

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOLİNE İ.M. 1g / 2 ml Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul

Steril ampul.

Kardiyovasküler Risk:

Non-steroid antiinflatuvar (NSAİ) ilaçlar ölümcül olabilen inme, miyokard infarktüsü (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 çözeltisi içinde 1 g etofenamat içerir.

Yardımcı maddeler:

Hindistan cevizi fraksiyonu yağı

3. FARMASÖTİK FORM

Ampul içinde enjeksiyon için çözelti

Berrak, uçuk sarı, yağ kıvamında berrak, partikül içermeyen sıvı

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.

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

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde, genelde 2 ml'lik DOLİNE İ.M. enjeksiyonluk çözeltinin (1 ampul, 1 g etofenamata eşdeğerdir) derin tek bir intramusküler enjeksiyonu yeterlidir. Tedavinin sürdürülmesi düşünülüyor ise, DOLİNE İ.M. uygulamasından sonra, non-steroid bir antiinflamatuvar ilacın oral veya supozituar formu ile veya uygun olduğunda etofenamatin topikal uygulanan formları ile devam edilmelidir.

Uygulama şekli:

Intramusküler 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.

Yan etkiler, semptom kontrolü için gereken en kısa sürede ve en düşük etkili dozun kullanılmasıyla azaltılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozukluğu olanlarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve adölesanlarda DOLİNE İ.M. kullanılmamalıdır.

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.

- Etkin madde etofenamata veya DOLİNE İ.M.'in içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda.
- Asetilsalisilik asit veya diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçların alımı ile oluşan aşırı duyarlılık reaksiyonları (örneğin astım, bronkospazm, rinit, anjioödem veya ürtiker) geçmişi olanlarda.
- Açıklanamayan hematopoetik bozukluk durumunda.
- Serebrovasküler veya diğer aktif kanama durumunda.
- Koroner arter by-pass cerrahisi hazırlığında peri-operatif ağrı tedavisinde.
- Daha önceden non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon hikayesi olan hastalarda.
- Aktif veya geçmişte peptik ülser/hemoraji hikayesi (en az iki kanıtlanmış kanama veya ülser atağı) olanlarda.
- Ciddi kalp yetmezliği olanlarda.
- Antikoagülanlarla ya da trombosit agregasyon inhibitörleri ile tedavi edilenlerde.

- Karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozukluğu olanlarda.
- Gebeliğin son trimesterinde.
- Emziren kadınlarda.
- Çocuklarda ve adölesanlarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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. Etofenamit 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 asetilsalisilik asit kullanımının azalttığına dair tutarlı bir kanıt yoktur. Asetilsalisilik asit ve NSAİ ilaçların beraber kullanımı ciddi gastrointestinal (GI) olayların gelişme riskini artırır.

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 bağırsak ve kalın bağırsak 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 artırarak 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 asetilsalisilik asit veya gastrointestinal riskleri artıran 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 asetilsalisilik asit 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 kompanse edici etkisi 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.'nin 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., asetilsalisilik asit triadı olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak nazal polipli veya polipsiz rinit geçiren veya asetilsalisilik asit 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, ekfoliyatif 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 duyarlılık 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 özelliklerini azaltabilir.

Hepatik etkiler:

DOLİNE İ.M. dahil NSAİ ilaçları alan hastaların %15'inde karaciğer testlerinin bir veya bir çoğunda sınırdan yükselmeler olabilir. Bu laboratuvar 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 ölümlü 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 hemogloblin ve hematokrit değerleri kontrol edilmelidir. NSAİ ilaçlar trombosit agregasyonunu inhibe ederler ve bazı hastalarda kanama zamanının uzadığı gösterilmiştir. Asetilsalisilik asitin 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, asetilsalisilik asite duyarlı astımı olabilir. Asetilsalisilik asit-duyarlı astımı olan hastalarda asetilsalisilik asit kullanımı ölümcül olabilen ciddi bronkospazm yapabilir. Bu tür asetilsalisilik asit-duyarlı hastalarda asetilsalisilik asit ve diğer NSAİ ilaçlar arasında bronkospazm dahil çapraz reaksiyon bildirildiğinden, DOLİNE İ.M. bu tarz asetilsalisilik asit-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 ekfoliyatif 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 duyarlılık 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.

