza indirilmesi için en düşük etkili doz, olası en kısa süre ile kullanılmalıdır. Hekimler ve hastalar daha önceden KV semptomlar olmasa dahi, bu tür semptomlara karşı hazırlıklı olmalıdır. Hastalar ciddi KV belirti ve/veya bulgular hakkında ve bunlar olduğunda yapılacaklar hakkında bilgilendirilmelidirler.

NSAİ ilaç kullanımıyla ilişkili artmış ciddi KV trombotik olay riskini aspirin kullanımının azalttığına dair tutarlı bir kanıt yoktur. Aspirin ve NSAİ ilaçların beraber kullanımı ciddi Gİ olayların gelişme riskini arttırır.
COX-2 selektif NSAİ ilaçların koroner arter by-pass cerrahisinden sonra ilk 10-14 günlük ağrı tedavisinde kullanılması üzerine yapılan iki büyük, kontrollü klinik çalışmada MI ve inme riskinin arttığı bulunmuştur (bkz. bölüm 4.3).

Hipertansiyon:

DOLİNE İ.M. dahil NSAİ ilaçlar yeni hipertansiyon gelişimine veya var olan hipertansiyonun kötüleşmesine yol açabilirler, bu durumların da KV olayların riskini arttırmada etkileri olabilir.

Tiazid veya loop diüretikleri kullanan hastalarda, NSAİ ilaç alımına bağlı olarak bu ilaçlara yetersiz yanıt gelişebilir.

DOLİNE İ.M. dahil NSAİ ilaçlar hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİ ilaç tedavisi başlangıcında ve tedavi süresince kan basıncı dikkatlice izlenmelidir.

DOLİNE İ.M. hipertansiyonlu hastalarda, major cerrahi girişimlerden hemen sonra dikkatli tıbbi değerlendirmeden sonra kullanılmalıdır.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

NSAİ ilaçların kullanımına bağlı sıvı yükü ve ödem gözlenmiştir. DOLİNE İ.M. sıvı yükü ve kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kontrolsüz hipertansiyonu, kalp yetmezliği, akut iskemik kalp hastalığı, periferik arterial oklüsif hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalarda, NSAİ ilaçlar sadece endikasyonun dikkatli değerlendirilmesinden sonra kullanılmalıdır. Benzer değerlendirme, kardiyovasküler olay risk faktörlerine (örneğin hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara içme) sahip hastalarda uzun süreli tedavinin başlatılmasından önce de gereklidir.

Gastrointestinal etkiler:

Gastrointestinal güvenlik için DOLİNE İ.M'in siklooksijenaz-2 selektif inhibitörleri (COX-2 inhibitörleri) dahil NSAİ ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Yaşlı hastalarda, özellikle ölümcül olabilen gastrointestinal kanama ve perforasyonlar gibi NSAİ ilaçlarla gözlenen yan etkilerin sıklığı artmıştır. (bkz. bölüm 4.3)

Gastrointestinal etkiler- ülserasyon, kanama ve perforasyon riski:

DOLİNE İ.M. dahil NSAİ ilaçlar, mide, ince barsak ve kalın barsak inflamasyonu, kanaması, ülserasyonu ve perforasyonu gibi ölümcül olabilen ciddi gastrointestinal (Gİ) advers olaylara neden olabilirler. Bu ciddi advers olaylar herhangi bir uyarı olmadan, herhangi bir zamanda NSAİ ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda ortaya çıkabilir. NSAİ ilaçlara bağlı üst gastrointestinal sistemde advers olay gelişen beş hastadan sadece biri semptomatiktir. NSAİ ilaçların neden olduğu üst Gİ ülserler, büyük kanama ve perforasyon, 3-6 ay süre ile tedavi uygulanan hastalarda yaklaşık %1 oranında ve 1 yıl süreyle tedavi olan hastalarda yaklaşık %2-4 oranında ortaya çıkmaktadır. Bu artma eğilimi, uzun kullanımda ciddi Gİ olayların tedavi boyunca herhangi bir zamanda gelişme şansını arttırarak devam eder. Ancak kısa dönem tedaviler bile risksiz değildir.

