

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dolmen 50 mg/2ml süste-/infusioonilahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 2 ml ampull sisaldab 50 mg deksketoprofeeni (deksketoprofeentrometamoolina).

Üks ml süste-/infusioonilahust sisaldab 25 mg deksketoprofeeni (deksketoprofeentrometamoolina).

INN. *Dexketoprofenum*.

Teadaolevat toimet omavad abiained: üks 2 ml ampull sisaldab 200 mg etanooli (96%) ja 8,0 mg naatriumkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus.

Selge ja värvitu lahus.

pH (7,0...8,0)

Osmolaarsus (270...328 mOsmol/l)

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Mõõduka kuni tugeva valu sümptomaatiline ravi, sh. postoperatiivne valu, neerukoolik ja nimmevalu, kui suukaudne manustamine pole sobiv.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Soovitav annus on 50 mg iga 8...12 tunni järel. Vajadusel võib annustamist korrata 6-tunniste vahedega. Kogu ööpäevane annus ei tohi ületada 150 mg.

Dolmen süste-/infusioonilahus on ette nähtud lühiajaliseks kasutamiseks ja ravi tuleb piirata ägeda sümptomaatilise perioodiga (mitte rohkem kui kaks päeva). Patsiendid tuleb üle viia suukaudsele valuvaigistavale ravile niipea kui võimalik.

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis on sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.4).

Mõõduka kuni tugeva postoperatiivse valu korral saab täiskasvanutel Dolmen süste-/infusioonilahust kasutada kombinatsioonis opioidsete analgeetikumidega, näidustuse korral samades täiskasvanutele soovitatavates annustes (vt lõik 5.1).

Eakad

Tavaliselt ei ole eakatel patsientidel annuse korrigeerimine vajalik. Siiski soovitatakse neerufunktsiooni füsioloogilise halvenemise tõttu eakatel patsientidel kerge neerufunktsiooni häire korral väiksemat annust: ööpäevane koguannus 50 mg (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Annust tuleb vähendada kuni 50 mg ööpäevase annuseni kerge kuni mõõduka (Child-Pugh skoor 5...9) maksakahjustuse korral ning maksafunktsiooni tuleb tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.4). Dolmen süste-/infusioonilahust ei tohi kasutada raske maksafunktsiooni häirega patsientidel (Child-Pugh skoor 10...15) (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Kerge neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiini kliirens 60...89 ml/min) patsientidel tuleb annust vähendada ööpäevase koguanuseni 50 mg (vt lõik 4.4). Dolmen süste-/infusioonilahust ei tohi kasutada mõõduka kuni raske neerufunktsiooni häirega (kreatiini kliirens < 59 ml/min) patsientidel (vt lõik 4.3).

Lapsed

Dolmen'i ei ole lastel ja noorukitel uuritud. Seetõttu ei ole ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel tõestatud ning seda ravimit ei tohi lastel ja noorukitel kasutada.

Manustamisviis

Dolmen süste-/infusioonilahust võib manustada kas intramuskulaarselt või intravenoosselt.

- Intramuskulaarne kasutamine: Dolmen süste-/infusioonilahuse ühe ampulli (2 ml) sisaldus manustatakse aeglase süstina sügavale lihasesse.
- Intravenoosne kasutamine:
 - Intravenoosne infusioon: vastavalt lõigus 6.6 kirjeldatule valmistatud lahjendatud lahust tuleb manustada aeglase intravenoosse infusioonina kestusega 10 kuni 30 min. Lahust tuleb alati kaitsta loomuliku päevavalguse eest.
 - Intravenoosne boolus: vajadusel võib Dolmen süste-/infusioonilahuse ühe ampulli (2 ml) sisalduse manustada aeglase intravenoosse boolusena mitte vähem kui 15 sekundi jooksul.

Ravimi käsitlemise juhised

Kui Dolmen süste-/infusioonilahust manustatakse intramuskulaarselt või intravenoosse boolusena, tuleb lahust süstida kohe pärast selle eemaldamist värvitud ampullist (vt ka lõigud 6.2 ja 6.6).

Intravenoosse infusioonina manustamiseks tuleb lahus aseptiliselt lahjendada ja kaitsta seda loomuliku päevavalguse eest (vt ka lõigud 6.3 ja 6.6). Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Dolmen süste-/infusioonilahust ei tohi manustada järgmistel juhtudel:

- patsiendid, kellel on ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- patsiendid, kellel sarnase toimega ained (nt atsetüülsalitsüülhape või teised MSPVA-d) põhjustavad astmahooget, bronhospasmi, ägedat riniiti või põhjustavad ninapolüüptide teket, urtikaariat või angioneurootilist turset;
- varem esinenud fotoallergiline või fototoksiline reaktsioon ravile ketoprofeeni või fibraatidega;
- patsiendid, kellel on varasemal ravil MSPVA-dega esinenud seedetrakti verejooks või perforatsioon;
- patsiendid, kellel on peptiline haavand/ seedetrakti hemorraagia või anamneesis seedetrakti verejooks, haavandumine või perforatsioon;
- kroonilise düspepsiaga patsiendid;
- patsiendid, kellel esineb muu aktiivne verejooks või veritsushäired;
- Crohni tõve või haavandilise koliidiga patsiendid;
- raske südamepuudulikkusega patsiendid;
- mõõduka kuni raske neerufunktsiooni häirega patsiendid (kreatiini kliirens < 59 ml/min);
- raske maksafunktsiooni häirega patsiendid (Child-Pugh skoor 10...15);
- hemorraagilise diateesi ja muude koagulatsioonihäiretega patsiendid;

- raskelt dehüdreeritud (põhjustatud oksendamisest, kõhulahtisusest või ebapiisavast vedelikutarbimisest) patsiendid;
- raseduse kolmanda trimestri ajal ja imetamise perioodil (vt lõik 4.6).

Dolmen süste-/infusioonilahus on vastunäidustatud neurakiaalseks (intratekaalne või epiduraalne) manustamiseks oma etanoolisisalduse tõttu.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Manustada ettevaatlikult allergiliste seisundite anamneesiga patsientidele.

Samaaegset Dolmen'i kasutamist koos teiste MSPVA-dega, kaasa arvatud tsüklooksügenaas-2 selektiivsete inhibiitoritega, tuleb vältida.

Kõrvaltoimete esinemist saab vähendada, kasutades väiksemaid toimivaid annuseid, lühima sümptomite taandumiseks vajaliku perioodi vältel (vt lõik 4.2, ning allpool *seedetrakti ja kardiovaskulaarsete riskide kohta*).

Seedetrakti riskid

MSPVA-de kasutamisel (hoiatavate sümptomitega või ilma, ka juhul kui eelnevalt pole anamneesis tõsiseid gastrointestinaalseid juhte esinenud) on teatatud ravi kestel mistahes ajal gastrointestinaalsest verejooksust, haavandite tekkest või perforatsioonist, mis võib olla fataalne. Kui Dolmen'i kasutamisel tekib gastrointestinaalne verejooks või haavand, tuleb ravi Dolmen'iga katkestada.

Patsientidel, kellel on olnud haavand, suureneb MSPVA annuse suurendamisel risk gastrointestinaalsele verejooksule, haavandi tekkele või perforatsioonile, eriti hemorraagiaga või perforatsiooniga juhtudel (vt lõik 4.3) ja eakatel.

Eakad: eakatel esineb MSPVA-de kõrvaltoimeid sagedamini, eriti gastrointestinaalset verejooksu ja perforatsiooni, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.2). Nendel patsientidel tuleb ravi alustada väikseima võimaliku annusega.

Nagu kõigi MSPVA-de puhul, tuleb enne ravi alustamist deksketoprofeeniga välja selgitada, kas patsiendil on anamneesis ösofagiiti, gastriiti ja/või peptilist haavandit ning veenduda, et need on täielikult välja ravitud. Gastrointestinaalsete sümptomite või gastrointestinaalse haigusega patsiente tuleb jälgida seedehäirete, eriti gastrointestinaalse verejooksu sümptomite suhtes.

Patsientidele, kellel on olnud gastrointestinaalseid haigusi (haavandiline koliit, Crohn'i tõbi) tuleb MSPVA-d kasutada ettevaatusega, kuna nende seisund võib halveneda (vt lõik 4.8).

Patsientide puhul, kes kasutavad näiteks väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet või teisi ravimeid, mis võivad suurendada gastrointestinaalset riski (vt alltoodut ja lõik 4.5) tuleb kaaluda kombinatsioonravi kaitsvate ainetega (nt misoprostool või prootonpumba inhibiitorid).

Patsiendid, kellel on esinenud gastrointestinaalset toksilisust, eriti eakad, peavad teavitama kõigist ebatavalistest kõhuvaevustest (eriti gastrointestinaalne verejooks), eriti ravi alguses.

Patsientidel, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis suurendavad haavandi või veritsuse ohtu, nagu suukaudsed kortikosteroidid, antikoagulandid, nagu varfariin, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või trombivastased ained, nagu atsetüülsalitsüülhape (vt lõik 4.5), tuleb soovitada olla ettevaatlik.

Neerude riskid

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik. Nendel patsientidel võib MSPVA-de kasutamine põhjustada neerufunktsiooni halvenemist, vedelikupeetust ja turseid.

Ettevaatlik tuleb olla ka patsientidel, kes saavad diureetilist ravi, või nendel, kellel võib tekkida hüповoleemia, sest nefrotoksilisuse risk on suurenenud.

Ravi ajal tuleb tagada piisav vedeliku tarbimine, et ennetada dehüdratsiooni ja võimalikku neerutoksilisuse suurenemist.

