

ZĀĻU APRAKSTS**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dolmen 25 mg šķīdums iekšķīgai lietošanai paciņā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra paciņa ar šķīdumu iekšķīgai lietošanai satur 25 mg deksketoprofēna (*dexketoprofenum*) deksketoprofēna trometamola veidā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: 2 g saharozes un 20 mg metilparahidroksibenzoāta (E 218).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai paciņā.

Viegli iekrāsots šķīdums ar citrona smaržu un saldu citrona-citrusu garšu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Īslaicīgai akūtu vieglu līdz vidēji stipru sāpju, piemēram, akūtu muskuļu vai locītavu sāpju, dismenorejas, zobu sāpju, simptomātiska ārstēšana.

Šīs zāles indicētas pieaugušiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veidsDevas

Jālieto mazākā efektīvā deva, kas nepieciešama simptomu kontrolei, iespējami īsāku laiku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieaugušie

Ņemot vērā sāpju raksturu un izteiktību, ieteicamā deva parasti ir 25 mg ik pēc 8 stundām. Kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 75 mg.

Šīs zāles paredzētas tikai īslaicīgai lietošanai, un ārstēšana jāveic tikai simptomātiskajā periodā.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem ārstēšanu ieteicams sākt ar mazāko devu (kopējā dienas deva 50 mg).

Devu līdz vispārējai populācijai ieteiktai devai var palielināt tikai pēc tam, kad apstiprināta laba vispārējā panesamība.

Iespējamo blakusparādību dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu) gados vecākiem cilvēkiem nepieciešama īpaša uzraudzība.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ārstēšana jāsāk ar mazākām devām (kopējā dienas deva 50 mg), un jāveic rūpīga novērošana. Deksketoprofēnu nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 60 – 89 ml/min) sākumdeva jāsamazina līdz 50 mg kopējai dienas devai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Deksketoprofēnu nedrīkst lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 59 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Deksketoprofēns nav pētīts bērniem un pusaudžiem, tāpēc šo zāļu lietošanas drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav noskaidrota, un šīs zāles nevajadzētu lietot bērniem un pusaudžiem.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Šķīdumu iekšķīgai lietošanai var izdzert tieši no paciņas vai iemaisīt visu paciņas saturu glāzē ūdens. Kad paciņa atvērta, jāizdzēr viss saturs. Lietojot vienlaicīgi ar uzturu, samazinās zāļu uzsūkšanās ātrums (skatīt apakšpunktu Farmakokinētiskās īpašības), tādēļ akūtu sāpju gadījumā zāles ieteicams lietot vismaz 15 minūtes pirms ēšanas.

4.3. Kontrindikācijas

- Pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, kādu citu NPL vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacientiem, kuriem vielas ar līdzīgu darbību (piemēram, acetilsalicilskābe vai citi NPL) izraisa astmas lēkmes, bronhu spazmas, akūtu rinītu vai polipu veidošanos degunā, nātreni vai angioedēmu.
- Zināmas fotoalerģiskas vai fototoksiskas reakcijas ārstēšanas laikā ar ketoprofēnu vai fibrātiem.
- Pacientiem ar gastrointestinālu asiņošanu vai perforāciju, kas saistīta ar iepriekšēju NPL terapiju;
- pacientiem ar aktīvu peptisku čūlu/kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, vai kuriem anamnēzē ir kuņģa-zarnu trakta asiņošanas, čūlu veidošanās vai perforācijas epizodes.
- Pacientiem ar hronisku dispepsiju.
- Pacientiem, kuriem ir cita aktīva asiņošana vai asinsreces traucējumi.
- Pacientiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu.
- Pacientiem ar smagu sirds mazspēju.
- Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $\leq$ 59 ml/min).
- Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (punktu skaits pēc *Child-Pugh* skalas 10 – 15).
- Pacientiem ar hemorāģisko diatēzi un citiem koagulācijas traucējumiem.
- Pacientiem ar smagu dehidratāciju (ko izraisījusi vemšana, caureja vai nepietiekama šķidruma uzņemšana).
- Grūtniecības trešajā trimestrī un barošanas ar krūti periodā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Uzmanīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir alerģiskas reakcijas.

No vienlaicīgas deksketoprofēna un citu NPL, tostarp selektīvo ciklooksigenāzes 2 inhibitoru, lietošanas jāizvairās.

Nevēlamās blakusparādības var mazināt, lietojot mazāko efektīvo devu īsāko laiku, kas nepieciešams simptomu kontrolei (skatīt 4.2. apakšpunktu, kā arī tālāk norādīto gastrointestinālo un kardiovaskulāro risku).