NSAİ ilaçlar, önceden ülser ve gastrointestinal kanama hikayesi olan hastalarda çok dikkatli reçetelenmelidir. Önceden NSAİ kullanan ve *peptik ülser ve/veya gastrointestinal kanama hikayesi olan hastalarda* Gİ kanama gelişme riski, bu risk faktörlerinden herhangi birine sahip olmayan hastalara göre 10 kat artmıştır. NSAİ ilaçlar ile tedavi olan hastalarda Gİ kanama riskini artıran diğer risk faktörleri, beraberinde oral kortikosteroid veya anti- koagülan kullanımı, uzun süreli NSAİ kullanımı, sigara içilmesi, alkol kullanımı, ileri yaş ve genel durum bozukluğudur. Ölümcül Gİ olaylara ait spontan bildirimlerin çoğu, yaşlı veya zayıf düşmüş hastalarda olmuştur ve dolayısıyla bu hasta popülasyonunun tedavisinde özellikle dikkatli olunmalıdır.

NSAİ ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda potansiyel Gİ olay riskinin en aza indirilmesi için en düşük etkin doz, olası en kısa sürede kullanılmalıdır. Hekimler ve hastalar NSAİ ilaç kullanımı sırasında gelişebilecek Gİ kanama ve ülserasyon bulgu ve belirtilerine karşı hazırlıklı olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ yan etkiden şüphelenilirse hemen ek değerlendirme ve tedavi başlanmalıdır. Bu durumda, ciddi Gİ advers olay dışlanana kadar NSAİ ilaçlar kesilmelidir. Yüksek riskli hastalar için NSAİ içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir.

Ciddi gastrointestinal olay hikayesi olanlarda, yaşlı hastalarda ve ayrıca düşük doz aspirin veya gastrointestinal riskleri arttıran diğer ilaçları kullanması gereken hastalarda, koruyucu ajanlarla (örn. misoprostol veya proton pompası inhibitörleri) kombinasyon tedavisi önerilmelidir. (bkz. bölüm 4.5)

Oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri veya aspirin gibi anti-trombotik ajanlar dahil ülserasyon veya kanama riskini arttıran ilaçlarla birlikte kullanmak durumunda olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. (bkz. bölüm 4.5)

Gastrointestinal hastalık (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) hikayesi olan hastalara durumları kötüleşebileceği için NSAİ ilaçlar verilirken dikkat edilmelidir. (bkz. bölüm 4.8)

Renal Etkiler:

NSAİ ilaçların uzun süre kullanımı renal papiller nekroz ve diğer böbrek hasarları ile sonuçlanmıştır. Renal toksisite, böbrek perfüzyonunun sağlanmasında prostaglandinlerin kompansatuar etkinliği olan hastalarda da gözlenmiştir. Bu hastalarda NSAİ ilaç kullanımı, doza bağımlı olarak prostaglandinlerin yapımında azalmaya ve buna ikincil olarak böbrek kan akımının azalmasına neden olabilir, bu durum belirgin bir böbrek yetmezliğine zemin hazırlayabilir. Yetersiz böbrek fonksiyonu, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlarda, diüretik ve ADE inhibitörü alanlarda ve yaşlı hastalarda bu reaksiyonun gelişme riski daha fazladır. NSAİ ilaç tedavisinin kesilmesini takiben genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

İlerlemiş böbrek hastalığı:

DOLİNE İ.M.'in ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına dair herhangi bir kontrollü klinik çalışma verisi yoktur. Bu nedenle DOLİNE İ.M. ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda önerilmez. Eğer DOLİNE İ.M. mutlaka kullanılacaksa, hastaların böbrek fonksiyonlarının yakın takibi önerilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİ ilaçlar gibi daha önce DOLİNE İ.M.'e maruz kaldığı bilinmeyen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar oluşabilir. DOLİNE İ.M. aspirin triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak nazal polipli veya polipsiz rinit geçiren veya aspirin ya da diğer NSAİ ilaçların alımı sonrasında sıklıkla ciddi, potansiyel olarak ölümcül bronkospazm gösteren astım hastalarında ortaya çıkmaktadır (bkz bölüm 4.3). Anafilaktoid reaksiyon gelişen vakalarda acil yardım aranmalıdır.

