

**ZĀĻU APRAKSTS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS****Fenodex 12,5 mg apvalkotās tabletes****Fenodex 25 mg apvalkotās tabletes****2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra apvalkotā tablete satur 12,5 mg vai 25 mg deksketoprofēna (*Dexketoprofenum*) (deksketoprofēna trometamola veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Fenodex 12,5 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas un to diametrs ir 7 mm.

Fenodex 25 mg apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas, abpusēji izliektas, ar dalījuma līniju, ar iespiestu "MC" un to diametrs ir 10 mm.

25 mg tableti var sadalīt vienādās devās.

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

Simptomātiska vieglu vai vidēji stipru sāpju, piemēram, muskuļu un kaulu sāpju, dismenorejas, zobu sāpju, ārstēšana.

Fenodex ir indicēts pieaugušajiem.

**4.2. Devas un lietošanas veids**Devas*Pieaugušie*

Nemot vērā sāpju raksturu un smaguma pakāpi, ieteicamā deva parasti ir 12,5 mg ik pēc 4 – 6 stundām vai 25 mg ik pēc 8 stundām. Kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 75 mg.

Nevēlamās blakusparādības var mazināt, lietojot mazāko efektīvo devu īsāko laiku, kas nepieciešams simptomu kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fenodex tabletes nav paredzētas ilgstošai lietošanai, un ārstēšana jāveic tikai simptomātiskajā periodā.

*Gados vecāki cilvēki*

Gados vecākiem cilvēkiem ārstēšanu ieteicams uzsākt ar mazāko devu (kopējā dienas deva 50 mg). Devu līdz vispārējai populācijai ieteiktajai devai var palielināt tikai pēc tam, kad apstiprināta laba vispārējā panesamība.

*Aknu darbības traucējumi*

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

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 60 – 89 ml/min) sākuma deva jāsamazina līdz kopējai dienas devai 50 mg (skatīt 4.4. apakšpunktu). Fenodex tabletes nedrīkst lietot pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\leq$  59 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Deksketopofēns nav pētīts bērniem un pusaudžiem. Tāpēc drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav pierādīti, un šīs zāles nevajadzētu lietot bērniem un pusaudžiem.

#### Lietošanas veids

Tablete jānorij, uzdzertot pietiekamu šķidruma daudzumu (piemēram, vienu glāzi ūdens). Lietojot vienlaicīgi ar uzturu, samazinās zāļu uzsūkšanās (skatīt apakšpunktu *Farmakokinētiskās īpašības*), tādēļ akūtu sāpju gadījumā zāles ieteicams lietot vismaz 30 minūtes pirms ēšanas.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Fenodex tabletes nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem 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 deguna polipus, nātreņi vai angioedēmu;
- zināmas fotoalerģiskas vai fototoksiskas reakcijām, kas radušās ārstēšanas laikā ar ketopofēnu vai fibrātiem;
- pacientiem ar kuņģa – zarnu trakta 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 asiņošanas, čūlu veidošanās vai perforācijas epizodes;
- pacientiem ar hronisku dispepsiju;
- pacientiem, kuriem ir cita aktīva asiņošana vai asinsreces traucējumi;
- pacientiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu;
- pacientiem ar smagu sirds mazspēju;
- pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $\leq$  59 ml/min);
- pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (novērtējums pēc *Child-Pugh* skalas 10 – 15);
- pacientiem ar hemorāģisko diatēzi un citiem koagulācijas traucējumiem;
- pacientiem ar smagu dehidratāciju (ko izraisījusi vemšana, caureja vai nepietiekama šķidruma uzņemšana);
- grūtniecības trešajā trimestrī un krūts barošanas periodā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Lietojot pacientiem, kuriem anamnēzē ir alerģiski stāvokļi, jāievēro piesardzība.

Jāizvairās no deksetopofēna lietošanas vienlaicīgi ar citiem NPL, tai skaitā selektīvajiem ciklooksigenāzes-2 inhibitoriem.

Nevēlamās blakusparādības var mazināt, lietojot mazāko efektīvo devu īsāko laiku, kas nepieciešams simptomu kontrolei (skatīt 4.2. apakšpunktu, kā arī zemāk sadaļu “*Kuņģa – zarnu trakta drošums*” un “*Sirds un asinsvadu sistēmas un cerebrovaskulārais drošums*”).