Lietošanas drošums saistībā ar kuņģi un zarnu traktu

Visu NPL lietošanas gadījumā jebkurā brīdī ārstēšanas gaitā ar vai bez brīdinošiem simptomiem vai nopietnu gastrointestinālu traucējumu anamnēzes ziņots par gastrointestinālu asiņošanu, čūlām un perforācijām, kas var būt letālas. Ja pacientiem, kuri saņem deksketoprofēnu, rodas gastrointestināla asiņošana vai čūlas, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Gastrointestinālas asiņošanas, čūlu un perforāciju risks palielinās līdz ar NPL devu, lielāks tas ir arī pacientiem ar čūlu anamnēzē, īpaši ja bijušas asiņošanas vai perforācijas komplikācijas (skatīt 4.3. apakšpunktu), kā arī gados vecākiem cilvēkiem.

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem: gados vecākiem cilvēkiem NPL lietošana biežāk izraisa nevēlamas blakusparādības, īpaši kuņģa-zarnu trakta asiņošanu un perforāciju, kas var radīt letālu iznākumu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem ārstēšana jāsāk ar mazāko pieejamo devu. Līdzīgi kā lietojot visus NPL, jānoskaidro, vai anamnēzē nav ezofagīta, gastrīta un/vai peptiskas čūlas, lai pārliecinātos, ka pirms ārstēšanas ar deksketoprofēnu tie ir pilnībā izārstēti. Jānovēro, vai pacientiem ar gremošanas trakta simptomiem vai tiem, kuriem anamnēzē ir kuņģa un zarnu trakta slimība, nerodas gremošanas trakta darbības traucējumi, īpaši asiņošana no gremošanas trakta. NPL uzmanīgi lietojami pacientiem ar gastrointestinālu slimību (čūlaino kolītu, Krona slimību) anamnēzē, jo viņu stāvoklis var pasliktināties (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuriem nepieciešams mazas devas acetilsalicilskābe vai citas zāles, kas var palielināt gastrointestinālo risku (skatīt tālāk un 4.5. apakšpunktā), jāapsver kombinēta terapija ar aizsargājošiem līdzekļiem (piemēram, mizoprostolu vai protonu sūkņa inhibitoriem). Pacientiem ar gastrointestinālu toksicitāti anamnēzē, īpaši gados vecākiem, jāziņo par jebkuriem neparastiem vēdera simptomiem (īpaši gastrointestinālu asiņošanu), īpaši ārstēšanas sākumstadijās. Piesardzība ieteicama pacientiem, kuri vienlaikus saņem zāles, kas varētu palielināt čūlu vai asiņošanas risku, piemēram, perorālos kortikosteroīdus, antikoagulantus (piemēram, varfarīnu), selektīvos serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus vai antitrombotisku līdzekļus (piemēram, acetilsalicilskābi) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas drošums saistībā ar nierēm

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāievēro piesardzība. Šiem pacientiem NPL lietošana var izraisīt nieru darbības pavājināšanos, šķidruma aizturi un tūsku. Piesardzība jāievēro arī pacientiem, kas ārstējas ar diurētiskiem līdzekļiem, un tiem, kam varētu rasties hipovolēmija, jo pastāv palielināts nefrotoksicitātes risks.

Ārstēšanas laikā jānodrošina pietiekama šķidruma uzņemšana, lai nepieļautu dehidratāciju un ar to iespējami saistīto toksisko ietekmi uz nierēm.

Līdzīgi kā visi NPL, arī šīs zāles var palielināt atlieku slāpekļa un kreatinīna līmeni plazmā. Līdzīgi kā citi prostaglandīnu sintēzes inhibitori, arī šīs zāles var būt saistītas ar nelabvēlīgu ietekmi uz nierēm, kā rezultātā var attīstīties glomerulonefrīts, intersticiāls nefrīts, nieru papillāra nekroze, nefrotiskais sindroms un akūta nieru mazspēja.

Gados vecākiem cilvēkiem biežāk var būt pavājināta nieru darbība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietošanas drošums saistībā ar aknām

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība.

Līdzīgi kā citi NPL, arī šīs zāles var izraisīt īslaicīgu nelielu dažu aknu raksturlielumu palielināšanos un ievērojamu AsAT un AlAT līmeņa palielināšanos. Ja šie raksturlielumi palielinās būtiski, ārstēšana jāpārtrauc.