Nagu kõik MSPVA-d, võib ravim tõsta plasmas uurea lämmastiku ja kreatiniini sisaldust. Nagu kõiki teisi prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid, saab seda seostada neerude süsteemi kõrvaltoimetega, mis võivad viia glomerulonefriidi, interstitsiaalse nefriidi, neerude papillaarse nekroosi, nefrootilise sündroomi ja ägeda neerupuudulikkuseni. Eakatel patsientidel esineb suurema tõenäosusega neerufunktsiooni kahjustust (vt lõik 4.2).

Maksa riskid

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik. Nagu teised MSPVA-d, võib ta põhjustada mõõduvat vähest teatud maksafunktsiooni näitajate tõusu ja samuti olulist S-GOT ja S-GPT aktiivsuse tõusu. Nende näitajate olulise tõusu puhul tuleb ravi katkestada. Eakatel patsientidel esineb suurema tõenäosusega maksafunktsiooni häireid (vt lõik 4.2).

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed riskid

Hüpertensiooni ja/või kerge kuni mõõduka südamepuudulikkusega patsientidel on vajalik hoolikas jälgimine ja nõustamine. Eriline ettevaatus on vajalik südamehaigusega patsientidel, eriti nendel, kellel on varem esinenud südamepuudulikkuse episoodide, sest esineb risk südamepuudulikkuse süvenemiseks, sest MSPVA-raviga seoses on teatatud vedelikupeetusest ja tursetest.

Kliiniliste uuringute ja epidemioloogilised andmed viitavad, et mõnede MSPVA-de kasutamine (eriti suurtes annustes ja pikaajaliselt) võib olla seotud arteriaalsete tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt või insult) vähese suurenenud riskiga. Puuduvad piisavad andmed, et sellist riski deksketoprofeeni puhul välistada.

Ravimata hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, diagnoositud südame isheemiatõve, perifeersetes arterites haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsiente tohib deksketoprofeeniga ravida ainult pärast hoolikat kaalumist. Sarnane kaalutlus on vajalik kardiovaskulaarsete haiguste riskiteguritega (sh hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) patsientidel enne pikaajalise ravi alustamist.

Kõik mitteselektiivsed MSPVA-d võivad inhibeerida trombotsüütide agregatsiooni ja pikendada veritsusaega prostaglandiinide sünteesi inhibeerimise kaudu. Kontrollitud kliinilistes uuringutes on hinnatud postoperatiivses perioodis deksketoprofeeni ja profülaktilises annuses madalmolekulaarse hepariini samaaegset kasutamist ja mõju koagulatsiooniparameetritele ei täheldatud. Siiski hemostaasi mõjutavat ravi, näiteks varfariini või teisi kumariine või hepariine, saavaid patsiente tuleb deksketoprofeeni manustamisel tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.5).

Eakatel patsientidel esineb suurema tõenäosusega kardiovaskulaarse funktsiooni häireid (vt lõik 4.2).

Nahareaktsioonid

Seoses MSPVA-de kasutamisega on väga harvadel juhtudel teatatud tõsistest (mõnikord surmaga lõppenud) nahareaktsioonidest, sealhulgas eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs. Tõenäoliselt on patsientidel suurim risk nende reaktsioonide tekkeks ravi alguses, reaktsioon algab enamikul juhtudel esimese ravikuu jooksul. Nahalööbe, limaskestast kahjustuste või teiste ülitundlikkuse nähtude esmasel ilmumisel tuleb Dolmen süste-/infusioonilahuse kasutamine katkestada.

Muu teave

Eriline ettevaatus on vajalik patsientidel, kellel esineb:

- kaasasündinud porfüriini metabolismi häire (nt äge vahelduv porfüüria);
- dehüdratsioon;
- kohe pärast ulatuslikku operatsiooni.

Kui arst peab vajalikuks pikaajalist ravi deksketoprofeeniga, tuleb regulaarselt kontrollida maksa- ja neerufunktsiooni näitajaid ning verepilti.

Väga harvadel juhtudel on täheldatud raskeid ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (nt anafülaktilist šokki). Ravi tuleb katkestada kohe kui pärast Dolmen'i manustamist ilmnevad raske

ülitundlikkusreaktsiooni sümptomid. Sõltuvalt sümptomitest tuleb spetsialisti juhtimisel kasutusele võtta vajalikud meetmed.

Patsientidel, kellel on astma koos kroonilise nohu, kroonilise sinusiidi ja/või ninapolüüpidega, on võrreldes teiste isikutega suurem risk atsetüülsalitsüülhapest ja/või MSPVA-dest põhjustatud allergiateks. Selle ravimi manustamine võib põhjustada astmahooge või bronhospasmi, eriti nendel, kellel esineb allergia atsetüülsalitsüülhappe või MSPVA-de suhtes (vt lõik 4.3).