#### Kuņģa – zarnu trakta drošums

Visu NPL lietošanas gadījumā jebkurā brīdī ārstēšanas laikā ziņots par kuņģa – zarnu trakta asiņošanu, čūlām un perforāciju, kam var būt letāls iznākums, gan ar brīdinošiem simptomiem, gan bez tiem, vai smagām kuņģa – zarnu trakta blakusparādībām anamnēzē. Ja pacientam, kurš saņem Fenodex, sākas kuņģa – zarnu trakta asiņošana vai rodas čūlas, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Kuņģa – zarnu trakta asiņošanas, čūlu un perforāciju risks palielinās līdz ar NPL devas palielināšanu, un lielāks tas ir arī pacientiem ar čūlu anamnēzē, īpaši ja bijušas asiņošanas vai perforācijas komplikācijas (skatīt 4.3. apakšpunktu), kā arī gados vecākiem pacientiem.

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 ārstēšanā jālieto mazākā iespējamā deva.

Tāpat kā visu NPL lietošanas gadījumā, jāpārbauda, vai pacientam anamnēzē nav ezofagīts, gastrīts un/vai peptiska čūla, lai pārlicinātos par to pilnīgu izārstēšanu pirms ārstēšanas uzsākšanas ar deksketoprofēnu. Pacientiem ar kuņģa – zarnu trakta simptomiem vai kuņģa – zarnu trakta slimību anamnēzē jāpārbauda, vai nerodas gremošanas traucējumi, īpaši kuņģa – zarnu trakta asiņošana.

NPL piesardzīgi jālieto pacientiem ar kuņģa – zarnu trakta slimību (čūlaino kolītu, Krona slimību) anamnēzē, jo viņu stāvoklis var pasliktināties (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Šiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuriem nepieciešams lietot acetilsalicilskābi mazā devā vai citas zāles, kas var palielināt kuņģa – zarnu trakta risku (skatīt zemāk un 4.5. apakšpunktu), jāapsver kombinēta terapija ar aizsargājošiem līdzekļiem (piemēram, mizoprostolu vai protonu sūkņa inhibitoriem).

Pacientiem ar kuņģa – zarnu trakta toksicitāti anamnēzē, īpaši gados vecākiem pacientiem, jāziņo par jebkuriem vēdera simptomiem (īpaši kuņģa – zarnu trakta asiņošanu), īpaši ārstēšanas sākuma stadijās.

Piesardzība ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas varētu palielināt čūlu vai asiņošanas risku, piemēram, iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus, antikoagulantus (piemēram, varfarīnu), selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus vai antitrombotiskos līdzekļus (piemēram, acetilsalicilskābi) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Nieru drošums

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāievēro piesardzība. Šiem pacientiem NPL lietošana var izraisīt nieru darbības pasliktināšanos, šķidruma aizturi un tūsku. Piesardzība jāievēro arī pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus, vai pacientiem, kuriem varētu rasties hipovolēmija, jo pastāv palielināts nefrotoksicitātes risks.

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

Līdzīgi kā visi NPL, šīs zāles var paaugstināt urīnvielas slāpekļa un kreatinīna līmeni plazmā. Līdzīgi kā citi prostaglandīnu sintēzes inhibitori, šo zāļu lietošana var būt saistīta ar nelabvēlīgu ietekmi uz nierēm, kā rezultātā var attīstīties glomerulonefrīts, intersticiāls nefrīts, papillāra nieru nekroze, nefrotisks sindroms un akūta nieru mazspēja.

Gados vecākiem pacientiem biežāk var būt nieru darbības traucējumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Aknu drošums

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība.

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

Gados vecākiem cilvēkiem biežāk var būt aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Sirds un asinsvadu sistēmas un cerebrovaskulārais drošums

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir hipertensija un/vai viegla vai vidēji smaga sirds mazspēja, nepieciešama atbilstoša uzraudzība un konsultācija. Saistībā ar NLP terapiju ziņots par šķidruma aizturi un tūsku, tāpēc īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar sirds slimību anamnēzē, īpaši pacientiem ar pārciestām sirds mazspējas epizodēm, jo ir palielināts sirds mazspējas rašanās risks.

