RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xefo Rapid, 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 8 mg lornoksikaami.
INN. *Lornoxicamum*

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.
Valged või kollakasvalged ümmargused, õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nõrga kuni mõõduka tugevusega ägeda valu lühiajaline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kasutatav annus peab põhinema patsiendi individuaalsel reageerimisel ravile.

Äge valu
8…16 mg lornoksikaami manustatuna 8 mg-se annusena. Esimesel ravipäeval võib algannus olla 16 mg, 12 tunni möödudes võib manustada täiendavalt veel 8 mg. Pärast esimest ravipäeva on maksimaalne soovitatav ööpäevane annus 16 mg.

Xefo õhukese polümeerikattega tabletid on mõeldud suukaudseks manustamiseks ja neid võetakse koos piisava koguse vedelikuga.

Täiendav informatsioon patsientide eripopulatsioonide kohta

Lapsed ja noorukid
Efektiivsus- ja ohutusandmete puudumise tõttu ei soovitata lornoksikaami lastel ja alla 18-aastastel noorukitel kasutada.

Eakad patsiendid
Normaalse maksa- ja neerufunktsiooniga eakatel patsientidel (>65 aastased) ei ole vaja kasutatavat annust vähendada. Siiski tuleb lornoksikaami kasutamisel antud eagrupis olla ettevaatlik, sest eakad patsiendid taluvad halvemini võimalikke gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni puudulikkusega patsiendid
Neerufunktsiooni puudulikkusega patsientidel on soovitatav vähendada Xefo Rapid'i manustamise sagedust ühele korrale ööpäevas.

Maksafunktsiooni puudulikkusega patsiendid
Maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel on soovitatav vähendada Xefo Rapid'i manustamise sagedust ühele korrale ööpäevas.

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

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus lornoksikaami või ravimi mõne abiaine suhtes.
- Trombotsütopeenia.
- Ülitundlikkus (mis väljendub astma, riniidi, angioödeemi või urtikaaria sümptomitena) teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVA-de), sealhulgas ka atsetüülsalitsüülhappe suhtes.
- Raske südamepuudulikkus.
- Veritsus seedetraktist, ajuhemorraagia või teised veritsusega seonduvad seisundid.
- Seedetrakti verejooks või perforatsioon varasema ravi ajal MSPVA-dega.
- Äge või retsidiveeruv peptiline haavand/verejooks (2 või enam tõestatud haavandi või verejooksu episoodi).
- Raske maksafunktsiooni puudulikkus.
- Raske neerufunktsiooni puudulikkus (seerumi kreatiniinisisaldus üle 700 mikromooli/l).
- Raseduse kolmas trimester (vt lõik 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Järgmistel juhtudel võib lornoksikaami manustada ainult pärast oodatava kasu ja võimaliku riski vahekorra hoolikat kaalumist:
- Neerufunktsiooni puudulikkus: Kerge (seerumi kreatiniinisisaldus 150…300 mikromooli/l) kuni mõõduka (seerumi kreatiniinisisaldus 300…700 mikromooli/l) neerupuudulikkusega patsientidel tuleb lornoksikaami kasutada ettevaatusega, sest neerude prostaglandiinid vastutavad neerude verevoolu säilitamise eest. Kui ravi ajal lornoksikaamiga neerufunktsioon halveneb, tuleb ravi katkestada.
- Neerufunktsiooni tuleb jälgida ka pärast ulatuslikke operatsioone, diureetikumravi saavatel südamepuudulikkusega patsientidel ning selliste ravimite samaaegsel kasutamisel, mis teadaolevalt või kahtlustatavalt võivad põhjustada neerukahjustust.
- Verehüübimishäiretega patsiendid: Soovitatav on hoolikas kliiniline ja laboratoorne (nt APTT) jälgimine.
- Maksafunktsiooni puudulikkus (nt maksatsirroos): Maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel on vajalik regulaarne kliiniline ja laboratoorne jälgimine, sest lornoksikaami annuste 12…16 mg ööpäevas juures võib tekkida ravimi kumuleerumine (AUC suurenemine). Muus osas ei täheldatud maksfunktsiooni puudulikkusega patsientidel farmakokineetiliste näitajate osas mitte mingeid erinevusi võrreldes tervete vabatahtlikega.
- Pikaajaline ravi (kauem kui 3 kuud): Soovitatav on teostada perifeerse vere laboratoorseid analüüse (hemoglobiini sisaldus) ning kontrollida neerufunktsiooni (kreatiniini sisaldus) ja maksafunktsiooni (maksaensüümide aktiivsus) näitajaid.
- Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad): Soovitatav on neeru- ja maksafunktsiooni jälgimine. Lornoksikaami kasutamisel eakate patsientide postoperatiivses ravis tuleb olla ettevaatlik.