Erandjuhul võivad tuulerõuged olla raskete naha ja pehmete kudede nakkuslike tüsistuste allikaks. Senini ei saa MSPVA-sid nende infektsioonide halvenemises välistada. Seetõttu on tuulerõugete korral soovitatav Dolmen'i kasutamist vältida.

Dolmen süste-/infusioonilahust tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel esinevad hematopoeesi häired, süsteemne erütematoosne luupus või segatüüpi sidekoehaigus.

Nagu teised MSPVA-d, võib deksketoprofeen maskeerida infektsioonhaiguste sümptomeid. Üksikujuhtudel on MSPVA-de kasutamisega ajalisel seoses kirjeldatud pehmete kudede infektsioonide ägenemist. Seepärast soovitatakse patsiendil kohe konsulteerida arstiga, kui ravi ajal tekivad või süvenevad bakteriaalse infektsiooni nähud.

Üks Dolmen süste-/infusioonilahuse ampull sisaldab 12,35 mahuprotsenti etanooli (alkohol), st kuni 200 mg ühes annuses, mis vastab 5 ml õllele või 2,08 ml veinile ühes annuses.

Kahjulik alkoholismi probleemidega isikutele.

Seda tuleb arvesse võtta rasedate ja imetavate naiste, laste ja kõrge riskigrupiga isikute puhul, nagu patsiendid, kellel on maksahaigus või epilepsia.

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, st on põhimõtteliselt "naatriumivaba".

Lapsed

Ohutus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Järgmised koostoimed kehtivad mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) puhul üldiselt.

Mittesoovitatavad kombinatsioonid:

- Teised MSPVA-d (kaasa arvatud tsüklooksügenaas-2 selektiivsed inhibiitorid) ja salitsülaatide suured annused (≥ 3 g ööpäevas): mitmete MSPVA-de koosmanustamine võib suurendada gastrointestinaalsete haavandite ja verejooksu riski sünergilise toime tõttu.
- Antikoagulandid: MSPVA-d võivad suurendada antikoagulantide (nt. varfariin) toimet (vt lõik 4.4) deksketoprofeeni suure plasmavalkudega seostumise ja trombotsüütide funktsiooni inhibeerimise ning gastroduodenaalse limaskesta kahjustuse tõttu. Kui kombinatsiooni ei saa vältida, tuleb kasutada kliinilist jälgimist ja laboratoorsete väärtuste monitooringut.
- Hepariinid: suurenenud verejooksu risk (trombotsüütide funktsiooni inhibeerimise ja gastroduodenaalse limaskesta kahjustuse tõttu). Kui kombinatsiooni ei saa vältida, tuleb kasutada kliinilist jälgimist ja laboratoorsete väärtuste monitooringut.
- Kortikosteroidid: suureneb risk gastrointestinaalsete haavandite või verejooksu tekkeks (vt lõik 4.4).
- Liitium (kirjeldatud mitme MSPVA-ga): MSPVA-d tõstavad vere liitiumi sisaldust, mis võib jõuda toksiliste väärtusteni (vähenenud liitiumi ekskretsioon neerude kaudu). Seetõttu vajab see parameeter jälgimist deksketoprofeenravi alustamisel, reguleerimisel ja lõpetamisel.
- Metotreksaat, kasutatuna suurtes annustes, 15 mg nädalas või rohkem: suurenenud metotreksaadi hematoloogiline toksilisus tema renaalse kliirensi vähenemise tõttu põletikuvastaste ainete toimel üldiselt.

- Hüdrokortisoonid ja sulfoonamiidid: nende ainete toksilised toimed võivad tugevneda.

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid:

- Diureetikumid, AKE inhibiitorid, antibakteriaalsed aminoglükosiidid ja angiotensiin II retseptori antagonistid: deksketoprofeen võib vähendada diureetikumide ja antihüpertensiivsete ravimite toimet. Mõnedel langenud neerufunktsiooniga patsientidel (nt dehüdreeritud patsiendid või eakad häiritud neerufunktsiooniga patsiendid), võib samaaegne tsüklooksügenaasi inhibeerivate ainete, ja AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või antibakteriaalsete aminoglükosiidide manustamine põhjustada edasist neerufunktsiooni halvenemist, mis on tavaliselt pöörduv. Deksketoprofeeni ja diureetikumi kombineeritud ordineerimise puhul on oluline tagada, et patsient oleks adekvaatselt hüdreeritud ning ravi alguses tuleb jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).
- Metotreksaat, kasutatuna väikestes annustes, alla 15 mg nädalas: suurenenud metotreksaadi hematoloogiline toksilisus tema renaalse kliirensi vähenemise tõttu põletikuvastaste ainete toimel üldiselt. Iganädalane verepildi jälgimine kombinatsiooni kasutamise esimestel nädalatel. Tõhustatud jälgimine isegi kerge neerufunktsiooni häire olemasolul, samuti eakatel patsientidel.
- Pentoksüfülliin: suurenenud verejooksu risk. Tõhustatud kliiniline jälgimine ja sage veritsusaja kontroll.
- Zidovudiin: suurenenud toksilisuse risk erütrotsüütide reale toime kaudu retikulotsüütidele raske aneemiaga nädal aega pärast MSPVA alustamist. Kontrollige täisverepilti ja retikulotsüütide arvu üks või kaks nädalat pärast ravi alustamist MSPVA-ga.
- Sulfoonüüluuread: MSPVA-d võivad suurendada sulfoonüüluureate hüpopglükeemilist toimet nende kõrvaldamisega plasmavalkude sidumiskohtadest.