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

Tāpēc pacientus ar nekontrolētu hipertensiju, sastrēguma sirds mazspēju, diagnosticētu sirds išēmisko slimību, perifēro artēriju un/vai cerebrovaskulāru slimību ar deksketoprofēnu drīkst ārstēt tikai pēc rūpīga izvērtējuma. Līdzīga izvērtēšana nepieciešama arī gadījumos, kad pacientam, kuram ir sirds un asinsvadu slimības riska faktori (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana), paredzēts sākt ilgstošu terapiju.

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

Gados vecākiem pacientiem biežāk var būt sirds un asinsvadu sistēmas darbības traucējumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Ādas reakcijas

Saistībā ar NPL lietošanu ļoti reti ziņots par smagām ādas reakcijām (dažkārt ar letālu iznākumu), tai skaitā eksfoliatīvo dermatītu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi. Lielāks šādu reakciju risks pacientiem ir ārstēšanas kursa sākumā – reakcijas pārsvarā gadījumu rodas pirmajos ārstēšanas mēnešos. Parādoties pirmajām ādas izsitumu, gļotādu bojājumu pazīmēm vai kādām citām paaugstinātas jutības pazīmēm, Fenodex lietošana ir jāpārtrauc.

#### Cita informācija

Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar:

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

Ja ārsts uzskata ilgstošu deksketoprofēna terapiju par nepieciešamu, regulāri jāpārbauda aknu un nieru darbība, kā arī jākontrolē asinsaina.

Ļoti retos gadījumos novērotas smagas akūtas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, anafilaktisks šoks). Ārstēšana jāpārtrauc, parādoties pirmajām smagas paaugstinātas jutības reakcijas pazīmēm pēc Fenodex lietošanas. Veselības aprūpes speciālistam jāuzsāk medicīniski indicēto procedūru veikšana 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, kuriem ir alerģija pret acetilsalicilskābi vai NPL (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Atsevišķos gadījumos smagu ādas un mīksto audu infekciozu komplikāciju cēlonis var būt vējbakas. Līdz šim nav iespējams izslēgt NPL veicinošo lomu šo infekciju pastiprināšanā. Tāpēc vējbaku gadījumā vēlams izvairīties no Fenodex lietošanas.

Fenodex piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir asinsrades traucējumi, sistēmas sarkanā vilkēde vai jaukta saistaudu slimība.

Līdzīgi kā citi NPL, deksketoprofēns var maskēt infekciju simptomus.

#### Pediātriskā populācija

Lietošanas drošums bērniem un pusaudžiem nav pierādīts.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Lietojot nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), kopumā iespējama zemāk minētā mijiedarbība.

#### Kombinācijas, kuru lietošana nav ieteicama

- *Citi NPL (tai skaitā ciklooksigenāzes-2 selektīvie inhibitori) un salicilāti lielā devā (≥ 3 g dienā):* vairāku NPL vienlaicīga lietošana var palielināt kuņģa – zarnu trakta čūlu un asiņošanas risku sinerģiskās darbības dēļ.

- *Antikoagulanti*: NPL var pastiprināt antikoagulantu, piemēram, varfarīna, iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu) deksketoprofēna izteiktās saistības dēļ ar plazmas olbaltumvielām, kā arī trombocītu funkcijas nomākuma un gastroduodenālās gļotādas bojājuma dēļ. Ja no šīs kombinācijas lietošanas nevar izvairīties, jāveic stingra klīniska uzraudzība un laboratorisko raksturlielumu kontrole.
- *Heparīni*: palielināts asiņošanas risks (trombocītu funkcijas nomākuma un gastroduodenālās gļotādas bojājuma dēļ). Ja no šīs kombinācijas lietošanas nevar izvairīties, jāveic stingra klīniska uzraudzība un laboratorisko raksturlielumu kontrole.
- *Kortikosteroīdi*: palielināts kuņģa – zarnu trakta čūlu vai asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- *Litījs (aprakstīts vairāku NPL lietošanas gadījumā)*: NPL paaugstina litija līmeni asinīs, kas var sasniegt toksisku līmeni (samazināta litija izdalīšanās caur nierēm). Tādēļ šis raksturlielums jākontrolē uzsākot, mainot un pārtraucot ārstēšanu ar deksketoprofēnu.
- *Metotreksāts, lietojot lielā devā – 15 mg nedēļā vai vairāk*: pastiprinās metotreksāta hematoloģiskā toksicitāte, jo pretiekaisuma līdzekļi parasti samazina tā nieru klīrensu.
- *Hidantoīni un sulfanilamīdi*: var būt pastiprināta šo vielu toksiskā iedarbība.