Deri reaksiyonları:

DOLİNE İ.M. dahil NSAİ ilaçlar, eksfoliatif dermatit, Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroz (TEN) gibi ölümcül olabilen ciddi deri reaksiyonlarına neden olabilirler (bkz. bölüm 4.8). Bu ciddi olaylar uyarıcı semptomlar olmaksızın ortaya çıkabilir. Vakaların çoğunda reaksiyonların gelişimi tedavinin ilk ayındadır. Hastalar ciddi dermatolojik durumlara ait belirti ve bulgular hakkında bilgilendirilmelidir ve deri döküntüsü, mukozal lezyonlar veya herhangi bir aşırı duyarlık belirtisi ilk ortaya çıktığında DOLİNE İ.M. kesilmelidir.

DOLİNE İ.M. indüklenebilir porfirili hastalarda yarar zarar oranı dikkatli değerlendirildikten sonra kullanılmalıdır.

Önlemler:

DOLİNE İ.M.'in kortikosteroidlerin yerine geçmesi veya kortikosteroid yetmezliğini tedavi etmesi beklenemez. Kortikosteroidlerin ani kesilmesi hastalıkların alevlenmesine yol açabilir. Uzun süredir kortikosteroid kullanan hastalarda, eğer tedavi sonlandırılmak istenirse tedavi kademeli olarak yavaşça azaltılmalıdır.

DOLİNE İ.M.'in inflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, enfeksiyöz olmayan, ağrılı durumlara ait komplikasyonların saptanmasındaki tanısal bulguların özeliklerini azaltabilir.

Hepatik etkiler:

DOLİNE İ.M. dahil NSAİ ilaçları alan hastaların %15'inde karaciğer testlerinin bir veya bir çoğunda sınırda yükselmeler olabilir. Bu laboratuar anormallikleri tedavi süresince ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedavi sürdürüldüğünde geçici olabilir. NSAİ

ilaçlarla yapılan klinik çalışmalarda kayda değer ALT ve AST yükselmesi (normal değerlerin üç veya daha fazla katı) hastaların yaklaşık %1'inde rapor edilmiştir. Ayrıca, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi bazıları ölümle sonuçlanabilen nadir ciddi karaciğer reaksiyonları da bildirilmiştir.

DOLİNE İ.M. ile tedavi altındayken bir hastada karaciğer fonksiyonunun bozulduğuna dair semptom ve/veya bulgular oluşmuşsa veya karaciğer testleri anormalse daha ciddi karaciğer reaksiyonlarının gelişimine yönelik araştırma yapılmalıdır. Eğer karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik belirti ve bulgular gelişirse ya da sistemik klinik bulgular (eozinofili, deri döküntüsü vb) ortaya çıkarsa DOLİNE İ.M. tedavisi kesilmelidir.

Hematolojik etkiler:

DOLİNE İ.M. dahil NSAİ ilaç alan hastalarda bazen anemi gözlenebilir. Bunun nedeni, sıvı retansiyonu, bariz veya masif Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanmamış bir etki olabilir. DOLİNE İ.M. dahil uzun süreli NSAİ ilaç alan hastalarda eğer herhangi bir anemi belirti ve bulguları gözlenirse hemoglobin ve hematokrit değerleri kontrol edilmelidir. NSAİ ilaçlar trombosit agregasyonunu inhibe ederler ve bazı hastalarda kanama zamanının uzadığı gösterilmiştir. Aspirinin aksine, trombosit fonksiyonları üzerine etkileri kantitatif olarak az, kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Koagülasyon bozuklukları olan veya antikoagülan alan hastalar gibi trombosit fonksiyonundaki değişimlerden olumsuz şekilde etkilenebilecek DOLİNE İ.M. alan hastalar, dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Astımı olan hastalar:

Astımı olan hastaların, aspirine duyarlı astımı olabilir. Aspirin-duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı ölümcül olabilen ciddi bronkospazm yapabilir. Bu tür aspirin-duyarlı hastalarda aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar arasında bronkospazm dahil çapraz reaksiyon bildirildiğinden, DOLİNE İ.M. bu tarz aspirin-duyarlı hastalara uygulanmamalı ve astımlı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Hastalara NSAİ ilaç tedavisi başlatılmadan önce ve tedavi süresince periyodik olarak aşağıdaki bilgiler verilmelidir:

1-DOLİNE İ.M. hastaneye yatırılmasına ve hatta ölüme sebebiyet verebilecek miyokard infarktüsü veya inme gibi ciddi kardiyovasküler (KV) yan etkilere neden olabilir. Herhangi bir uyarıcı semptom olmaksızın ciddi KV olaylar ortaya çıkabileceğinden, hastalar, göğüs ağrısı, nefes darlığı, halsizlik, konuşmada zorluk gibi bulgu veya belirtilere karşı dikkatli olmalı ve bu tarz belirti veya bulgular olduğunda tıbbi destek almalıdırlar. Hastalar bu takibin önemi hakkında bilgilendirilmelidir.

2-Diğer NSAİ ilaçlar gibi DOLİNE İ.M. Gİ rahatsızlığına ve seyrek olarak, hastaneye yatışa veya ölüme sebebiyet verebilecek ülser ve kanama gibi ciddi Gİ yan etkilere neden olabilir. Ciddi Gİ sistem ülserasyonu ve kanamalar herhangi bir uyarıcı semptom olmadan da ortaya çıkabileceğinden, hastalar ülserasyon ve kanama belirti ve bulgularına karşı dikkatli olmalı ve epigastrik ağrı, dispepsi, melena ve hematemez gibi belirti ve bulgular geliştiğinde tıbbi destek almalıdırlar.

3-DOLİNE İ.M. diğer NSAİ ilaçlar gibi hastanede yatma ve ölüme sebebiyet verebilen eksfoliyatif dermatit, SJS ve TEN gibi ciddi dermatolojik yan etkilere sebep olabilir. Birçok deri reaksiyonunun uyarı vermeden oluşmasına rağmen, hastalar deride döküntü, kabarıklıklar, ateş veya kaşıntı gibi diğer aşırı duyarlık reaksiyonlarına karşı dikkatli olmalıdırlar ve bu belirti veya bulgular geliştiğinde tıbbi destek almalıdırlar. Hastalarda

eğer herhangi bir deri döküntüsü görülürse tedavi kesilmeli ve hastalar doktorları ile en kısa sürede iletişime geçmelidir.

4-Hastalar beklenmedik kilo alımı veya ödem gibi belirti ve bulguları doktorlarına bildirmelidirler.

5-Hastalar hepatotoksisite belirti ve bulguları (bulantı, halsizlik, letarji, kaşıntı, sarılık, sağ üst kadranda hassasiyet ve grip benzeri semptomlar gibi) hakkında bilgilendirilmelidirler. Bu belirtiler olduğunda hasta ilacı kesmeli ve hemen tıbbi tedaviye yönlendirilmelidir.

6-Hastalar anafilaktoid reaksiyon belirtileri (zor nefes alma, yüzde ve boyunda şişme gibi) hakkında uyarılmalıdırlar. Bu belirtiler olduğunda hasta hemen acil yardıma yönlendirilmelidir.

7-Gebeliğin ileri dönemlerinde duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olabileceğinden diğer NSAİ ilaçlar gibi DOLİNE İ.M. kullanımından kaçınılmalıdır.