Kombinatsioonid, millega tuleb arvestada:

- Beetablokaatorid: ravi MSPVA-dega võib langetada nende antihüpertensiivset toimet inhibeerides prostaglandiini sünteesi.
- Tsüklosporiin ja takroliimus: MSPVA-d võivad suurendada nefrotoksilisust neeru prostaglandiinide poolt vahendatud toime kaudu. Kombinatsioonravi puhul tuleb mõõta neerufunktsiooni.
- Trombolüütikumid: suurenenud verejooksu risk.
- Trombivastased ained ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI): suurenenud gastrointestinaalse verejooksu risk (vt lõik 4.4).
- Probenetsiidid: deksketoprofeeni plasmakontsentratsioonid võivad olla suurenenud; selle koostoime põhjuseks võib olla inhibeeriv mehhanism renaalse tubulaarse sekretsiooni kohas ja glükuronokonjugatsioon ja see nõuab deksketoprofeeni annuse reguleerimist.
- Südameglükosiidid: MSPVA-d võivad suurendada plasma glükosiidide kontsentratsiooni.
- Mifepristoon: esineb teoreetiline risk, et prostaglandiini süntetaasi inhibiitorid võivad mõjutada mifepristooni efektiivsust. Piiratud andmed näitavad, et MSPVA manustamine samal päeval prostaglandiiniga ei mõjuta mifepristooni ega prostaglandiini toimet emakakaela küpsemisele ega emaka kontraktiilsusele ja ei mõjuta meditsiinilise abordi tõhusust.
- Kinoloonantibiotikumid: loomkatsete andmed viitavad sellele, et kinoloonide suured annused kombinatsioonis MSPVA-dega võivad suurendada krampide tekkimise riski.
- Tenofoviir: samaaegne kasutamine koos MSPVA-ga võib suurendada plasma uurealämmastiku ja kreatiniini sisaldust; tuleb jälgida neerutalitlust, et kontrollida võimalikku sünergilist toimet neerutalitlusele.
- Deferasiroks: samaaegne kasutamine koos MSPVA-dega võib suurendada seedetrakti toksilisuse riski. Deferasiroksi kooskasutamisel nende ravimitega on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.
- Pemetrekseed: samaaegne kasutamine koos MSPVA-dega võib vähendada pemetrekseedi eritumist, seetõttu tuleb MSPVA-de suuremate koguste manustamisel olla ettevaatlik. Kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens 45...79 ml/min) tuleb vältida MSPVA-de annuste manustamist kaks päeva enne ja kaks päeva pärast pemetrekseedi manustamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Dolmen süste-/infusioonilahus on vastunäidustatud raseduse kolmandal trimestril ja imetamise ajal (vt lõik 4.3).

Rasedus

Prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine võib rasedust ja/või loote arengut ebasoodsalt mõjutada. Epidemioloogilistest uuringutest saadud teave prostaglandiini sünteesi inhibiitori kasutamisest raseduse alguses viitab võimalikule suurenenud raseduse katkemisohule, kardiaalse väärengu ja gastroskiisi tekkele. Kardiaalse väärengu kujunemise absoluutne risk suurenes ligikaudu 1%-lt kuni 1,5%-ni. Risk suureneb tõenäoliselt sõltuvalt annuse suuruselt ja ravi kestusest. Prostaglandiini sünteesi inhibiitori manustamine loomkatsetes on näidanud suurenenud pre- kui postimplantatsiooni häireid ja loote letaalsust. Loomkatsetes, kus on kasutatud prostaglandiini sünteesi inhibiitoreid organogeneesi perioodis, on näidatud erinevate väärengute (sh kardiovaskulaarsed) suurenenud esinemissagedust. Siiski pole loomkatsetes näidanud deksketoprofeeni reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Raseduse esimese ja teise trimestri kestel ei tohi deksketoprofeeni kasutada, kui see pole selgelt vajalik. Kui deksketoprofeeni kasutatakse rasestumiskavatsusega naisel või raseduse esimese ja teise trimestri kestel, peab kasutatav annus olema minimaalne ja kasutamise kestus nii lühike kui võimalik.