Gados vecākiem cilvēkiem biežāk var būt pavājināta aknu darbība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietošanas drošums saistībā ar sirds un galvas smadzeņu asinsvadiem

Pacientiem, kuriem diagnosticēta arteriāla hipertensija un/vai viegla vai vidēji smaga sirds mazspēja, nepieciešama atbilstoša uzraudzība un konsultācija. Saistībā ar NPL terapiju ziņots par šķidruma aizturi un tūskām, tāpēc īpaša piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem anamnēzē ir sirds slimība, īpaši tiem, kuriem iepriekš bijušas sirds mazspējas epizodes, jo pastāv palielināts sirds mazspējas rašanās risks.

Klīniskie pētījumi un epidemioloģiskie dati liecina, ka NPL lietošana, īpaši lielās devās un ilgstošā terapijā, var būt saistīta ar nedaudz palielinātu arteriālas trombozes (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) risku. Nav pietiekami daudz datu, lai šādu risku izslēgtu arī deksketoprofēnam.

Tāpēc pacientus ar nekontrolētu arteriālu hipertensiju, sastrēguma sirds mazspēju, diagnosticētu sirds išēmisko slimību, perifēro artēriju un/vai cerebrovaskulāru slimību ar deksketoprofēnu drīkst ārstēt tikai pēc rūpīgas lietošanas nepieciešamības izvērtēšanas. Līdzīga izvērtēšana nepieciešama arī tajos

gadījumos, kad pacientam, kam ir sirds un asinsvadu slimības riska faktori (piemēram, arteriāla hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana), paredzēts sākt ilgstošu terapiju.

Visi neselektīvie NPL var kavēt trombocītu agregāciju un paildzināt asinstececi laiku, inhibējot prostaglandīnu sintēzi. Tāpēc deksketoprofēna lietošana pacientiem, kuri saņem citu terapiju, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, varfarīnu vai citus kumarīna atvasinājumus vai heparīnus, nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Gados vecākiem cilvēkiem biežāk var būt pavājināta sirds un asinsvadu darbība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ādas reakcijas

Par smagām ādas reakcijām (reizēm letālām), tostarp par eksfoliatīvo dermatītu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrolīzi, saistībā ar NPL lietošanu ziņots ļoti reti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākais šādu reakciju risks pacientiem ir ārstēšanas kursa sākumā – reakcijas pārsvarā gadījumu rodas pirmajos ārstēšanas mēnešos. Parādoties pirmajām ādas izsitumu, gļotādu bojājumu pazīmēm vai kādām citām paaugstinātas jutības pazīmēm, Dolmen lietošana ir jāpārtrauc.

Pamatā esošu infekcijas simptomu maskēšana

Deksketoprofēns var maskēt infekcijas simptomus, kā dēļ var tikt novēloti sākti atbilstoša ārstēšana un tādējādi pasliktināts infekcijas iznākums. Tas novērots bakteriālas sadzīves pneimonijas un bakteriālu vējbaku komplikāciju gadījumā. Ja šīs zāles lieto sāpju mazināšanai infekcijas gadījumā, ieteicams kontrolēt infekcijas gaitu. Ambulatoros apstākļos pacientam jākonsultējas ar ārstu, ja simptomi saglabājas vai pastiprinās.

Cita informācija

Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar:

- iedzimtiem porfirīna metabolisma traucējumiem (piemēram, akūtu intermitējošu porfiriju);
- dehidratāciju;
- uzreiz pēc plašas ķirurģiskas operācijas.

Ja ārsts uzskata, ka ilgstoša deksketoprofēna terapija ir nepieciešama, regulāri jāpārbauda aknu un nieru darbība un jāveic asinsanalīze.

Ļoti retos gadījumos novērotas smagas akūtas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, anafilaktiskais šoks). Ārstēšana jāpārtrauc, parādoties pirmajām smagas paaugstinātas jutības reakcijas pazīmēm pēc deksketoprofēna lietošanas. Specializētam medicīnas personālam jāsāk medicīniski indicēto procedūru veikšana atkarībā no simptomiem.

Pacientiem, kam ir astma apvienojumā ar hronisku rinītu, hronisku sinusītu un/vai deguna polipozi, ir lielāks alerģijas risks pret acetilsalicilskābi un/vai NPL nekā pārējā populācijā. Šo zāļu lietošana var izraisīt astmas lēkmes vai bronhu spazmas, īpaši cilvēkiem, kam ir alerģija pret acetilsalicilskābi vai NPL (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Izņēmuma gadījumā smagu ādas un mīksto audu infekciozu komplikāciju cēlonis var būt vējbakas. Līdz šim nevar izslēgt NPL veicinošo lomu šo infekciju pastiprināšanā. Tāpēc vējbaku gadījumā vēlams izvairīties no deksketoprofēna lietošanas.

