

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENDOL 100 mg supozituar

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İndometazin 100 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için, Bkz. 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Supozituar

Beyaz-krem renkli, üzeri baskılı, homojen görünüşlü torpido biçiminde supozituarlar.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ENDOL'un dozajı hastanın ihtiyaçlarına uygun olacak şekilde bireysel olarak ve dikkatli biçimde ayarlanmalıdır.

Supozituar için yetişkin dozu: Günde bir veya iki kez yerleştirilen bir supozituar. Bir tanesi yatmadan önce ve eğer bir diğeri gerekliyse, o da sabah kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:

ENDOL supozituar rektal yolla uygulanmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda güvenliliği değerlendirilmemiştir. Pediyatrik doz belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Advers reaksiyonlara daha yatkın olan daha yaşlı hastalarda ENDOL özel dikkatle kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

İndometazine veya bu ilacın bileşenlerinden herhangi birisine duyarlılığı olan hastalarda; peptik ülser öyküsü veya aktif peptik ülser, tekrarlayan gastro-intestinal lezyon öyküsü, anjiyonörotik ödemle ilişkili nazal polip olan hastalarda, aspirin veya diğer steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlarla tedavi sonucu akut astım atakları, ürtiker veya rinit yaşamış hastalarda kontrendikedir. Bu tür hastalarda NSAİİ'lere bağlı şiddetli, nadiren ölümcül olan, anafilaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir. (Bakınız, bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Çocuklarda güvenliliği değerlendirilmemiştir.

ENDOL supozituar, proktit veya kısa süre önce rektal kanama yaşamış hastalarda kontrendikedir. Aktif veya tekrarlayan peptik ülser/hemoraji öyküsü (birbirinden farklı iki veya daha fazla kanıtlanmış ülser atağı veya kanama)

ENDOL hamilelik veya laktasyonda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.6 'Gebelik ve laktasyon').

Koroner arter by-pass greft (KABG) cerrahisinde, peri-operatif ağrı (Bkz: Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Şiddetli karaciğer yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği

Ciddi kalp yetmezliği

Gastro-intestinal kanama, serebrovasküler kanama ve diğer kanama bozuklukları

Daha önce NSAİİ'lerle ilişkili gastro-intestinal kanama ve perforasyon öyküsünde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler trombotik olaylar:

Çok sayıda selektif ve non-selektif COX-2 inhibitörü ile yapılan, 3 yıla varan klinik çalışmalarda ölümcül olabilen, ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artma olduğu görülmüştür. Selektif veya non-selektif COX-2 inhibitörü tüm NSAİİ'ler benzer risk taşıyabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu veya kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı bilinen hastalar daha yüksek risk altında olabilir. NSAİİ

tedavisi gören hastalarda advers kardiyovasküler olay görülme riski olasılığını azaltmak için en düşük etkili doz, mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Önceden görülmüş bir kardiyovasküler semptom olmasa bile hekim ve hasta bu tür olayların gelişmesine karşı tetikte olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptomları ve/veya belirtileri ve bunların görülmesi halinde yapması gerekenler konusunda önceden bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'lerin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi Gİ olay görülme riskini arttırmaktadır.

İndometazin için böyle bir riski dışarıda bırakabilecek yeterli veri bulunmamaktadır.

Kontrolsüz hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kanıtlanmış iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar ancak dikkatli değerlendirilmeden sonra indometazin ile tedavi edilmelidir.

Kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri (örneğin; hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara içme) olan hastaların uzun süreli tedavisine başlamadan önce de benzer değerlendirme yapılmalıdır.

KABG ameliyatını takip eden ilk 10-14 günlük dönemde ağrı tedavisiiçin verilen bir selektid COX-2 NSAİİ ile gerçekleştirilen iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansında artış görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Hipertansiyon:

Diğer tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, indometazin da hipertansiyon oluşumuna veya daha önceden mevcut olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olur ve bu iki durum da kardiyovasküler olay riskinin artmasına neden olabilir. Tiyazid grubu diüretikler ya da loop diüretikler ile tedavi edilen hastaların NSAİİ'leri kullanırlarken diüretik tedaviye yanıtları azalabilir. İndometazin da dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. İndometazin tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı (KB) yakından izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