Raseduse kolmanda trimestri vältel võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid põhjustada lootel:

- kardiopulmonaalset toksilisust (*ductus arteriosus*'e enneaegne sulgumine ja pulmonaalne hüpertensioon);
- neerufunktsiooni häireid, mis võivad areneda neerupuudulikkuseks koos oligohüdroamniosiga;

emal ja vastsündinul, raseduse lõpul:

- võimalikku veritsusaja pikenemist, agregatsioonivastast toimet, mis võib tekkida juba väga väikeste annuste juures;
- emaka kontraktsioonide inhibeerimist, mille tulemusena sünnitegevus hilineb või kestus pikeneb.

Imetamine

Ei ole teada, kas deksketoprofeen eritub rinnapiima. Dolmen'i kasutamine on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Nagu teiste MSPVA-de puhul, võib ka Dolmen'i kasutamine põhjustada naistel fertiilsushäireid ja seda ei soovitata rasestuda soovivatel naistel kasutada. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või keda uuritakse viljatuse tõttu, tuleb mõelda deksketoprofeeni kasutamise lõpetamisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dolmen süste-/infusioonilahus võib põhjustada kõrvaltoimeid nagu pearinglus, nägemishäired või uimasus. Sellisel juhul võib häiruda võime adekvaatselt reageerida, osaleda aktiivses liiklusesituatsioonis ja käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mis on olnud vähemalt võimalikus põhjuslikus seoses deksketoprofeeni kasutamisega kliinilistes uuringutes ja Dolmen 50 mg/2ml süste-/infusioonilahuse turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on ära toodud allpool olevas tabelis klassifitseerituna organsüsteemide kaupa ja järjestatuna vastavalt esinemissagedusele.

| | | | | |
|----------------------|-------------|------------------|-------------|-------------------|
| ORGANSÜSTEEMI | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Väga harv/ |
|----------------------|-------------|------------------|-------------|-------------------|

| KLASS | (≥1/100 kuni <1/10) | (≥1/1000 kuni <1/100) | (≥1/10000 kuni <1/1000) | (<1/10000) |
|--|--|--|--|---|
| Vere ja lümfisüsteemi häired | --- | Aneemia | --- | Neutropeenia, trombotsütopeenia |
| Immuunsüsteemi häired | --- | --- | Kõriturse | Anafülaktiline reaktsioon, sh anafülaktiline šokk |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | --- | --- | Hüperglükeemia, hüpoglükeemia, hüpertriglütserideemia, anoreksia | --- |
| Psühhiaatrilised häired | --- | Unetus | --- | --- |
| Närvisüsteemi häired | --- | Peavalu, pearinglus, somnolentsus | Paresteesiad, süngoop | --- |
| Silma kahjustused | --- | Nägemise ähmastumine | --- | --- |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | --- | --- | Tinnitus | --- |
| Südame häired | --- | --- | Ekstrasüstolid, tahhükardia | --- |
| Vaskulaarsed häired | --- | Hüpotensioon, nahaõhetus | Hüpertensioon, pindmine tromboflebiit | --- |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | --- | --- | Bradüpnöe | Bronhospasm, düspnöe |
| Seedetrakti häired | Iiveldus, oksendamine | Kõhuvalu, düspepsia, kõhulahtisus, kõhukinnisus, veriokse, suukuivus | Peptiline haavand, peptilise haavandi verejooks või peptilise haavandi perforatsioon (vt lõik 4.4) | Pankreatiit |
| Maksa ja sapiteede häired | --- | --- | Maksarakkude kahjustus | --- |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | --- | Dermatiit, sügelus, lööve, suurenenud higistamine | Urtikaaria, akne | Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom), angioödeem, näoturse, valgustundlikkus-reaktsioon |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | --- | --- | Lihaskrambid, seljavalu | --- |
| Neerude ja kuseteede häired | --- | --- | Äge neerupuudulikkus, polüuuria, neerupuudulikkus, ketonuuria, proteiinuuria | Nefriit või nefrootiline sündroom |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | --- | --- | Menstruaalhäired, eesnäärme häired | --- |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Süstekoha valu, süstekoha reaktsioon, sh põletik, hematoom või verejooks | Pürektsia, kurnatus, valu, külmatunne | Külmavärinad, perifeersed tursed | --- |
| Uuringud | --- | --- | Muutused | --- |

| | | | | |
|--|--|--|---------------------------|--|
| | | | maksafunktsiooni testides | |
|--|--|--|---------------------------|--|

