

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DOLMEN, 50 mg/2ml süstelahus või infusioonilahuse kontsentraat.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga 2 ml ampull sisaldab 50 mg deksketoprofeeni (deksketoprofeentrometamoolina). Iga süstelahuse ml sisaldab 25 mg deksketoprofeeni (deksketoprofeentrometamoolina) ja abiainetena 100 mg etanooli (96 %) ja 4,0 mg naatriumkloriidi.

INN. *Dexketoprofenum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus või infusioonilahuse kontsentraat.

Selge ja värvitu lahus.

pH (6.5...8.5)

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

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 süstelahus või infusioonilahuse kontsentraat 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 raske postoperatiivse valu korral saab täiskasvanutel DOLMEN süstelahust või infusioonilahuse kontsentraati kasutada kombinatsioonis opioidsete analgeetikumidega, näidustuse korral samades täiskasvanutele soovitatavates annustes (vt lõik 5.1).

Eakad patsiendid

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).

Maksafunktsiooni häire

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 süstelahust või infusioonilahuse kontsentraati ei tohi kasutada raske maksafunktsiooni häirega patsientidel (Child-Pugh skoor 10...15) (vt lõik 4.3).

Neerufunktsiooni häire

Kerge neerufunktsiooni kahjustusega (kreatiniini kliirens 50...80 ml/min) patsientidel tuleb annust vähendada ööpäevase koguannuseni 50 mg (vt lõik 4.4). DOLMEN süstelahust või infusioonilahuse kontsentraati ei tohi kasutada mõõduka kuni raske neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens <50 ml/min) patsientidel (vt lõik 4.3).

Lapsed ja noorukid

DOLMEN süstelahust või infusioonilahuse kontsentraati ei ole uuritud lastel ja noorukitel. Seetõttu pole kindlaks tehtud ravimi ohutust ja efektiivsust ja seda ei tohi kasutada lastel ja noorukitel.

Manustamisviis

DOLMEN süstelahust või infusioonilahuse kontsentraati võib manustada kas intramuskulaarselt või intravenoosselt.

- Intramuskulaarne kasutamine: DOLMEN süstelahuse või infusioonilahuse kontsentraadi 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 päikesevalguse eest.
 - Intravenoosne boolus: vajadusel võib DOLMEN süstelahuse või infusioonilahuse kontsentraadi ühe ampulli (2 ml) sisalduse manustada aeglase intravenoosse boolusena mitte vähem kui 15 sekundi jooksul.

Ravimi käsitlemise juhised

Kui DOLMEN-i 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 päikesevalguse eest (vt ka lõigud 6.3 ja 6.6).

4.3 Vastunäidustused

DOLMEN süstelahust või infusioonilahuse kontsentraati ei tohi manustada järgmistel juhtudel:

- patsiendid, kellel on ülitundlikkus deksketoprofeeni või mõne muu MSPVA või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- patsiendid, kellel sarnase toimega ained (nt atsetüülsalitsüülhape või teised MSPVA-d)

- põhjustavad astmahooge, bronhospasmi, ägedat riniiti või põhjustavad ninapolüüpide teket, urtikaariat või angioneurootilist turset;
- patsiendid, kellel on aktiivne või oletatav peptiline haavand/hemorraagia või anamneesis korduv peptiline haavand/hemorraagia (kaks või enam eristatavat haavandi või verejooksu episoodi) või krooniline düspepsia;
 - patsiendid, kellel esineb gastrointestinaalne verejooks või muu aktiivne verejooks või veritsushäired;
 - patsiendid kellel on eelneva MSPVA-de kasutamise tõttu anamneesis gastrointestinaalne verejooks või perforatsioon;
 - Crohni tõve või haavandilise koliidiga patsiendid;
 - bronhiaalastma anamneesiga patsiendid;
 - raske südamepuudulikkusega patsiendid;
 - mõõduka kuni raske neerufunktsiooni häirega patsiendid (kreatiniini kliirens <50 ml/min);
 - raske maksafunktsiooni häirega patsiendid (Child-Pugh skoor 10...15);
 - hemorraagilise diateesi ja muude koagulatsioonihäiretega patsiendid;
 - raseduse kolmanda trimestri ajal ja imetamise perioodis (vt lõik 4.6).

