

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dolmen 25 mg granulas paciņā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā paciņā ir 25 mg deksketoprofēna (*Dexketoprofenum*) (deksketoprofēna trometamola veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas paciņā.

Gaiši dzeltenas vai baltas granulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vieglu vai vidēji stipru akūtu sāpju, piemēram, skeleta–muskuļu sāpju, dismenorejas, zobu sāpju, īslaicīga simptomātiska ārstēšana.

Dolmen indicēts pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Jālieto mazākā efektīvā deva īsāko laiku, kas nepieciešams simptomu mazināšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieaugušie

Nemot vērā sāpju raksturu un izteiktību, ieteicamā deva parasti ir 25 mg ik pēc 8 stundām.

Kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 75 mg.

Zāļu nevēlamo blakusiedarbību var mazināt, lietojot mazāko efektīvo devu, kas nepieciešama simptomu kontrolei, iespējami īsāko laiku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dolmen nav paredzēts ilgstošai 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 vecākie cilvēki jāuzrauga īpaši rūpīgi.

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. Dolmen nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nedaudz pavājinātu nieru darbību (kreatinīna klīrenss 60 – 89 ml/min) sākumdeva jāsamazina līdz 50 mg kopējai dienas devai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dolmen nedrīkst lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $\leq$ 59 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Dolmen lietošana bērniem un pusaudžiem nav pētīta. Tādēļ drošums un efektivitāte nav pierādīta, un zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem.

Lietošanas veids

Visa granulu deva jāuzliek tieši uz mēles un jānorij, līdzko tās mutē izšķīdušas, vai arī uzdzerot glāzi ūdens.

Lietojot vienlaicīgi ar uzturu, samazinās zāļu uzsūkšanās ātrums (skatīt 5.2. apakšpunktu), tādēļ akūtu sāpju gadījumā zāles ieteicams lietot vismaz 30 minūtes pirms ēšanas.

4.3. Kontrindikācijas

Dolmen granulas nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- 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;
- pacientiem ar zināmām fotoalerģiskām vai fototoksiskām reakcijām ārstēšanas laikā ar ketoprofēnu vai fibrātiem;
- pacientiem ar gastrointestinālu asiņošanu vai perforāciju anamnēzē, kas saistīta ar iepriekšēju NPL terapiju;
- pacientiem ar aktīvu peptisku čūlu/kuņģa-zarnu trakta asiņošanu vai kuriem anamnēzē ir kuņģa-zarnu trakta asiņošana, čūlas vai perforācija;
- pacientiem ar hronisku dispepsiju;
- pacientiem, kuriem ir aktīva asiņošana citur 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 izteikti pavājinātu aknu darbību (punktu skaits atbilstoši *Child-Pugh* 10 – 15);
- pacientiem ar hemorāģisko diatēzi un citiem koagulācijas traucējumiem;
- pacientiem ar smagu dehidratāciju (vemšanas, caurejas vai nepietiekamas šķidruma uzņemšanas dēļ);
- 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).

Gastrointestinālais drošums

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 Dolmen, rodas gastrointestināla asiņošana vai čūla, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Gastrointestinālas asiņošanas, čūlas un perforācijas 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.

Gados vecākiem pacientiem 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 jāsaņem 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 čūlas vai asiņošanas risku, piemēram, perorālos kortikosteroīdus, antikoagulantus (piemēram, varfarīnu), selektīvos serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus vai antiagregantus (piemēram, acetilsalicilskābi) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Renālais drošums

Uzmanība jāievēro pacientiem ar traucētu nieru darbību. Šiem pacientiem NPL lietošanas dēļ var pasliktināties nieru darbība, pastiprināties šķidruma aizture un rasties tūskas. Zāles uzmanīgi jālieto arī pacientiem, kuri saņem diurētisko terapiju, vai pacientiem, kuriem var rasties hipovolēmija, jo ir palielināts nefrotoksicitātes risks.

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

Līdzīgi kā visi NPL, arī šīs zāles var palielināt urīnvielas 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).

Aknu drošums

Piesardzība jāievēro pacientiem ar traucētu aknu darbību. 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).

Kardiovaskulārais un cerebrovaskulārais drošums

Atbilstoša uzraudzība un ieteikumi nepieciešami pacientiem ar hipertensiju un/vai vieglu vai vidēji smagu sirds mazspēju anamnēzē. Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem anamnēzē ir sirds slimība, īpaši tiem, kuriem iepriekš bijušas sirds mazspējas epizodes, jo pastāv palielināts sirds mazspējas rašanās risks, jo saistībā ar NPL terapiju ziņots par šķidruma aizturi un tūsku.

Klīniskie pētījumi un epidemioloģiskie dati liecina, ka dažu 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.