#### Kombinācijas, kuru lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība

- *Diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori, aminoglikozīdu grupas antibakteriālie līdzekļi un angiotensīna II receptoru antagonisti*: deksketoprofēns var pavājināt diurētisko līdzekļu un citu antihipertensīvo līdzekļu iedarbību. Dažiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (piemēram, dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem) vienlaicīga zāļu, kas nomāc ciklooksigenāzi, un AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru antagonistu vai aminoglikozīdu grupas antibakteriālo līdzekļu lietošana var izraisīt vēl izteiktāku nieru darbības pasliktināšanos, kas parasti ir atgriezeniska. Ja vienlaicīgi tiek nozīmētā deksketoprofēna un diurētiskā līdzekļa lietošana, svarīgi pārliecināties, ka pacients ir adekvāti hidratēts, un ārstēšanas sākumā jānovēro nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu “*Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā*”).
- *Metotreksāts, lietojot mazā devā – mazāk nekā 15 mg nedēļā*: pastiprināta metotreksāta hematoloģiskā toksicitāte, jo pretiekaisuma līdzekļi parasti samazina tā nieru klīrensu. Lietojot šo kombināciju, pirmajās nedēļās vienu reizi nedēļā jākontrolē asinsaina. Pastiprināta uzraudzība nepieciešama pacientiem pat ar neredz pārvājinātu nieru darbību, kā arī gados vecākiem pacientiem.
- *Pentoksifilīns*: palielināts asiņošanas risks. Jāpastiprina klīniskā novērošana un biežāk jākontrolē asinesteces laiks.
- *Zidovudīns*: pastiprinātas toksiskas iedarbības risks uz sarkano asins šūnu rindas šūnām, kas saistīts ar ietekmi uz retikulocītiem, izpaužoties ar izteiktu anēmiju vienu nedēļu pēc NPL lietošanas sākšanas. Pilnu asinsainu un retikulocītu skaitu jākontrolē vienu līdz divas nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas ar NPL.
- *Sulfonilurīnvielas atvasinājumi*: NPL var pastiprināt sulfonilurīnvielas atvasinājumu hipoglikēmisko iedarbību, izspiežot tos no saistīšanās vietām ar plazmas olbaltumvielām.

#### Kombinācijas, kurām jāpievērš uzmanība

- *Bēta blokatori*: NPL lietošana, inhibējot prostaglandīnu sintēzi, var pavājināt antihipertensīvo iedarbību.
- *Ciklosporīns un takrolīms*: NPL var pastiprināt nefrotoksicitāti, kas skaidrojams ar nieru prostaglandīnu mediētu iedarbību. Kombinētas terapijas laikā jākontrolē nieru darbība.
- *Trombolītiskie līdzekļi*: palielināts asiņošanas risks.
- *Antitrombotiskie līdzekļi un selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI)*: palielināts kuņģa – zarnu trakta asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- *Probenecīds*: iespējama paaugstināta deksketoprofēna koncentrācija plazmā. Šo mijiedarbību var izraisīt inhibējošā ietekme uz nieru kanāliņu sekrēciju un glikuronīdu konjugāciju, tādēļ nepieciešama deksketoprofēna devas pielāgošana.
- *Sirds glikozīdi*: NPL var paaugstināt glikozīdu koncentrāciju plazmā.
- *Mifepriestons*: pastāv teorētisks risks, ka prostaglandīnu sintēzes inhibitori var ietekmēt mifepriestona efektivitāti. Ierobežots datu apjoms liecina, ka vienlaicīga NPL lietošana dienā, kad lietots prostaglandīns, neietekmē mifepriestona iedarbību negatīvi vai arī prostaglandīnu

iedarbību uz dzemdes kakla nobriešanu vai dzemdes kontraktilitāti, kā arī nemazina medikamentozās grūtniecības pārtraukšanas klīnisko efektivitāti.