DOLMEN süstelahus või infusioonilahuse kontsentraat on vastunäidustatud neuraksiaalseks (intratekaalne või epiduraalne) manustamiseks oma etanoolisisalduse tõttu.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ohutu kasutamine lastel ja noorukitel ei ole kindlaks tehtud.

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*).

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-le kõrvaltoimeid sagedamini, eriti gastrointestinaalset verejooksu ja perforatsiooni, mis võivad osutuda fataalseks (vt lõik 4.2).

Nendel patsientidel tuleb ravi alustada väikseima võimaliku annusega.

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).

Nagu kõigi MSPVA-de puhul, tuleb enne ravi alustamist deksketoprofeentrometamooliga selgitada, kas patsiendil on varem esinenud ösofagiiti, gastriiti ja/või peptilist haavandit ja kontrollida, kas need on täielikult paranenud. Gastrointestinaalsete sümptomitega või gastrointestinaalse haigusega patsiente tuleb jälgida seedehäirete, eriti gastrointestinaalse verejooksu sümptomite suhtes.

Patsientide puhul, kes kasutavad näiteks väikeses annuses aspiriini 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 ebataavalistest kõrvaevustest (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 aspiriin (vt lõik 4.5), tuleb soovitada olla ettevaatlik.

Kõik mitteselektiivsed MSPVA-d võivad inhibeerida trombotsüütide agregatsiooni ja pikendada veritsusaega prostaglandiinide sünteesi inhibeerimise kaudu. Samaaegset deksketoprofeentrometamooli ja profülaktilist madala molekulkaaluga hepariini kasutamist postoperatiivses perioodis on hinnatud kontrollitud kliinilistes uuringutes ja pole leitud mingit mõju koagulatsiooniparameetritele. Siiski tuleb patsiente, kes saavad hemostaasi mõjutavat ravi, nagu varfariin või teised kumariinid või hepariinid, tähelepanelikult jälgida, kui kasutatakse deksketoprofeentrometamooli (vt lõik 4.5).

Hoolikas jälgimine ja nõustamine on vajalikud patsientide puhul, kellel on anamneesis MSPVA-de kasutamisega seotud hüpertensioon ja/või kuni mõõdukas südame paispuudulikkus vedeliku retentsiooni ja tursetega.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et mõnede MSPVA-de kasutamine (eriti suurtes annustes ja pikaajaliselt) võib olla seotud arteriaalsete tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) vähese kõrgeenenud riskiga. Puuduvad piisavad andmed, et seda riski ka deksketoprofeentrometamooli puhul välistada.

Ravimata hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel peab deksketoprofeentrometamooli kasutama pärast põhjalikku kaalutlust. Kardiovaskulaarsete haiguste riskifaktoritega (sh hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) patsientidel tohib pikaajalist ravi alustada samuti pärast sarnast põhjalikku kaalutlust.

Seoses MSPVA-de kasutamisega (vt lõik 4.8) on väga harvadel juhtudel teatatud tõsiste nahareaktsioonide tekkest, mõni neist fataalne, kaasa arvatud eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnson'i sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs. Kõrgeim risk nende sümptomite tekkeks on ravi alguses, enamikul juhtudel tekivad need reaktsioonid esimese ravikuu jooksul. DOLMEN'i kasutamine tuleb esimese nahalööbe, limaskesta lesiooni või mõne muu ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel katkestada.

Nagu kõik MSPVA-d, võib ravim tõsta plasmas urea 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.

Nagu teised MSPVA-d, võib ta põhjustada mööduvat vähest teatud maksafunktsiooni näitajate tõusu ja samuti olulist S-GOT ja S-GPT aktiivsuse tõusu. Nende näitajate olulise tõusu puhul tuleb ravi katkestada.

Ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel esinevad maksa- ja/või neerufunktsiooni häired, samuti ka patsientidega, kellel on anamneesis hüpertensioon ja/või südamepuudulikkus. Neil patsientidel võib

MSPVA-de kasutamine põhjustada neerufunktsiooni halvenemist, vedeliku retentsiooni ja turseid. Ettevaatus on samuti vajalik patsientidel, kes saavad diureetilist ravi või neil, kellel võib tekkida hüповoleemia, kuna nefrotoksilisuse risk on suurenenud. Eriliselt ettevaatlik tuleb olla patsientidega, kellel on anamneesis südamehaigus, eriti eelnevad südamepuudulikkuse episoodid, kuna esineb suurem südamepuudulikkuse vallandumise risk.