Kõige sagedamini täheldatavad kõrvaltoimed on gastrointestinaalsed kõrvaltoimed. Esineda võivad (vt lõik 4.4) peptiline haavand, perforatsioon või gastrointestinaalne verejooks, mis on vahel fataalne (eriti eakatel). Kasutamise järgselt on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: iiveldus, oksendamine, diarröa, kõhupuhitus, kõhukinnisus, düspepsia, kõhuvalu, meleena, hematemees, haavandiline stomatiit, koliidi ja Crohn'i tõve ägenemine (vt lõik 4.4). Gastriidi esinemist on täheldatud harvem. MSPVA-de kasutamisega seoses on teatatud tursetest, hüpertensioonist ja südamepuudulikkusest. Nagu ka teiste MSPVA-de puhul, võivad esineda järgmised kõrvaltoimed: aseptiline meningiit, mis võib esineda peamiselt süsteemse erütematoosse luupusega või segatüüpi sidekoehaigusega patsientidel, ja hematoloogilised reaktsioonid (purpura, aplastiline ja hemolüütiline aneemia, harva agranulotsütoos ja medullaarne hüpoplaasia).

Väga harva on täheldatud bullooset reaktsiooni, sh Stevensi-Johnson'i sündroomi ja toksilist epidermaalset nekrolüüsi.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et mõned MSPVA-d (eriti suurtes annustes ja pikaajaliselt kasutatuna) võivad olla seotud arteriaalsete trombootiliste juhtude vähese kõrge riskiga (nt müokardiinfarkt või insult) (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomatoloogia pole teada. Sarnased ravimid on põhjustanud gastrointestinaalseid (oksendamine, anoreksia, kõhuvalu) ja neuroloogilisi (somnia, vertigo, desorientatsioon, peavalu) häireid.

Kogemata või liigsel manustamisel alustage kohe sümptomaatilist ravi vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile.

Deksketoprofeentrometamooli saab eemaldada dialüüsiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained, propioonhappe derivaadid.

ATC kood: M01AE17.

Deksketoprofeentrometamool on S-(+)-2-(3-bensoüülfenüül)propioonhappe trometamiinsool, valuvastane, põletikuvastane ja antipüreetiline ravim, mis kuulub mittesteroidsete põletikuvastaste ainete rühma (M01AE).

Toimemehhanism

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete toimemehhanism on seotud prostaglandiini sünteesi vähenemisega tsüklooksügenaasi tee inhibeerimise tõttu.

Spetsiifiliselt inhibeeritakse arahhidoonhappe transformeerumist tsükliilisteks endoperoksiidideks PGG₂ ja PGH₂, mis produtseerivad prostaglandiine PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} ja PGD₂ ning samuti prostatsükliini PGI₂ ja tromboksaane (TxA₂ ja TxB₂). Lisaks võib prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine mõjutada teisi põletiku mediaatoreid nagu kiniinid, põhjustades kaudset toimet, mis

lisandub otsesele toimele.

Farmakodünaamilised toimed

On näidatud, et deksketoprofeen on katseloomadel ja inimestel COX-1 ja COX-2 inhibiitor.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mitmel valumudelil läbi viidud kliinilised uuringud näitasid deksketoprofeeni efektiivset analgeetilist aktiivsust.

Intramuskulaarse ja intravenoosse deksketoprofeeni analgeetilist efektiivsust mõõduka kuni raske valu ravis uuriti mitmes kirurgilises valumodelis (ortopeediline ja günekoloogiline/abdominaalne kirurgia) ning ka muskuloskeletaalse valu (selja alaosa ägeda valu mudel) ja neerukoolikute korral.

Läbiviidud uuringutes oli analgeetilise toime algus kiire ja maksimaalne analgeetiline toime esines esimese 45 minuti jooksul. Pärast 50 mg deksketoprofeeni manustamist on analgeetilise toime kestus tavaliselt 8 tundi.

Postoperatiivse valu ravi kliinilised uuringud on näidanud, et Dolmen süste-/infusioonilahuse kasutamine kombinatsioonis opioididega vähendas oluliselt opioidide tarbimist. Postoperatiivse valu uuringutes, kus patsiendid said morfiini patsiendi poolt juhitava analgeesiaseadme abil, vajadis deksketoprofeeniga ravitud patsiendid oluliselt vähem morfiini (30...45 % vähem), kui patsiendid platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast deksketoprofeentrometamooli intramuskulaarset manustamist inimestele saavutatakse maksimaalsed kontsentratsioonid 20 minuti pärast (ulatus 10 kuni 45 minutit). 25 mg ja 50 mg ühekordse annuse puhul on näidatud, et kõveraalne pindala on annusega proportsionaalne nii pärast intramuskulaarset kui ka intravenooset manustamist.

Jaotumine

Nagu teistel tugevalt plasmavalkudega seostuvatel ravimitel (99%), on tema jaotusruumala keskmine väärtus alla 0,25 l/kg. Jaotumise poolväärtusaeg oli ligikaudu 0,35 tundi ja eliminatsiooni poolväärtusaeg ulatus 1 tunnist 2,7 tunnini.