- *Hinolonu grupas antibiotiskie līdzekļi*: informācija, kas iegūta ar dzīvniekiem, liecina, ka lielas hinolonu grupas līdzekļu devas kombinācijā ar NPL var palielināt krampju attīstības risku.
- *Tenofovīrs*: lietošana vienlaicīgi ar NPL var paaugstināt urīnvielas slāpekļa un kreatinīna līmeni plazmā. Jānovēro nieru darbība, lai kontrolētu iespējami sinerģisko ietekmi uz nieru darbību.
- *Deferasirokss*: lietošana vienlaicīgi ar NPL var palielināt kuņģa - zarnu trakta toksicitātes risku. Lietojot deferasiroksu vienlaicīgi ar kādu no šīm vielām, nepieciešama rūpīga klīniska novērošana.
- *Pemetrekseds*: lietošana vienlaicīgi 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 NPL lietošanas 2 dienas pirms un 2 dienas pēc pemetrekseda lietošanas.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Prostaglandīnu sintēzes nomākums var negatīvi ietekmēt grūtniecību un/vai embrija/augļa attīstību. Epidemioloģiskajos pētījumos iegūtie dati liecina par palielinātu spontāno abortu, sirds patoloģiju un gastrošizes risku, lietojot prostaglandīnu sintēzes inhibitorus agrīnā grūtniecības periodā. Absolūtais sirds – asinsvadu patoloģiju risks palielinājās no mazāk nekā 1 % līdz aptuveni 1,5 %. Uzskata, ka risks palielinās, palielinoties devai un ārstēšanas ilgumam. Pētījumos ar dzīvniekiem prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošanas rezultātā tika novērota palielināta preimplantācijas un postimplantācijas bojāeja un embrija - augļa mirstība. Turklāt ziņots, ka dzīvniekiem palielinājās dažādu patoloģiju, tai skaitā sirds - asinsvadu patoloģiju, sastopamība pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitoru ievadīšanas organoģenēzes periodā. Tomēr dzīvnieku pētījumos ar deksketopofēnu nav novērota reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Sākot no 20. grūtniecības nedēļas, deksketopofēna 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 deksketopofēns būtu jālieto tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams. Ja deksketopofēnu lieto sievietē, kura plāno grūtniecību, vai kura ir pirmajā vai otrajā grūtniecības trimestrī, devai jābūt iespējami mazākajai un ārstēšanas periodam - iespējami īsākam. Lietojot deksketopofēnu vairākas dienas sākot no 20. gestācijas nedēļas, ir jāapsver pirmsdzemdību uzraudzība attiecībā uz oligohidramniju un *ductus arteriosus* sašaurināšanos. Deksketopofēna lietošana jāpārtrauc, ja konstatē oligohidramniju un *ductus arteriosus* sašaurināšanos.

Trešā grūtniecības trimestra laikā visi prostaglandīnu sintēzes inhibitori auglim var radīt:

- kardiopulmonālu toksicitāti (priekšlaicīga *ductus arteriosus* sašaurināšanās/slēgšanās un plaušu hipertensija);
- nieru darbības traucējumus (skatīt iepriekš);

grūtniecības beigās mātei un jaundzimušajam:

- pagarināt asins tecēšanas laiku (antiagregācijas efekts, kas var rasties pat pie ļoti mazām devām),
- nomākt dzemdes kontrakcijas, kas var izraisīt aizkavētas vai ilgstošas dzemdības.

Tāpēc, deksketopofēna lietošana ir kontrindicēta trešā grūtniecības trimestra laikā (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai deksketopofēns izdalās mātes pienā.

Deksketopofēna lietošana ir kontrindicēta mātēm, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Fertilitāte

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

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Fenodex šķīdums injekcijām/infūzijām 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 klīniskajos pētījumos vismaz iespējami ir saistītas ar deksketoprofēna lietošanu, kā arī blakusparādības, par kurām ziņots pēc izplatīšanas uzsākšanas, apkopotas tabulā, sagrupējot tās atbilstoši orgānu sistēmām un sastopamības biežumam.