Eakatel patsientidel esineb tõenäolisemalt neeru-, südame-veresoonkonna või maksafunktsiooni häireid (vt lõik 4.2).

DOLMEN'i süstelahust või infusioonilahuse kontsentraati tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel esinevad hematopoeesi häired, süsteemne erütematoosne luupus või segatüüpi sidekoehaigus.

Nagu teised MSPVA-d, võib deksketoprofeen maskeerida infektsioonhaiguste sümptomeid. Üksikjuhtudel 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.

Nagu ka teiste MSPVA-de puhul, võib deksketoprofeentrometamooli kasutamine põhjustada naiste fertiilsuse häireid ja pole soovitatav kasutada rasestuda proovivatel naistel. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või keda uuritakse viljatuse tõttu, tuleb mõelda deksketoprofeentrometamooli kasutamise lõpetamisele. Ilma hädavajaduseta ei tohi deksketoprofeeni raseduse esimeses ja teises trimestris kasutada.

Iga DOLMEN süstelahuse või infusioonilahuse kontsentraadi ampull sisaldab 200 mg etanooli, mis on ekvivalentne annus 5 ml õlle või 2,08 ml veiniga.

Ohtlik alkohoolikutele.

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 naatriumi (23 mg) annuse kohta, s.o. praktiliselt "naatriumi vaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Mittesoovitavad kombinatsioonid:

- Teised MSPVA-d, kaasa arvatud 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 liitiumitaset, 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 renalse kliirensi vähenemise tõttu põletikuvastaste ainete toimele üldiselt.
- Hüdatoiidid 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 renalse kliirensi vähenemise tõttu põletikuvastaste ainete toimele 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 sulfonüüluureate hüpoplükeemilist 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 renalse tubulaarse sekretsiooni kohas ja glükuronokonjugatsioon ja see nõuab deksketoprofeeni annuse reguleerimist.
- Südameglükosiidid: MSPVA-d võivad suurendada plasma glükosiidide kontsentratsiooni.
- Mifepristoon: teoreetilise riski tõttu, et prostaglandiini süntetaasi inhibiitorid võivad mõjutada mifepristooni efektiivsust, ei tohi MSPVA-sid kasutada 8...12 päeva pärast mifepristooni

manustamist.

- Kinoloonantibiootikumid: katseloomade andmed viitavad sellele, et kinoloonide suured annused kombinatsioonis MSPVA-dega võivad suurendada krampide tekkimise riski.

4.6 Rasedus ja imetamine

DOLMEN süstelahus või infusioonilahuse kontsentraat 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 suurusest 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 loomkatsed näidanud deksketoprofeentrometamooli reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Raseduse esimese ja teise trimestri kestel ei tohi deksketoprofeentrometamooli kasutada, kui see pole selgelt vajalik. Kui deksketoprofeentrometamooli 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 oligohüdroamnioosiga; 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.

Ei ole teada, kas deksketoprofeen eritub inimese rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

DOLMEN süstelahus või infusioonilahuse kontsentraat võib põhjustada vähest või mõõdukat mõju autojuhtimise ja masinate kasutamise võimele, kuna võib tekitada pearinglust või unisust.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mis on olnud vähemalt võimalikus põhjuslikus seoses deksketoprofeentrometamooli kasutamisega kliinilistes uuringutes ja DOLMEN 50 mg/2ml süstelahuse või infusioonilahuse kontsentraadi turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on ära toodud allpool olevas tabelis klassifitseerituna organsüsteemide kaupa ja järjestatuna vastavalt esinemissagedusele.

ORGANSÜSTEEMI KLASS	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10000 kuni <1/1000)	Väga harv/ üksikjuhud (<1/10000)
Vere ja lümfisüsteemi häired	---	Aneemia	---	Neutropeenia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	---	---	Kõrirturse	Anafülaktiline reaktsioon, sh anafülaktiline šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	---	---	Hüperglükeemia, hüpoglükeemia, hüpertriglütserideemia, anoreksia	---
Psühhiaatrilised häired	---	Unetus	---	---
Närvsüsteemi 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, verioксе, suukuivus	Peptiline haavand, peptilise haavandi verejooks või peptilise haavandi perforatsioon (vt lõik 4.4)	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	---	---	Hepatiit, ikterus	Hepatotsellulaarne kahjustus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	---	Dermatiit, sügelus, lööve, suurenenud higistamine	Urtikaaria, akne	Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekroolüüs (Lyelli sündroom), angioödeem, näoturse, valgustundlikkus- reaktsioon
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	---	---	Lihaskrambid, liigesjäikus, lihaskrambid, seljavalu	---
Neerude ja kuseteede häired	---	---	Äge neerupuudulikkus, polüuuria, neeruväli, ketonuuria, proteinuuria	Nefriit või nefrootiline sündroom
Reproduktiivse	---	---	Menstruaalhäired,	---