Deksketoprofēns uzmanīgi jālieto pacientiem, kas cieš no asinsrades traucējumiem, sistēmas sarkanās vilkēdes vai jauktas saistaudu slimības.

Vienlaicīgas alkohola un NPL lietošanas gadījumā var pastiprināties aktīvās vielas izraisītas nevēlamas blakusparādības, īpaši tās, kas skar kuņģa-zarnu traktu vai centrālo nervu sistēmu.

Šīs zāles var izraisīt alerģiskas reakcijas (iespējams – aizkavētas), jo to sastāvā ir metilparahidroksibenzoāts (E 218).

Šīs zāles satur saharozi. Pacienti ar retu, iedzimtu fruktozes nepanesamību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību šīs zāles nevajadzētu lietot. Tas jāņem vērā pacientiem ar cukura diabētu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) devas vienībā – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lietojot nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), kopumā iespējama tālāk minētā mijiedarbība.

Kombinācijas, kuru lietošana nav ieteicama:

- Citi NPL (to vidū ciklooksigenāzes-2 selektīvie inhibitori un salicilāti lielā devā (≥ 3 g dienā)). Vairāku NPL vienlaicīga lietošana var palielināt gremošanas trakta čūlu un asiņošanas risku sinerģiskās darbības dēļ.
- Antikoagulantu: NPL var pastiprināt antikoagulantu, piemēram, varfarīna, iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu) izteiktās saistības dēļ ar plazmas olbaltumiem, kā arī trombocītu funkcijas inhibīcijas un gastroduodenālās gļotādas bojājuma dēļ. Ja no šīs kombinācijas nevar izvairīties, jāveic stingra klīniska uzraudzība un laboratorisko raksturlielumu kontrole.
- Heparīni: palielināts asiņošanas risks (trombocītu funkcijas inhibīcijas un gastroduodenālās gļotādas bojājuma dēļ). Ja no šīs kombinācijas nevar izvairīties, jāveic stingra klīniska uzraudzība un laboratorisko raksturlielumu kontrole.
- Kortikosteroīdi: pastāv palielināts gastrointestinālu čūlu un asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Litijis (aprakstīts vairāku NPL lietošanas gadījumā). NPL palielina litija daudzumu asinīs, kas var sasniegt toksisku līmeni (samazināta litija izdalīšanās caur nierēm). Tādēļ šis raksturlielums jākontrolē sākot, mainot un pārtraucot ārstēšanu ar deksketoprofēnu.
- Metotreksāts, lietojot lielā devā - 15 mg nedēļā vai vairāk. Palielinās metotreksāta hematoloģiskā toksicitāte, jo NPL parasti samazina tā nieru klīrensu.
- Hidantoīni un sulfanilamīdi. Šo vielu toksiskā iedarbība var būt pastiprināta.

Kombinācijas, kuras lietojot, jāievēro piesardzība:

- Diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori, aminoglikozīdu antibiotikas un angiotensīna II receptoru antagonisti: deksketoprofēns var pavājināt diurētisko līdzekļu un antihipertensīvo līdzekļu darbību. Dažiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (piemēram, dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar pavājinātu nieru darbību) vienlaicīga zāļu, kas nomāc ciklooksigenāzi, un AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru antagonistu vai aminoglikozīdu antibiotiku lietošana var izraisīt vēl izteiktāku nieru darbības pasliktināšanos, kas parasti ir atgriezeniska. Ja vienlaicīgi ordinē deksketoprofēnu un kādu diurētisko līdzekli, svarīgi pārliecināties, ka pacients ir adekvāti hidratēts, un ārstēšanas sākumā un periodiski pēc tam kontrolēt nieru funkciju. Vienlaicīga Dolmen un kālijsaudzējošo diurētisko līdzekļu lietošana var izraisīt hiperkaliēmiju. Jākontrolē kālija līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Metotreksāts, lietojot mazā devā - mazāk nekā 15 mg nedēļā: palielināta metotreksāta hematoloģiskā toksicitāte, jo pretiekaisuma līdzekļi parasti samazina tā nieru klīrensu. Lietojot kombināciju, pirmās nedēļās vienreiz nedēļā jākontrolē asinsaina. Pastiprināta uzraudzība nepieciešama pacientiem pat ar neredzamu pavājinātu nieru darbību, kā arī gados vecākiem pacientiem.
- Pentoksifilīns: palielināts asiņošanas risks. Jāpastiprina klīniskā novērošana un biežāk jākontrolē asinesteces laiks.
- Zidovudīns: palielināts toksiskās iedarbības risks uz eritrocītu rindas šūnām, jo ir nevēlama ietekme uz retikulocītiem, kas izpaužas ar izteiktu anēmiju vienu nedēļu pēc NPL lietošanas sākšanas. Pilnu asinsainu un retikulocītu skaitu kontrolējiet 1 - 2 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas ar NPL.
- Sulfonilurīnvielas atvasinājumi: NPL var pastiprināt sulfonilurīnvielas atvasinājumu hipoglikēmisko iedarbību, aizstājot tos saistīšanās vietās ar plazmas olbaltumiem.