<i>Orgānu sistēmu grupa</i>	<i>Bieži (≥1/100 līdz &lt;1/10)</i>	<i>Retāk (≥1/1 000 līdz &lt;1/100)</i>	<i>Reti (≥1/10 000 līdz &lt;1/1 000)</i>	<i>Ļoti reti/Atsevišķi gadījumi (&lt;1/10 000)</i>
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>				Neitropēnija, trombocitopēnija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>			Balsenes tūska	Anafilaktiska reakcija, tai skaitā anafilaktisks šoks
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>			Anoreksija	
<i>Psihiskie traucējumi</i>		Bezmiegs, trauksme		
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>		Galvassāpes, reibonis, miegainība	Parestēzija, gībonis	
<i>Acu bojājumi</i>				Neskaidra redze
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>		Vertigo		Tinnīts
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>		Sirdsklauves		Tahikardija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>		Pietvīkums	Hipertensija	Hipotensija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>			Bradipnoja	Bronhu spazmas, aizdusa
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Slikta dūša un/vai vemšana, sāpes vēderā, caureja, dispepsija	Gastrīts, aizcietējums, sausums mutē, meteorisms	Peptiska čūla, peptiskas čūlas asiņošana vai peptiskas čūlas perforācija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Pankreatīts
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>			Hepatocelulārs bojājums	

<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		Izsitumi	Nātrene, pinnes, pastiprināta svīšana	Stīvena-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms), angioedēma, sejas tūska, fotosensitivitātes reakcija, nieze
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>			Muguras sāpes	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>			Akūta nieru mazspēja, poliūrija	Nefrīts vai nefrotiskais sindroms
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>			Menstruāciju traucējumi, priekšdziedzera traucējumi	
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>		Nogurums, sāpes, astēnija, drebuļi, savārgums	Perifēra tūska	
<i>Izmeklējumi</i>			Novirzes aknu funkcionālajos rezultātos	

#### *kuņģa – zarnu trakts*

Visbiežāk novērotās blakusparādības ir saistītas ar kuņģa – zarnu traktu. Iespējamās peptiskas čūlas, perforācija vai kuņģa – zarnu trakta asiņošana, dažkārt ar letālu iznākumu, īpaši gados vecākiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc lietošanas ziņots par sliktu dūšu, vemšanu, caureju, meteorismu, aizcietējumu, dispepsiju, sāpēm vēderā, melēnu, hematēmēzi, čūlaino stomatītu, kolīta un Krona slimības paasinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Retāk ziņots par gastrītu.

Saistībā ar NPL lietošanu ziņots par tūsku, hipertensiju un sirds mazspēju.

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

Bullozas ādas reakcijas, tai skaitā Stīvena-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze (ļoti reti).

Klīniskie pētījumi un epidemioloģiskie dati liecina, ka dažu NPL lietošana (īpaši lielās devās un ilgstošas terapijas gadījumā) var būt saistīta ar nedaudz palielinātu arteriālās trombozes gadījumu (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 ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas iela 15, Rīga, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

#### **4.9. Pārdozēšana**



Simptomatoloģija pēc pārdozēšanas nav zināma. Līdzīgas zāles ir izraisījušas kuņģa – zarnu trakta darbības (vemšana, anoreksija, sāpes vēderā) un neiroloģiskus (miegainība, vertigo, dezorientācija, galvassāpes) traucējumus.

Nejaušas vai pārmērīgas lietošanas gadījumā nekavējoties jāuzsāk simptomātiska ārstēšana atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim. Ja pieaugušais vai bērns stundas laikā lietojis vairāk nekā 5 mg/kg, jālieto aktivētā ogle.

Deksketoprofēna trometamolu var izvadīt no organisma ar dialīzes palīdzību.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

**Farmakoterapeitiskā grupa:** nesteroīdie pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļi, propionskābes atvasinājumi.

**ATĶ kods:** M01AE17

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

#### Darbības mehānisms

Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu darbības mehānisms saistīts ar prostaglandīnu sintēzes nomākumu, inhibējot ciklooksigenāzes darbību. Konkrēti – notiek arahidonskābes pārveides inhibēšana par cikliskajām endoperoksīdāzēm PGG<sub>2</sub> un PGH<sub>2</sub>, kas veido prostaglandīnus PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$  un PGD<sub>2</sub>, kā arī prostaciklīnu PGI<sub>2</sub> un tromboksānus (TxA<sub>2</sub> un TxB<sub>2</sub>). Turklāt prostaglandīnu sintēzes inhibīcija var ietekmēt citus iekaisuma mediatorus, piemēram, kinīnus, izraisot netiešu iedarbību, kas var izraisīt papildinošu iedarbību tiešajai iedarbībai.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

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

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar vairākiem sāpju modeļiem veiktos klīniskajos pētījumos pierādīta efektīva deksketoprofēna trometamola pretsāpju iedarbība. Dažos pētījumos pretsāpju iedarbības sākumu novēroja 30 minūtes pēc lietošanas. Pretsāpju iedarbība saglabājas 4 – 6 stundas.