süsteemi ja rinnanäärme häired			eesnäärmehäired	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha valu, süstekoha reaktsioon, sh põletik, hematoom või verejooks	Püreeksia, kurnatus, valu, külmatunne	Külmavärinad, perifeersed tursed	---
Uuringud	---	---	Muutused maksafunktsiooni testides	---

Seedetrakti häired: 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 erüttematoosse 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 vähesel määral suurenenud riskiga (nt müokardiinfarkt või insult) (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

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

Kogemata või liigselt 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).

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

Spetsiifiliselt inhibeeritakse arahhidoonhappe transformeerumist tsüklisteks 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.

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

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

Intramuskulaarse ja intravenoosse deksketoprofeentrometamooli analgeetilist efektiivsust mõõduka kuni raske valu ravis uuriti mitmes kirurgilises valumudelil (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 süstelahus või infusioonilahuse kontsentratsioon, kasutades kombinatsioonis opioididega, vähendas oluliselt opioidide tarbimist. Postoperatiivse valu uuringutes, kus patsiendid said morfiini patsiendi poolt juhitava analgeesiaseadme abil, vajasisid deksketoprofeeniga ravitud patsiendid oluliselt vähem morfiini (30...45 % vähem), kui patsiendid platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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.

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

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

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

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, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse ja immunofarmakoloogia mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele lisaks juba mainitutele ravimi omaduste kokkuvõtte teistes osades. Hiirtel ja ahvidel läbi viidud kroonilise toksilisuse uuringud andsid kõrvaltoimeid mittepõhjustanud annuse taseme (*No Observed Adverse Effect Level* – NOAEL) 3 mg/kg/ööpäevas. Peamised suurte annuste puhul esinenud kõrvaltoimed olid gastrointestinaalsed erosioonid ja haavandid, mis tekkisid annusest sõltuvalt.

Nagu on teada kogu MSPVA farmakoloogilise klassi puhul, võib deksketoprofeentrometamool 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 süstelahust või infusioonilahuse kontsentraati 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 juhistelet, on lahjendatud lahus, kui seda kaitstakse adekvaatselt loomuliku valguse 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.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist värvilised ampullid, mis sisaldavad 2 ml süstelahust/infusioonilahuse kontsentrati.

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 süstelahus või infusioonilahuse kontsentraat on sobivad segamiseks väikeses ruumalas (nt süstlas) hepariini, lidokaiini, morfiini ja teofüllini lahustega.

Intravenoosse infusioonina manustamiseks tuleb ühe DOLMEN süstelahuse või infusioonilahuse kontsentradi ampulli (2 ml) sisaldus lahjendada 30 kuni 100 ml tavalise füsioloogilise lahuse, glükoosi lahuse või Ringeri laktaadi lahusega. Lahus tuleb aseptiliselt lahjendada ja kaitsta seda loomuliku päikesevalguse eest (vt ka lõik 6.3). Lahjendatud lahus on selge.

On näidatud, et DOLMEN süstelahus või infusioonilahuse kontsentraat, mis on lahjendatud 100 ml tavalise füsioloogilise või glükoosilahusega, on kokkusobiv järgmiste ravimitega: dopamiin, hepariin, hüdroksüüin, lidokaiin, morfiin, petidiin ja teofülliin.

Toimeaine sorptsiooni pole leitud, kui DOLMEN süstelahuse või infusioonilahuse kontsentradi lahjendatud lahuseid on hoitud plastkottides või manustamiseseadmetes, mis on valmistatud etüülvinüülakrilaadist (EVA), tselluloospropionaadist (CP), madala tihedusega polüetüleenist (LDPE) ja polüvinüülkloriidist (PVC).

DOLMEN süstelahus või infusioonilahuse kontsentraat 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.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

MENARINI INTERNATIONAL O.L.S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611

Luksemburg

8. MÜÜGILOA NUMBER

510306

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

09.03.2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2012