İndometazin dahil NSAİİ'ler ile tedavi edilen bazı hastalarda sıvı retansiyonu (tutulumu) ve ödem gözlenmiştir. Bu nedenle indometazin sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Bazen baş dönmesi ve denge bozukluğunun eşlik ettiği baş ağrısı genellikle tedavinin ilk döneminde görülebilir. Tedaviye düşük dozla başlanması ve kademeli olarak artırılması baş ağrısı insidansını genellikle azaltacaktır. Terapiye devam edilmesiyle veya dozun azaltılmasıyla bu semptomlar sıklıkla ortadan kaybolacaktır ancak dozun azaltılmasına

rağmen baş ağrısının devam etmesi durumunda, ENDOL bırakılmalıdır. Hastalar, baş dönmesi yaşayabilecekleri konusunda uyarılmalıdır ve baş dönmesi yaşamaları durumunda, araba kullanmamalı ve dikkat gerektiren, potansiyel olarak tehlikeli faaliyetlerde bulunmamalıdır.

ENDOL, bronşiyal astım öyküsü olan hastalarda ve psikiyatrik rahatsızlıklar, epilepsi veya parkinsonizm olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır, çünkü indometazin bu rahatsızlıkları kötüleştirebilir.

Özofagus, mide, duodenum veya ince ya da kalın barsağın perforasyonu ve hemorajisi de dahil olmak üzere tekli veya çoklu ülserler, ENDOL'le bildirilmiştir. Bazı durumlarda ölümler bildirilmiştir. Nadir olarak barsak ülseri; stenoz ve obstrüksiyon ile ilişkilendirilmiştir.

Steroid olmayan anti-inflamatuvar ajanlar, gastrointestinal hastalık öyküsü olan hastalara dikkatle verilmelidir.

Belirgin bir ülser oluşumu ve önceden var olan sigmoid lezyonların perforasyonu (divertikül, karsinom vb.) olmadan gastrointestinal kanama görülmüştür. Ülseratif kolit hastalarında artmış karın ağrısı veya ülseratif kolitin ve bölgesel ileitin gelişmesi nadir olarak bildirilmiştir. NSAİİ'ler, önceden ülser hastalığı veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalara (Bkz. Bölüm 4.3. Konrendikasyonlar) ve yaşlılara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalar, NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalarda, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanama gelişme riskinin 10 kat fazla olduğunu göstermiştir. NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda Gİ kanama riskini arttıracak diğer faktörler; oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi, NSAİİ'ler ile tedavinin uzaması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olmasıdır. Ölümcül Gİ olaylar hakkındaki spontan raporların çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalarda bildirilmiştir; bu nedenle bu popülasyonda tedavi uygulanırken özellikle dikkatli olmak gerekmektedir.

Advers bir Gİ olayın potansiyel riskini en aza indirmek için, hastalar mümkün olan en kısa süreyle ve en düşük etkili NSAİİ dozu ile tedavi edilmelidir. Hastalar ve hekimler NSAİİ tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları açısından dikkatli olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ olaylardan şüphelenirse hemen ek bir değerlendirme yapılmalı ve ek bir tedaviye başlanmalıdır. Eğer ciddi advers olay ortadan kalkmazsa, NSAİİ tedavisi durdurulmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedaviler planlanmalıdır.

Gastrointestinal toksisite öyküsü olan hastalar (özellikle de yaşlılar) özellikle tedavinin ilk evrelerinde tüm olağandışı abdominal semptomları (gastrointestinal kanama) bildirmelidir. Ülser gelişimi veya kanama riskini arttıracak tıbbi ürünleri, örneğin: oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, selektif serotonin-geri alınımları inhibitörleri ya da asetilsalisilik asit gibi antitrombosit ajanlar, birlikte kullanan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmelidir (Bölüm 4.5 İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler).

İndometazin tedavisi uygulanan hastalarda gastrointestinal hastalık (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) öyküsü olan hastalara dikkatle verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen Etkiler).

Yaşlı hastalarda NSAİİ'lerle ilişkili advers reaksiyonların (özellikle ölümlü sonuçlanabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon) sıklığı artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar)

ENDOL alan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve periferik ödem gözlemlenmiştir. Bu nedenle; kardiyak işlev bozukluğu, hipertansiyon veya sıvı retansiyonuna meyli arttıracak diğer durumları olan hastalarda ENDOL dikkatle kullanılmalıdır.