Laboratuvar 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 kötüleşse 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 etkililiğini azaltabileceğini ileri sürmektedir. NSAİ ile birlikte ADE-İnhibitörleri alan hastalarda bu etkileşime dikkat edilmelidir.

Asetilsalisilik asit:

Diğer NSAİ ilaçlar gibi etofenamatin asetilsalisilik asit ile beraber kullanımı yan etkilerde artma oluşturabileceğinden genel olarak tavsiye edilmez.

Furosemid:

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 toksisitesini 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 sülfonpirazon:

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-flojistik ajanların uygulanması ile kan şekeri seviyelerinde, anti-diyabetik tedavinin dozunda düzenlenme yapılmasını gerektiren etkileşme tanımlanmıştır. Dolayısıyla bu ajanlarla birlikte tedavide kan şekeri 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.

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. Kardiyak malformasyonların mutlak riski %1'den yaklaşık %1.5'e yükselmiştir. 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, (oligohidramniyoz 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.

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

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. kullanan hastalar araç veya makine kullanma yeteneğini etkileyen baş dönmesi veya görme bozuklukları gibi yan etkiler yaşayabilir. Bu belirtileri fark eden hastalar araç veya makine kullanmamalıdır. Bu belirtiler, özellikle alkolle birlikte kullanıldığında daha fazla görülebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Genel olarak en sık görülen yan etkiler gastrointestinal sistem ile ilgilidir. 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ 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 (pansitopeni, anemi, lökopeni, nötropeni, agranülositoz, trombositopeni)

Çok seyrek: Hemolitik anemi

Bilinmiyor: Aplastik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (yüz ve dilde şişme, larenks ödemi ve solunum yollarında kasılma, nefes alma zorluğu)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah kaybı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Eksitasyon

Çok seyrek: Oryantasyon bozukluğu, anksiyete, kabuslar, depresyon ve diğer psikotik reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, yorgunluk, sersemlik ve baş dönmesi

Çok seyrek: Algılama bozukluğu, tat alma duyusu bozuklukları, hafızada zayıflama, tremor.

Göz hastalıkları

Çok seyrek: Görme bozuklukları (bulanık görme, diplopi)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Çok seyrek: Kulak çınlaması ve geçici işitme problemleri

Kardiyak hastalıklar

Çok seyrek: Palpitasyonlar, göğüs ağrısı

İzole vakalarda kardiyak yetmezlik gelişebilir.

Vasküler hastalıklar

Çok seyrek: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok seyrek: Pnömoni

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, gastrointestinal ülserler (olası kanama ve perforasyon)

Seyrek: Gastrit, hematemez, melana veya kanamalı diyare

Bu belirtilerin görülmesi durumunda, hastaya ilacı kullanmayı bırakması ve derhal en yakın hastanenin acil bölümüne başvurması talimatı verilmelidir.

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

Hepato-bilier hastalıkları

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, purpura (ayrıca alerjik purpura) ve ciddi deri reaksiyonu formları (Stevens-Johnson sendromu, Lyell sendromu), alerjik vaskülit (lökositoklastik vaskülit)

Bilinmiyor: Fotosensitivite

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek: Kas krampları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Ödem (özellikle hipertansiyon veya böbrek yetmezliği olan hastalarda).

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

Yaygın olmayan: Sinirlilik, yorgunluk

İntramusküler olarak uygulandığında enjeksiyon yerinde yanma hissi veya steril apse oluşumu, yağlı doku veya deri nekrozu (ilaca bağlı deri embolisi) meydana gelebilir.

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Serum transaminaz seviyelerinde artış

Seçilmiş istenmeyen etkilerin tanımı

Non-steroid antiinflatuvar ilaçların sistemik kullanımını takiben enfeksiyonla ilişkili inflamasyonlar (örneğin nekrozitan fasiit gelişimi) geçici olarak kötüleşebilir. Bu, non-steroid antiinflatuvar ilaçların etki mekanizması ile ilgili olabilir. Bu nedenle, DOLİNE uygulaması sırasında enfeksiyon belirtileri ortaya çıkarsa veya kötüleşirse hastanın derhal tıbbi yardım alması önerilir. Anti-infektif/antibiyotik tedavisinin gerekliliği değerlendirilmelidir.