Laboratuar testleri:

Ciddi Gİ sistem ülserasyonu ve kanamalar belirti ve bulgu olmaksızın da gelişebildiği için, hekimler Gİ kanama belirti ve bulgularını izlemelidirler. Uzun dönem NSAİ ilaç alan hastalarda tam kan sayımı ve biyokimya testleri periyodik olarak yapılmalıdır. Eğer klinik belirti ve bulgular karaciğer ve böbrek yetmezliğinin gelişimi ile uyumlu ise, sistemik hastalığa özgü belirtiler gelişmişse (eozinofili, deri döküntüsü gibi) veya karaciğer testlerinde yükselme devam ederse ya da daha da kötülerse DOLİNE İ.M. tedavisi kesilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri:

Bildirimler, NSAİ ilaçların ADE-İnhibitörlerinin antihipertansif etkinliğini azaltabileceğini ileri sürmektedir. NSAİ ile birlikte ADE-İnhibitörleri alan hastalarda bu etkileşime dikkat edilmelidir.

Aspirin:

Diğer NSAİ ilaçlar gibi etofenamatın aspirin ile beraber kullanımı yan etkilerde artma oluşturabileceğinden genel olarak tavsiye edilmez.

Furasemid:

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, DOLİNE İ.M.'in bazı hastalarda furosemid ve tiazidlerin natriüretik etkisini azalttığını göstermiştir. Bu etki renal prostaglandin sentezinin inhibisyonuna atfedilmiştir. NSAİ ilaçlar ile beraber kullanım sırasında, diüretik etkinin sağlandığından emin olmak için ve böbrek yetmezliği bulgularına karşı hastalar yakından takip edilmelidir (bkz bölüm 4.4).

Lityum:

NSAİ ilaçlar plazma lityum seviyesinde yükselme ve böbrek lityum klerensinde azalmaya neden olurlar. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artar ve renal klerens yaklaşık %20 azalır. Bu etkiler NSAİ ilaçların böbrek prostaglandin sentezini inhibe etmelerine atfedilmiştir. Bu nedenle NSAİ ilaçlar ve lityum beraber kullanıldığında, hastalar lityum toksisitesi belirtileri için dikkatlice takip edilmelidir.

Böbreklerden lityum atılımının izlenmesi gerekir.

Metotreksat:

NSAİ ilaçların metotreksatın tavşan böbrek kesitlerinde birikmesini yarışmalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle metotreksatın toksistesini arttırabilirler. NSAİ ilaçlar metotreksat ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Varfarin ve antikoagülanlar
Varfarin ve NSAİ ilaçların Gİ kanama üzerine etkileri sinerjiktir. Bundan dolayı bu ilaçları beraber kullananların, ayrı ayrı kullananlara göre ciddi Gİ kanama riski daha fazladır.

Kortikoidler veya diğer non-steroid anti-inflamatuvar ajanlar:

Artmış gastrointestinal kanama riski.

Probenesid veya sülfinpirazon:

Etofenamat eliminasyonunda yavaşlama

Alkol:

Gastrointestinal kanama riskinde artma.

Digoksin:

Digoksin serum değerlerinde yükselme olasıdır.

Fenitoin:

Fenitoin serum değerlerinde yükselme olasıdır.

Diüretikler ve diğer antihipertansif ajanlar:

Diüretik veya antihipertansif olası etkide azalma.

Potasyum tutucu diüretikler:

Hiperkalemi gelişimi olasıdır. Dolayısıyla, potasyum değerleri kontrol edilmelidir.

Siklosporin:

Siklosporinin böbrek toksisitesinde artış olasıdır.

Antidiyabetik ajanlar:
İzole vakalarda non-steroid anti-filojistik ajanların uygulanması ile kan şekeri seviyelerinde, anti-diyabetik tedavinin dozunda düzenlenme yapılmasını gerektiren etkileşme tanımlanmıştır. Dolayısıyla bu ajanlarla birlikte tedavide kan şeker seviyelerinin kontrolü için önlem alınması önerilmektedir

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri:
Gastro intestinal kanama riski artışı

4.6..Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C/D (3.trimester).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hamile kalmayı planlayan kadınlarda kullanımı önerilmemektedir. DOLİNE İ.M. kullanılacak ise etkili doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Etofenamatın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Gebelik dönemi

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği ve/veya embriyo/fötal gelişimi advers olarak etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalara ait veriler gebeliğin erken döneminde bir prostaglandin sentez inhibitörü kullanımından sonra düşük yapma ve kardiyak malformasyon ile karın duvarında konjenital açıklık riskinde bir artış ileri sürmektedir. Bu riskin tedavi dozu ve süresi ile arttığı düşünülmektedir.