ENDOL'un oral olarak yemekle veya bir antasitle birlikte verilmesi yoluyla gastrointestinal rahatsızlıkları en aza indirilebilir. Bu rahatsızlıklar, dozun azaltılmasıyla genellikle yok olurlar; yok olmazlarsa, tedaviye devam edilmesinden doğacak risklere karşılık olası faydalar değerlendirilmelidir. Gastrointestinal kanamanın görülmesi durumunda, ENDOL derhal kesilmelidir.

ENDOL supozitivarla zaman zaman tenesmus ve rektal mukozanın iritasyonu bildirilmiştir.

ENDOL, enfeksiyonun belirtilerini ve semptomlarını maskeleyebilir. ENDOL, mevcut ancak kontrol edilen enfeksiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Romatoid artrit olan hastalarda, altta yatan bir hastalıkla veya tedaviyle ilişkili olabilecek göz değişiklikleri görülebilir. Bu nedenle, kronik romatoid hastalığında, düzenli aralıklarla oftalmolojik muayeneler tavsiye edilir. Göz değişikliklerinin gözlemlenmesi durumunda tedaviyi kesiniz.

Periferik kan (anemi), karaciğer işlevi veya gastrointestinal kanal üzerindeki her tür istenmeyen etkinin erken teşhisine olanak tanımak için hastalar düzenli olarak gözlemlenmelidir.

ENDOL, platelet agregasyonunu engelleyebilir. Bu etki genellikle ENDOL'un kesilmesini takip eden 24 saat içinde ortadan kalkar. Normal yetişkinlerde kanama süresi uzar (ancak normal aralıkta). Altta yatan hemostatik bozuklukları olan hastalarda bu etki artabileceğinden, koagülasyon bozuklukları olan hastalarda ENDOL dikkatle kullanılmalıdır.

Diğer steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlarda olduğu gibi; uzun süreli indometazin uygulanan hastalarda; hematüri, proteinüri ve zaman zaman nefrotik sendromla akut interstisiyel nefrit bildirilmiştir.

Renal perfüzyonun sağlanmasında renal prostaglandinlerin majör rol oynadığı, azalmış renal kan akışı olan hastalarda, steroid olmayan anti-inflamatuar ajanın uygulanması, belirgin renal dekompensasyonu hızlandırabilir. Bu reaksiyonun ortaya çıkmasında en büyük riski taşıyan hastalar; renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu, diabetes mellitus, ileri yaş, ekstraselüler hacim depleasyonu, konjestif kalp yetmezliği, sepsis olan veya her tür nefrotoksik ilacı eş zamanlı kullanan hastalardır. Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç dikkatle verilmeli ve azalmış renal rezervi olan hastalarda renal işlev izlenmelidir. Steroid olmayan anti-inflamatuar ilacın kesilmesini genellikle tedavi öncesi duruma geri dönüş takip eder.

Hiperkalemi de dahil olmak üzere plazma potasyum konsantrasyonundaki artışlar, renal bozukluk olmayan bazı hastalarda bile bildirilmiştir. Normal renal fonksiyonu olan hastalarda, bu etkiler hiporeninemik-hipoaldosteronizm durumuna bağlanmıştır (bkz. 4.5 'Diğer tıbbi ürünlerle ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri').

ENDOL öncelikle böbreklerden atıldığından, renal fonksiyonu anlamlı ölçüde bozulmuş olan hastalar yakından izlenmelidir; aşırı ilaç birikimini önlemek için daha düşük günlük doz kullanılmalıdır.

Renal etkiler:

Uzun süreli NSAİİ kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlara yol açmaktadır. Ayrıca, renal prostaglandinler renal perfüzyonun idamesinde kompanse edici bir rol oynadığı için, hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Renal kan akışının devamı için renal prostaglandinlere bağlı olduğundan hafif (serum kreatinin 150-300 µmol/l) ve orta şiddetli (serum kreatinin 300-700 µmol/l) renal bozukluğu olan hastalarda indometazin tedavisi dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Bu durumdaki hastalara NSAİİ uygulanması prostaglandin sentezinde ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da renal dekompensasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyonun gözlenme riskinin çok yüksek olduğu hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır. Böbrek bozukluğuna neden olduğu bilinen veya şüphelenilen ilaçlarla birlikte diüretiklerin alınması durumunda kardiyak bozukluğu olan hastalarda ve büyük ameliyatlara geçiren hastalarda renal fonksiyonlar izlenmelidir. Eğer tedavi boyunca renal fonksiyonlar kötüleşirse indometazin tedavisi durdurulmalıdır. NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

NSAİ ilaçlar ve takrolimus ile eşzamanlı tedavi, böbrekte prostasiklin sentezinde azalmadan dolayı nefrotoksisite riskini arttırabilir. Bu nedenle, kombinasyon tedavisi almakta olan hastalarda böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir.