Nekontrolētas arteriālas hipertensijas, sastrēguma sirds mazspējas, diagnosticētas sirds išēmiskas slimības, perifēro artēriju un/vai cerebrovaskulāru slimību gadījumā deksketoprofēnu drīkst ordinēt 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 asinstecees 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. Lielākais šādu reakciju risks pacientiem ir ārstēšanas kursa sākumā – reakcijas pārsvarā gadījumu rodas pirmajā ārstēšanas mēnesī. Parādoties pirmajām ādas izsitumu, gļotādu bojājumu pazīmēm vai kādām citām paaugstinātas jutības pazīmēm, Dolmen lietošana ir jāpārtrauc.

Izņēmuma gadījumos vējbakas var izraisīt nopietnas ādas un mīksto audu infekcijas komplikācijas. Līdz šim nav izslēgta NPL veicinošā loma šo infekciju pasliktināšanās gadījumā. Tādēļ vējbaku gadījumā ieteicams izvairīties no Dolmen lietošanas.

Infekcijas simptomu maskēšana

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

Cita informācija

Īpaša uzmanība jāpievērš pacientiem ar:

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

Ja ārsts uzskata, ka ilgstoša deksketoprofēna terapija ir nepieciešama, regulāri jāpārbauda aknu un nieru darbība, kā arī asinsaina.

Smagas akūtas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, anafilaktiskais šoks) novērotas ļoti reti. Ārstēšana jāpārtrauc pēc pirmajām smagas paaugstinātas jutības reakcijas pazīmēm pēc Dolmen lietošanas. Medicīnas darbiniekam jāveic medicīniski nepieciešamās manipulācijas atkarībā no simptomiem.

Pacientiem, kuriem 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 ar alerģiju pret acetilsalicilskābi vai NPL (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Dolmen uzmanīgi jālieto pacientiem, kuriem ir asinsrades traucējumi, sistēmas sarkanā vilkēde vai jaukta saistaudu slimība.

Jāizvairās no alkohola lietošanas, jo tas var pastiprināt NPL blakusparādības, īpaši tad, ja tās skar kuņģa-zarnu traktu vai centrālo nervu sistēmu.

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

Pediatriskā populācija

Lietošanas drošums bērniem un pusaudžiem nav pierādīts.

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 (arī 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.
- Antikoagulanti: 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).
- Litījs (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: pastiprināta metotreksāta hematoloģiskā toksicitāte pretiekaisuma līdzekļu izraisītā renālā klīrensa samazināšanās dēļ.
- Hidantoīni un sulfonamīdi: šo vielu toksiskā iedarbība var būt pastiprināta.

Kombinācijas, kuras lietojot, jāievēro piesardzība:

- Diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori, aminoglikozīdi 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 lietošana var izraisīt vēl izteiktāku nieru darbības pasliktināšanos, kas parasti ir atgriezeniska. Ja vienlaicīgi ordinē deksketoprofēnu un kādu diurētisko līdzekli, svarīgi pārliicināties, ka pacients ir adekvāti hidratēts, un ārstēšanas sākumā kontrolēt nieru funkciju. (skatīt 4.4. apakšpunktu "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā").
- 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 nedaudz 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 smagu 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.
 - Antiagreganti un selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI): palielināts 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 jāpielāgo deksketoprofēna deva.
 - Sirds glikozīdi: NPL var palielināt glikozīdu koncentrāciju plazmā.
 - Mifepristons: ir teorētisks risks, ka prostaglandīnu sintēzes inhibitori var iespaidot mifepristona efektivitāti.
- Ierobežots datu apjoms liecina, ka NPL lietošana dienā, kad lietots prostaglandīns, neietekmē mifepristona iedarbību negatīvi vai arī prostaglandīnu iedarbību uz dzemdes kakla nobriešanu vai dzemdes kontraktilitāti, kā arī nemazina medikamentozās grūtniecības 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 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 sirds 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 sievietē, 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 pavājināt sievietes auglību, tāpēc tas nav ieteicams sievietēm, kuras vēlas grūtniecības iestāšanos. Sievietēm, kurām ir sarežģījumi ar

grūtniecības iestāšanos vai kurām tiek izmeklēti neauglības iemesli, jāapsver deksketoprofēna lietošanas pārtraukšana.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Šīs zāles var izraisīt nevēlamas blakusparādības, piemēram, reiboni, redzes traucējumus un miegainību. Šajos 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 granulu zāļu formas reģistrēšanas paciņā, apkopotas tabulā, sadalot pa orgānu sistēmām un sakārtojot pēc sastopamības biežuma.

ORGĀNU SISTĒMU KLASIFIKĀCIJA	Bieži sastopamas ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk sastopamas ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$)	Reti sastopamas ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$)	Ļoti reti sastopamas ($< 1/10\ 000$)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				Neitropēnija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi			Balsenes tūska	Anafilaktiskas reakcijas, tostarp anafilaktiskais šoks
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Anoreksija	
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs, trauksme		
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis, miegainība	Parestēzija, 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	Gastrīts, aizcietējums, sausa mute, vēdera	Peptiska čūla, peptiskas čūlas asiņošana vai	Pankreatīts

	vēderā, caureja, dispepsija	pūšanās	peptiskas čūlas perforācija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Hepatocelulārs bojājums	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	Nātrene, akne, pastiprināta svīšana	Stīvensa- Džonsona sindroms, toksiska 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, prostatas traucējumi	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums, sāpes, astēnija, drebuļi, savārgums	Perifēra tūska	
Izmeklējumi			Aknu funkcionālo testu 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). Pēc lietošanas ziņots par sliktu dūšu, vemšanu, caureju, vēdera pūšanos, aizcietējumu, dispepsiju, sāpēm vēderā, melēnu, hematemēzi, čūlaino stomatītu, kolīta 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 agranulocitose un medullāra hipoplāzija).