Mitme annusega farmakokineetika uuringutes leiti, et pärast viimast intramuskulaarset või intravenooset manustamist C_{max} ja AUC ei olnud erinev pärast ühekordse annuse saamist, mis viitab sellele, et ravimi akumulatsioon ei toimu.

Biotransformatsioon ja eritumine

Pärast deksketoprofeentrometamooli manustamist on uriinist leitav ainult S-(+) enantiomeer, mis näitab, et inimestel konversiooni R-(-) enantiomeeriks ei toimu.

Deksketoprofeeni peamine eliminatsioonitee on glükuroniidne konjugatsioon, millele järgneb renaalne ekskretsioon.

Eakad

Tervetel eakatel (65-aastased ja vanemad) oli ekspositsioon oluliselt suurem kui noortel vabatahtlikel pärast ühekordseid ja korduvaid suukaudseid annuseid (kuni 55%), samas kui puudus statistiliselt oluline erinevus maksimaalsetes kontsentratsioonides ja maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise ajas. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg oli pikenenud pärast ühekordseid ja korduvaid annuseid (kuni 48%) ja näiv kogukliirens oli vähenenud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja immunofarmakoloogia mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Hiirtel ja ahvidel läbi viidud kroonilise toksilisuse uuringud

andsid kõrvaltoimeid mittepõhjustanud annuse taseme (*No Observed Adverse Effect Level* – NOAEL) 2 korda suuremas annuses kui inimestele soovitatav maksimaalne annus. Peamised kõrvaltoimed ahvidel suurte annuste kasutamisel olid veri väljaheites, kehakaalu juurdekasvu vähenemine ja kõige suuremate annuste korral gastrointestinaalsed erosioonid ja haavandid. Need toimed ilmsesid, kui ravimi ekspositsioon oli 14-18 korda suurem kui inimestele soovitatav maksimaalne annus.

Loomkatsed kartsinogeense potentsiaali kohta puuduvad.

Nagu on teada kogu MSPVA farmakoloogilise klassi puhul, võib deksketoprofeen põhjustada muutusi embrüo-loote elulemuses loomudelites, nii kaudselt gastrointestinaalse toksilisuse kaudu rasedatele kui ka otseselt loote arengule.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Etanool (96-protsendiline)

Naatriumkloriid

Naatriumhüdroksiid (pH kohandamiseks)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Dolmen süste-/infusioonilahust ei tohi segada väikeses ruumalas (nt süstlas) dopamiini, prometasiini, pentasotsiini, petidiini või hüdroksüsiini lahustega, kuna see põhjustab lahuse pretsipitatsiooni.

Vastavalt lõigule 6.6 valmistatud lahjendatud infusioonilahuseid ei tohi segada prometasiini või pentasotsiiniga.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Pärast lahjendamist vastavalt lõigus 6.6 toodud juhiste, on lahjendatud lahus, kui seda kaitstakse adekvaatselt loomuliku päevavalguse eest, keemiliselt stabiilne 24 tunni jooksul säilitamisel temperatuuril 25 °C.

Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata viivitamatult, on säilitusaeg ja tingimused kasutaja vastutusel ning ei tohi ületada 24 tundi temperatuuril 2 kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida ampullid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist värvilised ampullid, mis sisaldavad 2 ml süste-/infusioonilahust.

Pakendid sisaldavad: 1, 5, 6, 10, 20, 50 või 100 ampulli.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Dolmen süste-/infusioonilahus on sobiv segamiseks väikeses ruumalas (nt süstlas) hepariini, lidokaiini, morfiini ja teofüllini lahustega.

Intravenoosse infusioonina manustamiseks tuleb ühe Dolmen süste-/infusioonilahuse ampulli (2 ml) sisu lahjendada 30 kuni 100 ml füsioloogilise lahuse, glükoosi lahuse või Ringeri laktaadi lahusega. Lahus tuleb aseptiliselt lahjendada ja kaitsta seda loomuliku päevavalguse eest (vt ka lõik 6.3). Lahjendatud lahus on selge.

On näidatud, et Dolmen süste-/infusioonilahus, mis on lahjendatud 100 ml tavalise füsioloogilise või glükoosilahusega, on kokkusobiv järgmiste ravimitega: dopamiin, hepariin, hüdroksüsiin, lidokaiin, morfiin, petidiin ja teofülliin.

Toimeaine sorptsiooni pole leitud, kui Dolmen süste-/infusioonilahuse lahjendatud lahuseid on hoitud plaskkottides või manustamiseadmetes, mis on valmistatud etüülvinüülatsetaadist (EVA), tselluloospropionaadist (CP), madala tihedusega polüetüleenist (LDPE) ja polüvinüülkloriidist (PVC).

Dolmen süste-/infusioonilahus on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks ja kasutamata lahus tuleb minema visata. Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida ja veenduda, et see on selge ning värvitu: osakeste ilmnemisel lahuses ei tohi seda kasutada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

510306

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.03.2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14.12.2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2018