İlerlemiş böbrek hastalıkları:

İndometazinin ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalardan elde edilmiş bir bulgu bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda indometazin tedavisi önerilmemektedir. Eğer indometazin tedavisinin başlatılması gerekiyorsa, hastanın renal fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi indometazin ile de, ilaca daha önceden maruz kalıp kalmadığı bilinmeyen bazı hastalarda, anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir. ENDOL, aspirin triadı (Astımlılarda görülen analjezik intolerans veya asetilsalisilik asit intoleransuna (ASAİ) "Aspirin triadı" denilmektedir.) olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli ve polipsiz riniti olan veya aspirin ya da NSAİİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm görülen astımlı hastalarda ortaya çıkmaktadır. (Bkz. Bölüm 4.3. ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – Önceden varolan astım). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Deri reaksiyonları:

İndometazin da dahil olmak üzere NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir eksfoliyatif dermatit, Stevens- Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizi (TEN)de içeren ve bazıları ölümcül olan ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.8). Bu ciddi olaylar herhangi bir uyarı olmaksızın oluşabilir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda önceden bilgilendirilmelidirler ve deri kızarıklığı ya da herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk kez meydana geldiğinde ENDOL kullanımı durdurulmalıdır.

Hamilelik:

Gebeliğin üçüncü trimesterinde diğer NSAİİ'ler gibi indometazin da kullanılmamalıdır; çünkü duktus arteriozusun (anne karnında açık olup doğumu takiben kapanması gereken, kalpten çıkan iki büyük atardamar [aort ve pulmoner arter] arasındaki açıklık) erken kapanmasına neden olabilir.

Önlemler

Genel:

İndometazinin kortikosteroid yerine geçmesi veya kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosteroidlerin aniden durdurulması, hastalığın alevlenmesine sebep olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar, kortikosteroid tedavisinin durdurulmasına karar verilmesi halinde, tedavilerini yavaş ve kademeli olarak azaltmalıdır.

Portoperatif yaşlı hastalarda uyarı gerektirmektedir. 65 yaşın üzerindeki hasyalarda renal ve hepatik fonksiyonların izlenmesi tavsiye edilir.

ENDOL'un içeriğindeki indometazinin [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağrılı durumların komplikasyonlarının saptanmasında kullanılan tanısal belirtilerin yararlanabilirliğini azaltabilir.

İndometazin kullanımı, siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaç gibi, fertilitiyi bozabilir ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kalma gücülüğü olan ya da infertilite tetkikleri yapılan kadınlarda indometazinin kesilmesi düşünülmelidir.

Hepatik etkiler:

İndometazin da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde üst sınıra kadar yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİİ'ler ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST aktivitelerinde ciddi artışlar (normal düzeyin üst limitinin üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Ayrıca, seyrek olarak, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümle sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir.

Düzenli aralıklarla yapılan klinik gözlem ve laboratuvar değerlendirmelerinde, günlük 12-16 mg dozlarla tedaviden sonra hepatik yetmezliği olan hastalarda indometazin birikimi (EAA'da artış) oluşabileceği göz önüne alınmalıdır. Bunun dışında, hepatik yetmezliğinin sağlıklı olgulara kıyasla indometazinin farmakokinetik parametreleri etkileyebileceği görülmemiştir.

Anormal karaciğer fonksiyon testleri sebat eder veya kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vb.) görülürse ENDOL ile tedavi durdurulmalı ve uygun tetkikler istenmelidir.

Hematolojik etkiler:

İndometazin de dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya bariz Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. İndometazin da dahil olmak üzere NSAİİ'ler ile uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu göstermeseler bile hemoglobin, APTT (Aktivite Parsiyel Tromboplastin Zamanı) ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'lerin bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe eden kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerine etkileri kantitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Önceden koagülasyon bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan ve trombosit fonksiyon değişikliklerinden dolayı istenmeyen etkilerin görülmesi muhtemel hastalar ENDOL kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

Spinal ve ya epidural anestezi şartlarında NSAİİ'ler ve heparin ile eşzamanlı tedavi spinal/epidural hematoma riskini artırır (Bkz Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İndometazin, trombosit agregasyonunu azaltır ve kanama süresini uzatır ve bu nedenle kanama eğiliminde artış olan hastalara uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Önceden var olan astım:

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı olan astımlı hastalarda aspirin kullanımı, ölümlü sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyon bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara ENDOL verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Laboratuvar testleri:

ENDOL ile uzun tedavi sırasında (3 aydan fazla), bir ihtiyat tedbiri olarak, karaciğer enzimlerinin, hematoloji (hemoglobin), renal fonksiyonların (kreatinin) düzenli olarak izlenmesi gerekir. Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiğinden, hekimler Gİ kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun süreli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da renal rahatsızlıkla uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse ya da sistemik belirtiler (ör. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa ya da karaciğer fonksiyon testleri anormal çıkarsa ya da kötüleşirse ENDOL tedavisi durdurulmalıdır.

Çoğu NSAİİ ilaçlarda olduğu gibi, zaman zaman serum transaminaz aktivitesinde artış, serum bilirubin ya da diğer karaciğer fonksiyon parametrelerinde artışın yanı sıra, serum kreatinin ve kan üre azotu düzeylerinde artışlar ve diğer laboratuvar normallikleri bildirilmiştir. Bu tip herhangi bir anormalliğin anlamlı olması ya da devam etmesi durumunda, indometazin uygulaması durdurulmalı ve uygun tetkikler istenmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aspirin: ENDOL'un aspirinle veya diğer salisilatlarla kullanımı tavsiye edilmez. İndometazin aspirin ile birlikte verildiğinde, serbest indometazin klerensi değişmese de protein bağlanma oranı azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik açıdan önemi bilinmiyor olmakla birlikte, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, indometazin ve aspirinin eş zamanlı olarak verilmesi advers etki görülme sıklığını arttırdığından, genellikle önerilmez. Kontrollü klinik çalışmalar, artmış terapötik etki göstermemiştir ve bir çalışma, gastrointestinal yan etkilerin insidansında anlamlı artış göstermiştir. Normal gönüllülerde yapılan bir çalışma, indometasinle 3.6 g aspirinin kronik uygulamasının indometasin kan seviyelerini yaklaşık %20 azalttığını göstermiştir.

Diflusal: Diflunisalle ENDOL'un birlikte uygulanması, renal klerenste eş zamanlı düşüşle, yaklaşık üçte bir oranında indometazin plazma seviyesini arttırır. Fatal gastrointestinal hemoraji ortaya çıkmıştır. Kombinasyon kullanılmamalıdır.

Diğer steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar: Etkinlikte çok az veya sıfır artışla, artmış gastrointestinal toksisite olasılığından dolayı ENDOL'un diğer steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlarla eş zamanlı kullanımı tavsiye edilmez.

Antikoagülanlar: Klinik çalışmalar, antikoagülanların neden olduğu hipoprotrombinemiye ENDOL'un etkilemediğini gösterse de, antikoagülan alan hastalar da protrombin zamanındaki değişiklikler açısından yakından izlenmelidir. Varfarin ve NSAİİ'lerin Gİ kanama üzerindeki etkileri sinerjistik özelliktedir; yani bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların ciddi Gİ kanama geçirme riski, bu iki ilacı tek başına kullanan hastalar göre daha yüksektir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) Dikkatli INR izlenmesi gerekir.

Probenesid: Probenesidle birlikte kullanımı indometazinin plazma seviyelerini arttırabilir.

Metotreksat: ENDOL'le metotreksatın eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır. ENDOL'un metotreksatın tübüler sekresyonunu azalttığı ve toksisiteyi arttırdığı bildirilmiştir.

Siklosporin: Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların, siklosporinle eş zamanlı uygulanması, muhtemelen renal prostasiklinin azalmış sentezi nedeniyle, siklosporinin neden olduğu

toksisite ile ilişkilendirilmiştir. Siklosporin alan hastalarda steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır ve renal fonksiyon dikkatle izlenmelidir.

Lityum: Günde üç kez indometazin 50 mg, psikiyatrik hastalarda ve kararlı durum plazma lityum konsantrasyonları olan normal deneklerde plazma lityumunda klinik olarak artışa ve renal lityum klerensinde azalmaya neden olmuştur. Bu etki, prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmıştır. Sonuç olarak; indometasin ve lityum eş zamanlı olarak verildiğinde, hasta lityum toksisitesi belirtileri açısından dikkatle gözlemlenmelidir. Buna ek olarak, serum lityum konsantrasyonlarının izlenme sıklığı, söz konusu kombinasyon ilaç tedavisinin başlamasıyla arttırılmalıdır.