#### Pediātriskā populācija

Deksketoprofēns nav pētīts bērniem un pusaudžiem.

### 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

#### Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas deksketoprofēna trometamola lietošanas cilvēkiem C<sub>max</sub> tiek sasniegta 30 minūšu laikā (pēc 15 – 60 minūtēm).

Lietojot vienlaicīgi ar uzturu, AUC nemainās, tomēr deksketoprofēna C<sub>max</sub> samazinās, un tā uzsūkšanās notiek lēnāk (palielinās t<sub>max</sub>).

#### Izkliede

Deksketoprofēna izklijes pusperiods un eliminācijas pusperiods ir attiecīgi 0,35 un 1,65 stundas. Līdzīgi kā citām zālēm, kuras izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām (99%), tā izklijes tilpums vidēji ir mazāks par 0,25 l/kg.

Atkārtotu devu farmakokinētikas pētījumos novēroja, ka AUC pēc pēdējās devas lietošanas ir tāds pats, kāds novērots pēc vienreizējas devas lietošanas, tādējādi liecinot, ka nenotiek zāļu uzkrāšanās.

Biotransformācija un eliminācija

Pēc deksketoprofēna trometamola lietošanas urīnā konstatēts tikai S-(+) enantiomērs, tādējādi liecinot, ka cilvēkiem nenotiek pārveidošanās par R-(-) enantiomēru.

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

Linearitāte/nelinearitāte

Deksketoprofēna trometamols pēc iekšķīgas lietošanas uzrāda lineāru farmakokinētiku ar no devas atkarīgu sistēmiskās iedarbības pastiprināšanos.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Laika-iedarbības līknēs starp 12,5 mg un 25 mg devu novērojama no devas atkarīga atbildes reakcija, un 25 mg devas pārākumu drīzāk izraisīja pagarināts iedarbības ilgums, nevis maksimālās pretsāpju iedarbības palielināšanās. Deksketoprofēna trometamola pretsāpju aktivitātes plato tiek sasniegts ar 25 mg devu. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar deksketoprofēna trometamolu, laiks līdz sāpju mazināšanas sākumam ir īsāks.

**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 novēroja, ka bez konstatējamām blakusparādībām (*No Observed Adverse Effect Level* - NOAEL) lietotas 2 reizes lielākas devas nekā maksimālā cilvēkam ieteicamā deva. Lietojot lielākas devas pērtiķiem, galvenās blakusparādības bija asins piejaukums izkārnījumos, palēnināts ķermeņa masas pieaugums un erozīvi kuņģa – zarnu trakta bojājumi vislielākās devas lietošanas gadījumā. Šāda iedarbība radās, lietojot devas, kas radīja 14 – 18 reižu lielāku zāļu iedarbību, nekā lietojot maksimālās cilvēkam ieteicamās devas.

Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem par iespējamo kancerogēno iedarbību.

Kā jau atzīts visai NPL farmakoloģiskajai grupai, deksketoprofēns dzīvnieku modeļos var izraisīt embrio-fetālās dzīvildzes pārmaiņas gan netieši – ar kuņģa – zarnu toksicitāti grūsnajai mātītei, gan tieši ietekmējot augļa attīstību.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA****6.1. Palīgvielu saraksts**

Mikrokristāliskā celuloze PH101

Mikrokristāliskā celuloze PH102

Nātrija cietes glikolāts (A tips)

Kukurūzas ciete

Glicerīna distearāts (1. tips)

Opadry white, 03G280003 (makrogols, titāna dioksīds, propilēnglikols, hipromeloze)

Dzeltenais dzelzs oksīds (tikai 12,5 mg tabletēm)

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Fenodex 12,5 mg un 25 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas polivinilhlorīda (PVH/PVDH)/alumīnija blisteros.

12,5 mg tabletes pieejamas iepakojumos pa 10 tabletēm.

25 mg tabletes pieejamas iepakojumos pa 4 vai 10 tabletēm.

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**

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kipra

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

**Fenodex 12,5 mg apvalkotās tabletes (21-0198)**

**Fenodex 25 mg apvalkotās tabletes (21-0199)**

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2021.gada 30.novembris.

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

01/20223