Non-steroid antiinflatuvar ilaçların sistemik kullanımını takiben aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Bunlar; a) spesifik olmayan alerjik reaksiyonlar ve anafilaksi, b) astım, kötüleşen astım, bronkospazm veya dispne'den oluşan solunum yolu reaktivitesi ya da c) farklı tiplerde kızarıklıklar, kaşıntı, ürtiker, purpura, anjiödem ve daha seyrek olarak eksofoliyatif ve büllöz deri hastalığı (toksik epidermal nekroliz, Steven-Johnson sendromu ve eritema multiforme dahil) kapsayan çeşitli deri hastalıklarını içerebilir. İlk kullanımdan hemen sonra oluşabilecek bu semptomların herhangi birinin görülmesi durumunda derhal tıbbi yardım gerekmektedir.

Otoimmün hastalıkları (sistemik eritematöz lupus, karma bağ dokusu hastalığı) olan hastalarda, steroid olmayan antiinflatuvar ilaçların kullanımı sırasında, boyunda sertlik, baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş veya bilinç bulanıklığı ile aseptik menenjit semptomları bildirilmiştir.

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; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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 aşımı durumunda tedavi, semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Doz aşımında Zehir Danışma Merkezi ile temasa geçilmesi önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Non-steroid anti-inflatuvar/analjezik ilaçlar
ATC Kodu: M02AA06

Etofenamat, analjezik ve antipiretik özellikleri olan non-steroidal anti-inflatuvar bir ilaçtır. Çeşitli hayvan deneyleri ile kanıtlanmış ve insanlar üzerinde yapılmış çeşitli çalışmalar ile gösterilen belirgin anti-inflatuvar 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

Genel özellikler

Emilim:

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

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

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

Etofenamatın maksimum plazma düzeylerine ($C_{max} = 0.633 \mu\text{mol/L} + 0.232 \mu\text{mol/L}$) DOLİNE İ.M.'in uygulanmasından ortalama 5.67 saat (5.67 ± 2.66 saat) sonra ulaşılmaktadır. Eğri altı alan $8.95 \pm 3.51 \mu\text{mol} \cdot \text{saat/L}$ '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

Subkronik ve kronik toksisite:

Subkronik toksisite, çeşitli hayvan türlerinde araştırılmıştır. Oral uygulama ile bir yıllık çalışmalar sıçanlarda (7, 27, 100 mg/kg/gün) ve primatlarda (7, 26, 100 mg/kg/gün) gerçekleştirilmiştir. Vücut ağırlığı başına 100 mg/kg verilen sıçanlarda gastrointestinal kanama ve ülserleri takiben peritonit gelişmiştir ve mortalite artmıştır. Yüksek doz, primatlarda vücut ağırlığında, timus bezi ağırlığında ve hemoglobinde azalmaya yol açmıştır.

Mutajenik ve tümörijenik potansiyel:

In vitro ve *in vivo* gen ve kromozom mutasyonu indüksiyonu araştırmaları, negatif sonuçlar vermiştir. Mutajenik olma olasılığı yeterli güvenilirlikle hariç bırakılmıştır. Sıçanlara ve farelere oral uygulamayı içeren uzun-dönem çalışmalar, etofenamata ait herhangi bir tümörijenik potansiyel kanıtı sağlamamıştır.

Üreme toksisitesi:

Etofenamat, plasental bariyeri geçmektedir. Hayvan çalışmalarında, embriyotoksik doz, maternal toksik dozdan daha düşüktü. Sıçanlarda, oral uygulanan 21 mg/kg/gün dozunda, böbrek pelvisinde genişleme insidansında artma ve anneleri tedavi görmüş olan yavrularda oral olarak 7 mg/kg/gün doz ile 14 kaburga çifti insidansında artma olmuştur. Etofenamat anne sütü ile flufenamik asit olarak atılır.

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 altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

DOLİNE İ.M. 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