Diüretikler: Bazı hastalarda, ENDOL'un uygulanması kıvrım, potasyum tutucu ve tiazit diüretiklerinin diüretik ve antihipertansif etkilerini azaltabilir. Bu nedenle; ENDOL ve diüretikler eş zamanlı uygulandığında, diüretiğin istenen etkisinin elde edilmediğinin belirlenmesi için hasta yakından gözlemlenmelidir.

ENDOL; furosemid uygulanmasının neden olduğu PRA artışları ve tuz veya hacim depleksiyonunun yanı sıra bazal plazma renin aktivitesini de azaltır. Hipertansif hastalarda plazma renin etkinliği değerlendirilirken bu gerçekler de göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, indometazin kullanımının bazı hastalarda furosemid ve tiazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiğini göstermektedir. Bu durum, renal prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlanmaktadır. NSAİİ'lerle eş zamanlı olarak tedavi uygulandığında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri yönünden (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – Renal etkiler) ve diüretiğin etkinliğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.

Triamteren, ENDOL'un idame programına eklenmesinin, dört sağlıklı gönüllünün ikisinde geri döndürülebilir renal yetmezliğe neden olduğu bildirilmiştir. ENDOL ve triamteren birlikte uygulanmamalıdır.

ENDOL ve potasyum tutucu diüretiklerin her biri artmış plazma potasyum seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir. Bu ajanların eş zamanlı uygulanması durumunda, ENDOL ve potasyum tutucu diüretiklerin potasyum kinetiği ve renal işlev üzerindeki potansiyel etkileri göz önünde bulundurulmalıdır.

Diüretiklere ilişkin olarak yukarıdaki etkilerin çoğu, en azından kısmen, prostaglandin sentezinin ENDOL'le inhibisyonunu içeren mekanizmalara dayandırılmıştır.

Kardiyak glikozitleri/Digoksin: Digoksinle eş zamanlı verilen ENDOL'un serum konsantrasyonunu arttırdığı ve digoksinin yarılanma ömrünü uzattığı bildirilmiştir. Bu

nedenle, ENDOL ve digoksin eş zamanlı uygulandığında, serum digoksin seviyeleri yakından izlenmelidir.

Antihipertansif ilaçlar: ENDOL ile bazı antihipertansif ilaçların birlikte uygulanması, kısmen indometazin prostağlandin sentezini inhibe etmesi nedeniyle, söz konusu antihipertansif ilaçların hipotansif etkilerini akut olarak zayıflatabilir. Bu nedenle; aşağıdaki antihipertansif ajanlardan herhangi birini alan hastanın rejimine ENDOL'un eklenmesi düşünüldüğünde dikkatli olunmalıdır: alfa adrenerjik blokör ajanlar, ACE inhibitörleri, beta- adrenerjik blokör ajanlar, diüretikler, hidralazin veya losartan (anjyotensin II reseptör antagonisti).

Fenilpropanolamin: Tek başına oral fenilpropanolamin nedeniyle ve nadiren ENDOL'le verilen fenilpropanolamin nedeniyle hipertansif krizler bildirilmiştir. Bu aditif etkinin nedeni kısmen indometazin prostağlandin sentezini inhibe etmesidir. ENDOL ve fenilpropanolamin eş zamanlı uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Kortikosteroidler: Kortikosteroidlerle birlikte uygulandığında, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara ilişkin gastro-intestinal kanama ve ülser riski artmaktadır.

Mifepriston: Mifepristonun uygulanmasını takip eden en az 8 ila 12 güne kadar steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve aspirinden kaçınılmalıdır.

Kinolon antibiyotikler: Konvülsiyon öyküsü olan veya olmayan hastalarda 4-kinolonların konvülsiyonlara neden olabileceği bildirilmiştir; steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların aynı anda alınması da konvülsiyonlara neden olabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

1. ve 2. Trimester Kategori: C

3. Trimester Kategori: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalimsalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ENDOL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

ENDOL, hamileliğin ilk iki trimesteri boyunca ancak potansiyel yararı fetüsdeki potansiyel riskten fazla ise kullanılmalıdır.