Kombinācijas, kam jāpievērš uzmanība:

- Bēta blokatori: ārstēšana ar NPL, kavējot prostaglandīnu sintēzi, var mazināt to antihipertensīvo iedarbību.
 - Ciklosporīns un takrolīms: NPL var pastiprināt nefrotoksicitāti, kas skaidrojams ar nieru prostaglandīnu mediētu iedarbību. Kombinētas terapijas laikā jākontrolē nieru funkcija.
 - Trombolītiskie līdzekļi: palielināts asiņošanas risks.
 - Antitrombocītu līdzekļi un selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI): palielināts čūlas vai gastrointestinālas asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
 - Probenecīds: iespējama palielināta deksketoprofēna koncentrācija plazmā. Šo mijiedarbību var izraisīt kavējošā ietekme uz nieru kanāliņu sekrēciju un glikuronīdu konjugāciju, tādēļ nepieciešama deksketoprofēna devas pielāgošana.
 - Sirds glikozīdi: NPL var palielināt glikozīdu koncentrāciju plazmā.
 - Mifepristons: pastāv teorētisks risks, ka prostaglandīnu sintetāzes inhibitori var iespaidot mifepristona efektivitāti. Neliels datu apjoms liecina, ka NPL lietošana prostaglandīna lietošanas dienā nevēlami neietekmē ne mifepristona iedarbību, ne prostaglandīna ietekmi uz dzemdes kakla nobriešanu vai dzemdes kontraktilitāti, kā arī nemazina grūtniecības medicīniskās pārtraukšanas klīnisko efektivitāti.
 - Hinolona grupas antibiotiskie līdzekļi: dati par dzīvniekiem liecina, ka lielas hinolonu devas kombinācijā ar NPL var palielināt krampju rašanās risku.
 - Tenofovīrs: lietošana vienlaikus ar NPL var paaugstināt atlieku slāpekļa un kreatinīna līmeni plazmā. Jāuzrauga nieru darbība, lai kontrolētu iespējami sinerģisko ietekmi uz nieru funkciju.
 - Deferasirokss: lietošana vienlaikus ar NPL var palielināt kuņģa-zarnu trakta toksicitātes risku.
- Kombinējot deferasiroksu ar šīm vielām, nepieciešama rūpīga klīniska uzraudzība.
- Pemetrekseds: lietošana vienlaikus ar NPL var samazināt pemetrekseda elimināciju, tāpēc jāievēro piesardzība, lietojot lielas NPL devas. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss no 45 līdz 79 ml/min) jāizvairās no vienlaicīgas pemetrekseda un NPL devu lietošanas 2 dienas pirms un 2 dienas pēc pemetrekseda lietošanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Deksketoprofēns grūtniecības trešajā trimestrī un barošanas ar krūti laikā ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Prostaglandīnu sintēzes nomākšana var nelabvēlīgi ietekmēt grūtniecību un/vai embrija/augļa attīstību. Epidemioloģisko pētījumu dati rada bažas par palielinātu spontāno abortu, iedzimtu kardiālu patoloģiju un gastrošizes risku pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošanas agrīnā grūtniecības periodā. Absolūtais iedzimtu kardiālu patoloģiju risks palielinājās no mazāk nekā 1% līdz aptuveni 1,5%. Uzskata, ka risks palielinās līdz ar devu un ārstēšanas ilgumu. Pierādīts, ka dzīvniekiem prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošana izraisa palielinātu pirms- un pēcimplantācijas zaudējumu un embriofetālu letalitāti.