Hayvan deneyleri prostaglandin sentez inhibitörü uygulanmasının artmış pre- ve post-implantasyon kaybı ve embriyo/fetus letalitesine yol açtığını göstermiştir. Ek olarak, organogenez evresi sırasında prostaglandin sentez inhibitörü verilen hayvanlarda kardiyovasküler malformasyonlar dahil çeşitli malformasyonların sıklığında artma bildirilmiştir.

Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde etofenamat açık bir şekilde gerekmedikçe verilmemelidir. Eğer çocuk doğurmak isteyenlerde veya hamileliğin birinci veya ikinci trimesteri esnasında etofenamat kullanılacak ise, etofenamat dozu olabildiğince düşük olmalı ve tedavi süresi kısa tutulmalıdır.

Hamileliğin üçüncü trimesteri esnasında tüm prostaglandin sentez inhibitörleri ile;

Fetusta olabilecek etkiler:

- kardiyopulmoner toksisite (duktus arteriozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon);
- böbrek fonksiyon bozukluğu, (oligohidramnioz ile böbrek yetmezliğine ilerleyebilir)
- anne ve gebeliğin son evresindeki çocukta
- olası kanama zamanında uzama, çok düşük dozlarda bile ortaya çıkabilen anti-agregan etki.
- uterus kontraksiyonlarının inhibisyonu, doğum eyleminin uzamasıyla veya gecikmesiyle sonuçlanır.

Dolayısıyla, etofenamat hamileliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Etofenamat anne sütüne geçebileceğinden DOLİNE İ.M'nin laktasyon döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite)

Etofenamatın uygulanması - diğer siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların kullanımına benzer şekilde- fertiliteye zarar verebileceğinden hamile kalmayı planlayan kadınlarda DOLİNE İ.M. önerilmemektedir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Doğru şekilde kullanılsa bile, DOLİNE İ.M. reaksiyon hızını araba veya makine kullanma yeteneğini bozacak şekilde değiştirebilir. Bu, özellikle alkolle birlikte kullanıldığında önemlidir.

Hastalar DOLİNE İ.M. kullanırken araç ve makine kullanmamalıdır.

4.8.İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki istenmeyen etkilerin doza bağlı olduğu ve bireyler arasında kişiden kişiye değişebileceği akılda bulundurulmalıdır.

Genel olarak en sık gözlenen yan etkiler gastrointestinaldir. Özellikle yaşlılarda bazen ölümcül olabilen peptik ülser, perforasyon veya gastrointestinal kanama ortaya çıkabilir (bkz. bölüm 4.4.). Mide bulantısı, kusma, diyare, midede gaz toplanması, konstipasyon, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, kolit ve Crohn hastalığının alevlenmesi uygulamayı takiben bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4.). Daha az sıklıkla, midede inflamasyon gözlenmiştir. Genellikle gastrointesinal kanamanın gerçekleşme riski, NSAİ ilaçlarla tedavinin süresine ve kullanılan doz aralığına bağlıdır.

NSAİ ilaç tedavisi ile ilişkili ödem, hipertansiyon ve kardiyak yetmezlik bildirilmiştir.

Klinik çalışmalar ve epidemiyolojik veriler bazı NSAİ ilaçların kullanımının (özellikle yüksek dozlarda ve uzun dönem kullanıldığında), arterial trombotik olay (örneğin miyokard infarktüsü veya inme) riskinde küçük bir artışla ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (bkz. bölüm 4.4).

İstenmeyen etkiler için kullanılan terimler ve sıklık dereceleri:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

DOLİNE İ.M. için bildirilen istenmeyen etkiler:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Çok seyrek: Enfeksiyonların neden olduğu inflamasyonlarda artış (örn. nekrotizan fasitis gelişimi)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Seyrek: Hematopoez bozuklukları (anemi, lökopeni, agranülositoz, trombositopeni) Çok seyrek: Hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları, yüz ve dilde şişme, larenks ödemi ve solunum yollarında kasılma, nefes alma zorluğu. Alerjik vaskülit ve pnömoni.