İndometazinin ve bu sınıftaki diğer ilaçların hamileliğin üçüncü trimesterinde insan fetüsü üzerindeki bilinen etkileri şunlardır: duktus arteriyozusun doğum öncesinde konstriksiyonu, trikuspit yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon; duktus arteriyozusun doğumdan sonra kapanmaması ve tıbbi müdahaleye dirençli olabilir, myokardiyal dejeneratif değişiklikler, kanamayla sonuçlanan platelet fonksiyon bozukluğu, intrakraniyal kanama, renal fonksiyon bozukluğu veya renal yetmezlik, uzamış veya kalıcı renal yetmezlikle sonuçlanabilen renal yaralanma/disjenezi, oligohidramnios, gastrointestinal kanama veya perforasyon ve artmış nekrotizan enterokolit riski. ENDOL'un hamileliğin üçüncü trimesterinde kullanılması tavsiye edilmez.

Laktasyon dönemi

Emziren annelerde ENDOL'un kullanılması önerilmez. İndometazin anne sütüne geçer.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanda üreme yeteneği/fertiliteye etkisi bildirilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar; baş dönmesi, sersemlik, görme bozuklukları veya baş ağrıları yaşayabilecekleri konusunda uyarılmalıdır ve eğer bunları yaşarlarsa, araba kullanmamalı ve dikkat gerektiren faaliyetlerde bulunmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers etkiler organ sistemi sınıflandırması ve sıklığa göre verilmiştir. Sıklık sınıflandırması: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Lökopeni, peteşi veya ekimoz, purpura, aplastik ve hemolitik anemi, agranülositoz, kemik-kemik iliği depresyonu, dissemine intravasküler koagülasyon ve özellikle trombositopeni de dahil olmak üzere kan diskrazisi

Seyrek: Anjeit,

Belirgin veya gizli gastrointestinal kanamaya sekonder olarak bazı hastalarda anemi gelişebileceğinden, uygun kan tespitleri tavsiye edilir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: anjiyonörotik ödem, şok benzeri durumu andıran kan basıncında ani düşüş, akut anaflaksi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Mental konfüzyon, endişe, senkop, sersemlik, konvülsiyonlar, koma, periferik nöropati, kas güçsüzlüğü, istemsiz kas hareketleri, insomnia, halüsinasyonlar ve depersonalizasyon parestezi, disartri, epilepsinin kötüleşmesi ve Parkinsonizm.

Bunlar genellikle geçicidir ve tedavinin devam etmesiyle veya dozun azaltılmasıyla sıklıkla yok olur. Ancak, bazı durumlarda, ciddi reaksiyonlar tedavinin durdurulmasını gerektirir.

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Baş ağrıları, baş dönmesi, denge bozukluğu, depresyon, vertigo ve yorgunluk (halsizlik ve kayıtsızlık da dâhil olmak üzere).

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme, diplopi ve orbital ve periorbital ağrı.

Romatoid artrit nedeniyle uzun süreli tedavi altında olan hastalarda, makula da dahil olmak üzere korneal birikmeler ve retinal rahatsızlıklar bildirilmiştir, ancak indometasin almayan romatoid artrit hastalarında da benzer değişiklikler beklenebilir.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Sağırılık

Bilinmiyor: Tinitus, duyma problemleri

Kardiyavasküler hastalıklar

Seyrek: Ödem, artmış kan basıncı, taşikardi, göğüs ağrısı, aritmi, palpasyon, hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kan üre artışı ve hematüri

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: ani dispne de dahil olmak üzere akut respiratuar distres, astım ve pulmoner ödem

Bronşiyal astım veya alerjik rahatsızlığı şu anda veya öyküsü olan hastalarda bronkospazm hızlanabilir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Mide bulantısı, anoreksi, kusma, epigastrik distres, abdominal ağrı, kabızlık ve diyaredir. Özofagus, mide, duodenum veya ince ya da kalın barsağın perforasyonu ve hemorajisi de dahil olmak üzere tekli veya çoklu ülserler gelişebilir. Belirgin bir ülser oluşumu olmadan gastrointestinal kanalda kanama ve ülseratif kolit olan hastalarda kullanıldığında artmış abdominal ağrı.

Bazı durumlarda ölümler bildirilmiştir.

Seyrek: Stomatit, gastrit, flatulans, sigmoid kolondan kanama – anlaşılamayan veya divertikülden – ve önceden olan sigmoid lezyonların perforasyonu (divertikül, karsinom). İntestinal striktürler (diyaframlar) ve stenoz ve obstrüksiyonun takip ettiği intestinal ülserasyon.

Çok seyrek: tenesmus ve rektal mukozanın iritasyonu (Süpozituarlarda)

Bilinmiyor: Ülseratif kolit ve bölgesel ileit.