Turklāt ir ziņots, ka dzīvniekiem prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošana organoģenēzes perioda laikā palielina dažādu defektu, tostarp kardiovaskulāru, sastopamību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sākot no 20. grūtniecības nedēļas, deksketoprofēna lietošana var izraisīt oligohidramniju, kas rodas augļa nieru darbības traucējumu rezultātā. Tas var rasties neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas un parasti ir atgriezenisks pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Turklāt ir saņemti ziņojumi par *ductus arteriosus* sašaurināšanos pēc ārstēšanas otrajā trimestrī, no kuriem lielākā daļa izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tādēļ pirmajā un otrajā grūtniecības trimestrī deksketoprofēns būtu jālieto tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams. Ja deksketoprofēnu lieto sieviete, kura plāno grūtniecību, vai kura ir pirmajā vai otrajā grūtniecības trimestrī, devai jābūt iespējami mazākajai un ārstēšanas periodam - iespējami īsākam. Lietojot deksketoprofēnu vairākas dienas sākot no 20. gestācijas nedēļas, ir jāapsver pirmsdzemdību uzraudzība attiecībā uz oligohidramniju un *ductus arteriosus* sašaurināšanos.

Deksketoprofēna lietošana jāpārtrauc, ja konstatē oligohidramniju vai *ductus arteriosus* sašaurināšanos.

Grūtniecības trešajā trimestrī visi prostaglandīnu inhibitori var izraisīt auglim:

- kardiopulmonālu toksicitāti (ar priekšlaicīgu *ductus arteriosus* sašaurināšanos/slēgšanos un plaušu hipertensiju),
 - nieru darbības traucējumus (skatīt iepriekš), kas var progresēt līdz nieru mazspējai, un tādējādi samazināt amnija šķidruma daudzumu
- mātei un jaundzimušajam grūtniecības beigās:
- pagarināt asins tecēšanas laiku (antiagregācijas efekts, kas var rasties pat pie ļoti mazām devām),
 - nomākt dzemdes kontrakcijas, kas var izraisīt aizkavētas vai ilgstošas dzemdības.

Līdz ar to deksketoprofēna lietošana ir kontrindicēta grūtniecības trešajā trimestrī (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai deksketoprofēns izdalās mātes pienā. Tas ir kontrindicēts barošanas laikā ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Deksketoprofēna, tāpat kā citu NPL, lietošana var samazināt sievietes auglību, tāpēc tas nav ieteicams sievietēm, kuras plāno grūtniecību. Sievietēm, kurām ir sarežģījumi ar apaugļošanos vai kurām tiek veikta izmeklēšana neauglības dēļ, jāapsver deksketoprofēna lietošanas pārtraukšana.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Šīs zāles var izraisīt nevēlamas blakusparādības, piemēram, reiboni, redzes traucējumus vai miegainību. Šādos gadījumos var būt traucēta spēja reaģēt un aktīvi piedalīties ceļu satiksmē, kā arī apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādības, kuras klīniskos pētījumos vismaz iespējami izraisījis deksketoprofēns (tablešu zāļu forma), kā arī blakusparādības, kuras novērotas pēc Dolmen šķīduma iekšķīgai lietošanai paciņā reģistrēšanas, apkopotas tabulā, sadalot pa orgānu sistēmām un sakārtojot pēc sastopamības biežuma. Deksketoprofēna C_{max} plazmā šķīduma iekšķīgas lietošanas gadījumā no paciņas ir lielāks nekā tablešu zāļu formas lietošanas gadījumā, tāpēc nevar izslēgt iespējami lielāku blakusparādību (kuņģa-zarnu trakta) risku.

ORGĀNU SISTĒMAS GRUPA	Bieži sastopamas (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk sastopamas (≥1/1000 līdz <1/100)	Reti sastopamas (≥1/10 000 līdz <1/1000)	Ļoti reti sastopamas (< 1/10 000)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	---	---	---	Neitropēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	---	---	Balsenes tūska	Anafilaktiskas reakcijas, arī anafilaktiskais šoks
Vielmaiņas un uztures traucējumi	---	---	Anoreksija	---
Psihiskie traucējumi	---	Bezmiegs, trauksme	---	---
Nervu sistēmas	---	Galvassāpes,	Parestēzija,	---