Endokrin hastalıklar

Çok seyrek: Pankreatit

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Anksiyete, kabuslar, depresyon ve psikotik reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, ajitasyon, iritabilite, yorgunluk, sersemlik ve baş dönmesi
Çok seyrek: Algılama bozukluğu, tat alma duyusu bozuklukları, hafızada zayıflama, oryantasyon bozukluğu, spazmlar, tremor.

Göz hastalıkları:

Çok seyrek: Görme bozuklukları (bulanık görme, diplopi)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok seyrek: Kulak çınlaması ve iletim tipi işitme bozuklukları

Kardiyak hastalıklar:

Çok seyrek: Palpitasyonlar, göğüs ağrısı, hipertansiyon, ödem. Bilinmiyor: İzole vakalarda kardiyak yetmezlik gelişebilir.

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: Mide bulantısı, kusma, diyare gibi gastrointestinal şikayetler ve istisnai vakalarda anemiye neden olabilen hafif gastrointestinal kan kaybı.
Yaygın olmayan: Dispepsi, midede gaz toplanması, abdominal spazm, anoreksi, gastrointestinal ülserler (olası kanama ve perforasyon)
Seyrek: Hematemez, melana veya kanamalı diyare

Çok seyrek: Stomatit, glossit, özofagial lezyonlar, alt abdominal şikayetler (örn. hemorajik kolit veya Crohn hastalığının / ülseratif kolitin şiddetlenmesi) ve konstipasyon.

Hepato-bilier hastalıkları:

Yaygın olmayan: Serum transaminaz seviyelerinde artış

Seyrek: Karaciğer hasarı (sarılıkla beraber veya beraber olmayan hepatit, izole vakalarda fulminan gidişli, nadiren prodromal semptomlar da olmadan)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kutanöz döküntü ve kaşıntı gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Seyrek: Ürtiker, alopesi
Çok seyrek: Büllöz ekzantem, egzema, eritem, fotosensitizasyon, purpura (ayrıca alerjik purpura) ve ciddi deri reaksiyonu formları (Stevens-Johnson sendromu, Lyell sendromu)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Çok seyrek: Akut böbrek yetmezliğinin eşlik edebileceği böbrek doku hasarı (interstisyel nefrit, papiller nekroz), proteinüri ve/veya hematüri.
Bilinmiyor: İzole vakalarda nefritik sendrom gelişebilir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Seyrek: Periferik ödem (hipertansiyonu veya böbrek yetmezliği olan hastalarda)

Çok seyrek: Enjeksiyon yerinde yanma hissi veya steril apse oluşumu, yağlı doku veya deri nekrozu (ilaca bağlı deri embolisi)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik ve bilinç bulanıklığı gibi merkezi sinir sistemi bozuklukları aşırı doz semptomları olabilir. Ayrıca, karın ağrısı, bulantı ve kusma ortaya çıkabilir. Karaciğer ve böbrek bozuklukları ve gastrointestinal hemoraji de olabilir.

Önerilen tedavi:

Bilinen spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımında Zehir Danışma Merkezi ile temasa geçilmesi önerilir.

5- FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Non-steroid anti-inflamatuvar / analjezik ilaçlar

ATC Kodu: M02AA06

Etofenamat, analjezik ve antipiretik özellikleri olan non-steroidal antifilojistik bir ilaçtır. Çeşitli hayvan deneyleri ile kanıtlanmış ve insanlar üzerinde yapılmış çeşitli çalışmalar ile gösterilen belirgin antifilojistik etkisi, birçok farklı etkilerine dayalıdır. Etofenamat inflamasyon prosesinin çeşitli noktalarına etki eder: Prostaglandin sentezinin inhibisyonu yanında, histamin salımının inhibisyonu, bradikinin ve serotonin üzerine antagonistik etki, kompleman aktivitesinin inhibisyonu ve hyalüronidaz salımının inhibisyonu gösterilmiştir.