Bullozas reakcijas, piemēram, 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

Simptomi pēc pārdozēšanas nav zināmi. Līdzīgas zāles izraisījušas kuņģa-zarnu trakta traucējumus (vemšanu, anoreksiju, sāpes vēderā) un neiroloģiskus traucējumus (miegainību, vertigo, dezorientāciju, galvassāpes).

Ja zāles lietotas nejauši vai pārāk lielā daudzumā, nekavējoties veiciet simptomātisku ārstēšanu atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim. Ja pieaugušais vai bērns stundas laikā lietojis vairāk nekā 5 mg/kg, jāievada aktivētā ogle.

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 nesteroidālo pretiekaisuma līdzekļu grupas (M01AE).

Darbības mehānisms

Nesteroidālo pretiekaisuma līdzekļu darbības mehānisms saistīts ar prostaglandīnu sintēzes kavēšanu, nomācot ciklooksigenāzes darbību. Specifiski tiek kavēta arahidonskābes pārvēršanās par cikliskiem endoperoксидiem PGG₂ un PGH₂, kas ražo 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 ilgst 4 – 6 stundas.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Bioekvivalences pētījums veikts veseliem brīvprātīgajiem, salīdzinot deksketoprofēna 25 mg granulas paciņā un apvalkotās tablets.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas deksketoprofēna trometamola granulu lietošanas paciņā cilvēkiem C_{max} tiek sasniegta pēc 0,25 – 0,83 stundām, lietojot kopā ar ūdeni, un pēc 0,25 – 2,00 stundām, lietojot bez ūdens.

Bioekvivalences pētījumā deksketoprofēna 25 mg granulas paciņā, lietotas kopā ar ūdeni, bija bioekvivalentas apvalkotajām tabletēm gan kopējās iedarbības (AUC), gan maksimālās koncentrācijas (C_{max}) ziņā. Pierādīts, ka deksketoprofēna 25 mg granulas paciņā, lietotas bez ūdens, ir bioekvivalentas apvalkotajām tabletēm AUC ziņā, bet C_{max} granulām paciņā bija nedaudz mazāka nekā apvalkotajām tabletēm. Šī nelielā C_{max} atšķirība rada nenožīmīgu biopieejamības atšķirību, kas ir nedaudz ārpus 20% pieņemamības robežas (t. i., 20,35%).

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

Izkliede

Deksketoprofēna izklijes pusperiods un eliminācijas pusperiods ir attiecīgi 0,35 un 1,65 stundas. Līdzīgi kā citām zālēm, kas izteikti saistās ar plazmas olbaltumiem (99%), tā šķīstamais izklijes 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

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

Eliminācija

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, samazināts ķermeņa masas pieauguma 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 deksketoprofēna iespējamo kancerogēno iedarbību. Deksketoprofēna pētījumos pelēm un žurkām netika iegūti tumorogenitātes pierādījumi, kaut gan žurkām mazās izdzīvošanas dēļ pētījuma rezultāti nav droši.

Kā jau atzīts visai NPL farmakoloģiskajai grupai, arī deksketoprofēns var izraisīt embrija-augļa izdzīvošanas pārmaiņas dzīvnieku modeļos – gan netieši ar gastrointestinālās toksicitātes starpniecību grūsnajai mātītei, gan tieši ietekmējot augli.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bāzisks butilēts metakrilāta kopolimērs
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Mannīts (E 421)

Laima aromatizators (satur dabisko laima aromatizatoru, akācijas sveķi un vidēja ķēdes garuma triglicerīdus)

Sukraloze

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienas devas polietilēna tereftalāta-alumīnija-polietilēna paciņas.

2, 4, 10, 20, 30, 50, 100 paciņu iepakojumā vai vairāku kastīšu iepakojums ar 500 paciņām (5 iepakojumi pa 100).

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, Luxembourg

Luksemburga

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

Dolmen 25 mg granulas paciņā, 20, 30, 50, 100 paciņu iepakojumā vai vairāku kastīšu iepakojums ar 500 paciņām (5 iepakojumi pa 100): 21-0006

Dolmen 25 mg granulas paciņā, 2, 4, 10 paciņu iepakojumā: 21-0157

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

Dolmen 25 mg granulas paciņā, 20, 30, 50, 100 paciņu iepakojumā vai vairāku kastīšu iepakojums ar 500 paciņām (5 iepakojumi pa 100): 19.01.2021.

Dolmen 25 mg granulas paciņā, 2, 4, 10 paciņu iepakojumā: 17.09.2021.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04/2023