traucējumi		reibonis, miegainība	ģībonis	
Acu bojājumi	---	---	---	Redzes miglošanās
Ausu un labirinta bojājumi	---	Vertigo	---	Troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	---	Sirdsklauves	---	Tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	---	Pietvīkums	Hipertensija	Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	---	---	Bradipnoja	Bronhu spazmas, aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša un/vai vemšana, sāpes vēderā, caureja, dispepsija	Gastrīts, aizcietējums, sausā mute, vēdera pūšanās	Peptiska čūla, peptiskas čūlas asiņošana vai peptiskas čūlas perforācija (skat. 4.4. apakšpunktu)	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	---	---	Hepatocelulārs bojājums	
Ādas un zemādas audu bojājumi	---	Izsitumi	Nātrene, akne, pastiprināta svīšana	Stīvensa- Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze (Laiela sindroms), angioedēma, sejas tūska, fotosensitivitātes reakcija, nieze
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	---	---	Muguras sāpes	---
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	---	---	Akūta nieru mazspēja, poliūrija	Nefrīts vai nefrotiskais sindroms
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	---	---	Menstruāciju traucējumi, prostata traucējumi	---
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	---	Nogurums, sāpes, astēnija, drebuļi, slikta pašsajūta	Perifēriska tūska	---
Izmeklējumi	---	---	Aknu funkcionālo testu rezultātu novirzes	---

Visbiežāk novērotās blakusparādības ir saistītas ar kuņģa-zarnu traktu. Iespējamās peptiskas čūlas, perforācijas vai gastrointestināla asiņošana, reizēm letāla, īpaši gados vecākiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā). Pēc lietošanas ziņots par sliktu dūšu, vemšanu, caureju, vēdera pūšanos, aizcietējumu, dispepsiju, sāpēm vēderā, melēnu, hematemēzi,

čūlaino stomatītu, kolītu un Krona slimības paasinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Retāk ziņots par gastrītu. Saistībā ar NPL terapiju ziņots par tūsku, hipertensiju un sirds mazspēju.

Tāpat kā citu NPL lietošanas gadījumā, var rasties tālāk minētās blakusparādības: aseptisks meningīts, kas var rasties galvenokārt pacientiem ar sistēmas sarkano vilkēdi vai jauktu saistaudu slimību, hematoloģiskas reakcijas (purpura, aplastiska un hemolītiska anēmija, reti agranulocitoze un medullāra hipoplāzija).

Bullozas ādas reakcijas, to vidū Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze (ļoti reti).

Klīniskie pētījumi un epidemioloģiskie dati liecina, ka dažu NPL lietošana (īpaši lielās devās un ilgstošā terapijā) var būt saistīta ar nedaudz palielinātu arteriālās trombozes (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas simptomi nav zināmi. Līdzīgas zāles izraisījušas kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumus (vemšanu, anoreksiju, sāpes vēderā) un neiroloģiskus traucējumus (miegainību, vertigo, dezorientāciju, galvassāpes).

Netīšas vai stipras pārdozēšanas gadījumā nekavējoties veiciet simptomātisku ārstēšanu atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim. Ja pieaugušais vai bērns stundas laikā ieņēmis vairāk nekā 5 mg/kg, jāievada aktivētā ogle.

Deksketoprofēna trometamola sāli var izvadīt no organisma, veicot dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: propionskābes atvasinājumi
ATĶ kods: M01AE17

Deksketoprofēna trometamola sāls ir S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionskābes trometamīna sāls – pretsāpju, pretiekaisuma un pretdrudža līdzeklis, kas pieder pie nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu grupas (M01AE).

Darbības mehānisms

Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu darbības mehānisms saistīts ar prostaglandīnu sintēzes kavēšanu, nomācot ciklooksigenāzes darbību. Specifiski tiek kavēta arahidonskābes pārvēršanās par cikliskiem endoperoksīdiem PGG₂ un PGH₂, kas veido prostaglandīnus PGE₁, PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, kā arī prostaciklīnu PGI₂ un tromboksānus (TxA₂ un TxB₂). Turklāt prostaglandīnu sintēzes nomākšana var ietekmēt citus iekaisuma mediatorus, piemēram, kinīnus, nodrošinot netiešu iedarbību papildus tiešai iedarbībai.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ar eksperimentāliem dzīvniekiem un cilvēkiem pierādīts, ka deksketoprofēns ir COX-1 un COX-2 inhibitors.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar vairākiem sāpju modeļiem veiktos klīniskos pētījumos pierādīta deksketoprofēna efektīva pretsāpju iedarbība. Vairākos pētījumos pretsāpju darbības sākumu novēroja 30 minūtes pēc lietošanas. Pretsāpju darbība turpinās 4 – 6 stundas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