Membran stabilize edici özellikleri proteolitik enzimlerin salınmasını engeller. Bunun sonucunda eksüdatif ve proliferatif inflamasyon olaylarını engeller; anafilaktik ve yabancı- cisim reaksiyonlarını azaltır.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Emilim:

DOLİNE İ.M.'in yağlı formülasyonundan etofenamatın salıverilmesi yavaş bir hızda olur, böylece benzer maddelerin suda çözünebilen enjektabl formlarından daha uzun bir etki süresi gösterir.

DOLİNE İ.M. enjeksiyonundan etofenamatın yaşlılarda ve gençlerdeki plazma eğrileri birbirine benzerdir.

İntramusküler olarak enjekte edilen etofenamatın DOLİNE İ.M. rölatif biyoyararlanımı, oral olarak uygulanan flufenamik asitle (tabletleri) karşılaştırıldığında %91'dir.

Etofenamatın maksimum plazma düzeylerine (Cmax = 0.633 (µmol/l + 0.232 µmol/l) DOLİNE İ.M. in uygulanmasından ortalama 5.67 saat (5.67±2.66 saat) sonra

ulaşılmaktadır. Eğri altı alan 8.95 ± 3.51 µmol* saat/l'dir.

Dağılım:

Plazma proteinlere % 98-99 oranında bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Etofenamat karaciğerde hidroksilasyon, eter ve ester ayrılmaları ile metabolize olmaktadır. Enterohepatik dolaşıma katılabilir.

Eliminasyon:

Etofenamat, çeşitli metabolitleri (hidroksilasyonlar eter, ester ayrışması gibi) ve bunların konjugatları şeklinde, başlıca safra ve feçesle ve %35 oranında da böbrekler yolu ile atılmaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Üreme toksisitesi açısından herhangi bir belirti bulunmamaktadır.

Etofenamatın tolerabilitesi, çeşitli hayvan türlerinde yapılan akut ve kronik toksisite çalışmalarında araştırılmıştır.

Akut toksisite:

Sıçanlarda intravenöz uygulamadan sonra LD50, 140 mg/kg, oral uygulamadan sonra ise 292 mg/kg'dır.

Kronik toksisite:

Sıçanlarda (7, 27, 100 mg/kg) ve maymunlarda (7, 26, 100 mg/kg) günlük oral uygulama şeklinde, 1 yıl boyunca yapılan kronik çalışmaların her biri özellikle önem taşır. Herhangi olumsuz bir etki göstermeyen 27 mg/kg'lık (sıçanlarda) ve 26.0 mg/kg'lık (maymunlarda) dozlar, insanlardaki günlük terapötik dozlardan oldukça yüksektir.

Mutajenik ve tümörojenik potansiyel:

Çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi, herhangi bir embriyotoksik, mutajenik veya karsinojenik etki kanıtı bulunmamaktadır.

Üreme toksisitesi:

Sıçanlarda (oral ve kutanöz uygulama) ve tavşanlarda (kutanöz uygulama) etofenamat ve bazı metabolitlerinin plasentadan geçtiği gösterilmiştir. Tavşanlara gebeliğin 18. gününe kadar, günde 10, 30 ve 100 mg/kg uygulanmıştır. İlacın kesilmesinden sonra plasenta, uterus, fetus, organlar ve safradaki düzeyler hızla azalmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hindistan cevizi yağı fraksiyonu.

6.2.Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3.Raf ömrü

24 ay

6.4.Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Çocukların göremeyeceği,erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5.Ambalajın niteliği ve içeriği
DOLİNE İ.M. IM Ampul; 2 ml'lik enjeksiyon solüsyonu içinde 1 g etofenamat içeren 1 ampullük kutularda.

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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilir.

7 -RUHSAT SAHİBİ
Tripharma İlaç San. Ve Tic. A.Ş
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4
34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul
Tel: 0212 366 84 00
Fax: 0212 286 20 20

8-RUHSAT NUMARASI

196/19

9-İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 06.12.2000
Son yenileme tarihi:

10-KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