Hepato-bilier hastalıklar

Seyrek: Hepatit ve sarılık

Bazı ölümler bildirilmiştir

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Pruritus, ürtiker, eritem nodosum, deri döküntüsü ve ışığa duyarlılık, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu, eritem multiforme, toksik epidermal nekroliz, saç kaybı,

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Proteinüri, nefrotik sendrom, interstisiyel nefrit ve renal yetmezlik

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Vajinal kanama, hiperglisemi, glikozüri, hiperkalemi, ateş basması ve terleme, epistaksis, büyüme ve hassasiyet de dahil olmak üzere meme büyümeleri, jinekomasti ve ülseratif kolit

Laboratuvar testleri

Bir veya birden fazla karaciğer testinin sınırdan yükselmeleri görülebilir ve kontrollü klinik testlerde steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlarla tedavi gören hastaların %1'inden azında anlamlı ALT (SGPT) veya AST (SGOT) yükselmeleri görülmüştür. Anormal karaciğer testlerinin devam etmesi veya kötüleşmesi durumunda, klinik belirtilerin ve semptomların karaciğer hastalığıyla tutarlı biçimde gelişmesi durumunda veya döküntü ya da eozinofili gibi sistemik belirtilerin görülmesi durumunda, ENDOL durdurulmalıdır.

ENDOL'le tedavi gören hastalarda deksametazon süpresyon testinde (DST) yanlış negatif sonuçlar bildirilmiştir. Bu nedenle, bu testin sonuçları bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Takip eden advers reaksiyonlar ENDOL Süpozituar'ın kullanımıyla ilişkilendirilmiştir: tenesmus, proktit, rektal kanama, yanma, ağrı, rahatsızlık ve kaşınma.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 03122183599)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz sonrasında aşağıdaki semptomlar görülebilir: mide bulantısı, kusma, yoğun baş ağrısı, baş dönmesi, mental konfüzyon, disoryantasyon veya letarji. Parestezi, hissizlik ve konvülsiyon da bildirilmiştir.

Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Mideye yeni alındıysa, mide olabildiğinde hızlı bir şekilde boşaltılmalıdır ve şiddetli elektrolit anomalilerinin düzeltilmesi düşünülebilir.

Kusma spontan olarak ortaya çıkmadıysa, hasta ipeka şurubu ile kusturulmalıdır. Hasta kusamıyorsa, gastrik lavaj gerçekleştirilmelidir. Mide boşaltıldıktan sonra, 25 veya 50 g aktif kömür verilebilir. Hastanın durumuna bağlı olarak, yakın tıbbi gözetim ve bakım gerekebilir. İndometazinin advers reaksiyonları olarak gastrointestinal ülserasyon ve hemoraji bildirildiği için hasta birkaç gün takip edilmelidir. Antasitlerin kullanımı yardımcı olabilir.

2.6 ile 11.2 saat arasındaki terminal plazma yarılanma ömrü fazının yarılanma ömrüyle indometazinin plazma eliminasyonu bifaziktir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: asetik asit türevleri ve benzeri- İndometazin

ATC kodu: M01AB01

İndometazin antiinflamatuar, antipiretik ve analjezik etkilere sahiptir; prostaglandin sentetazinin bir inhibitörüdür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

İndometazin oral, rektal ve parenteral yoldan kullanılır. İndometazin, oral uygulamadan sonra hızla barsaklardan ve neredeyse tamamen emilir ve doruk plazma düzeylerine ½ ila 2 saatte ulaşılır. Yemekle alındığında Emilim yavaşlar ancak neredeyse tamamen gerçekleşir.

Dağılım

Yaklaşık %90 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon

Enterohepatik döngüye girer. Kısmen O-demetilasyon ile, kısmen N-deasetilasyon ile metabolize olur ve değişmeyen ilaç ve metabolitleri insanda kısmen glukoronik asitle konjuge olur.

Eliminasyon

Hem idrar hem de feceste değişmemiş olarak ve metabolitleri halinde atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

İlgili bilgi mevcut değil.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İlgili bilgi mevcut değil.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Witepsol W 45

Witepsol E 76

Setomacrogol 1000

Tween 80

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

60 Ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Opak PVC / PE strip

Her bir karton kutu; 10 adet supozituar (2 Strip x 5 Supozituar) 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(LARI)

89 / 56

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.05.1968

Ruhsat yenileme tarihi: 15.08.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