25 mg deksketoprofēna šķīduma iekšķīgai lietošanai paciņā, lietota kopā ar ūdeni un bez tā, un apvalkoto tablešu salīdzināšanai veseliem brīvprātīgajiem veikti divi bioekvivalences pētījumi. Deksketoprofēna tablešu un šķīduma iekšķīgai lietošanai, lietota kopā ar ūdeni, salīdzinājums liecina, ka abas zāļu formas ir bioekvivalentas kopējās iedarbības (AUC) ziņā. Lietojot šķīdumu iekšķīgai lietošanai, maksimālā koncentrācija (C_{max}) bija par aptuveni 20% lielāka nekā tablešu lietošanas gadījumā.

Deksketoprofēna tablešu un šķīduma iekšķīgai lietošanai, lietota bez ūdens, salīdzinājums liecina, ka abas zāļu formas ir bioekvivalentas gan kopējās iedarbības (AUC), gan C_{max} ziņā.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas iekšķīgi lietojama šķīduma veidā deksketoprofēns strauji uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot pēc 15-20 minūtēm (no 10 līdz 75 minūtēm).

Lietojot vienlaicīgi ar uzturu, AUC nemainās, tomēr deksketoprofēna trometamola sāls C_{max} samazinās, un tā uzsūkšanās notiek lēnāk (palielinās t_{max}).

Izkliede

Deksketoprofēna izkļedes pusperiods un eliminācijas pusperiods ir attiecīgi 0,35 un 1,65 stundas. Līdzīgi kā citām zālēm, kuras izteikti saistās ar plazmas olbaltumiem (99%), tā šķietamais izkļedes tilpums vidēji ir mazāks par 0,25 l/kg. Atkārtotu devu farmakokinētikas pētījumos konstatēja, ka AUC pēc pēdējās devas ieņemšanas ir tāds pats, kāds konstatēts pēc vienreizējas devas lietošanas, tādējādi norādot, ka nenotiek zāļu uzkrāšanās.

Biotransformācija un eliminācija

Pēc deksketoprofēna trometamola sāls lietošanas urīnā atrasts tikai S-(+) enantiomers, tādējādi norādot, ka cilvēkiem nenotiek pārveidošanās par R-(-) enantiomeru.

Deksketoprofēna galvenais eliminācijas veids ir saistīšanās ar glikuronīdiem, un pēc tam izvadīšana caur nierēm.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un imūnfarmakoloģiju neliecina par īpašu risku cilvēkiem. Ar pelēm un pērtiķiem veiktos hroniskas toksicitātes pētījumos konstatēja, ka bez konstatējamām blakusparādībām (*No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL)) lietotas 2 reizes lielākas devas nekā maksimālā cilvēkam ieteiktā deva. Lietojot lielākas devas pērtiķiem, galvenās blakusparādības bija asinis izkārnījumos, palēnināts ķermeņa masas pieaugums un erozīvi gastrointestināli bojājumi vislielākās devas lietošanas gadījumā. Šāda iedarbība parādījās, lietojot devas, kas radīja 14 – 18 reizu lielāku kopējo iedarbību nekā maksimālā cilvēkam ieteiktā deva.

Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem par iespējamo kancerogēno iedarbību.

Atzīts, ka deksketoprofēns (tāpat kā visa NPL zāļu grupa) dzīvnieku modeļos var izraisīt embriofetālās dzīvildzes pārmaiņas – gan netieši ar gastrointestinālās toksicitātes starpniecību grūsnām mātītēm, gan tieši ar ietekmējot augļa attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Amonija glicirizāts

Neohesperidīna dihidrohalkons

Metilparahidroksibenzoāts (E 218)
Saharīna nātrijs sāls
Saharoze
Makrogols 400
Citrona aromatizētājs
Povidons K-90
Bezūdens nātrija hidrogēnfosfāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Attīrīts ūdens

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Laminētas poliestera/alumīnija/zema blīvuma polietilēna folijas vienas devas paciņas. Katrā paciņā ir 10 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai.

Katrā iepakojumā ir 2, 4, 10 vai 20 vienas devas paciņu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611
Luksemburga

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

17-0085: Dolmen 25 mg šķīdums iekšķīgai lietošanai paciņā, 20 paciņu

17-0240: Dolmen 25 mg šķīdums iekšķīgai lietošanai paciņā, 2, 4 vai 10 paciņu

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 28. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 14. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04/2023