Lornoksikaami samaaegset kasutamist koos MSPVA-dega (sealhulgas selektiivsete tsüklooksügenaas-2 inhibiitoritega) tuleb vältida.

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul (vt lõik 4.2, ja allpool *Seedetrakti riskid ja Kardiovaskulaarsed riskid*.

Seedetrakti verejooks, haavandumine ja perforatsioon: Kõigi MSPVA-de kasutamisel on mistahes ravi faasis (koos või ilma vastavate hoiatavate nähtude(ga)ta või varasemate raskete seedetrakti komplikatsioonide(ga)ta) täheldatud seedetrakti verejooksu, haavandumist ja perforatsiooni, mis võib lõppeda surmaga.

Seedetrakti verejooksu, haavandumise ja perforatsiooni tekkerisk on suurem MSPVA-de suurte annuste kasutamisel, varasema haavandianamneesiga patsientidel, eriti juhul kui sellega on kaasnenud verejooks või perforatsioon (vt lõik 4.3) ning eakatel patsientidel. Nimetatud patsientidel tuleb ravi alustada väikseima olemasoleva lornoksikaami annusega. Samuti võib neil patsientidel kaaluda profülaktilist ravi näiteks misoprostooli või prootonpumba inhibiitoritega, nagu ka patsientidel, kes kasutavad samaaegselt väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet või muid ravimeid, mis võivad suurendada gastrointestinaalsete komplikatsioonide tekkeriski (vt allpoolt ja lõik 4.5). Regulaarsete ajavahemike tagant on soovitatav kliiniline jälgimine.

Patsiendid, kellel on ravi ajal täheldatud seedetrakti kahjustust, (eriti juhul, kui on tegemist eakate patsientidega), peavad eelkõige ravi algperioodis informeerima oma arsti mistahes ebatavalisest seedetraktiga seotud sümptomist (eriti seedetrakti verejooksust).
Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad suurendada haavandi või seedetrakti verejooksu tekkeriski, nagu näiteks kortikosteroidid, antikoagulandid (nt varfariin), selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid nagu näiteks atsetüülsalitsüülhape (vt lõik 4.5).

Kui ravi ajal lornoksikaamiga tekib seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravi katkestada.

MSPVA-sid tuleb kasutada ettevaatusega seedetrakti haigustega patsientidel (nt haavandiline koliit, Crohn'i tõbi), sest ravi võib haigusprotsessi ägestada (vt lõik 4.8).

Eakatel patsientidel on MSPVA-de kasutamisel kõrvaltoimeid, eelkõige seedetrakti verejooksu ja perforatsiooni, mis võivad lõppeda surmaga, täheldatud sagedamini (vt lõik 4.3).

Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel on anamneesis hüpertensioon ja/või südamepuudulikkus, sest MSPVA-de kasutamisel on täheldatud vedelikupeetust ja turseid.

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

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

Mitteravitud hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel tohib lornoksikaami kasutada ainult pärast põhjalikku kaalutlust. Kardiovaskulaarsete haiguste riskifaktoritega (sh hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) patsientidel tohib pika-ajalist ravi alustada pärast põhjalikku kaalutlust.

MSPVA-de ja hepariini samaaegne kasutamine spinaal- või epiduraalanesteesia korral suurendab spinaalse- või epiduraalse hematoomi tekkeriski (vt lõik 4.5).

Väga harva on MSPVA-de kasutamisel täheldatud raskeid (vahel ka surmaga lõppenud) nahareaktsioone, nagu näiteks eksfoliatiivne dermatiit, Stevens-Johnson'i sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs (vt lõik 4.8). Raskete nahareaktsioonide tekkerisk on suurem ravi algperioodis,

enamusel juhtudest on need tekkinud esimese ravikuu jooksul. Lööbe, limaskestade kahjustuste või muude ülitundlikkuse nähtude tekkimisel tuleb ravi lornoksikaamiga koheselt katkestada.

Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kellel esineb või on anamneesis bronhiaalastma, sest MSPVA-de kasutamisel on sellistel patsientidel täheldatud bronhospasmi esinemist.

Süsteemse erütematoosse luupuse (SLE) ja segatüüpi sidekoehaigusega patsientidel võib esineda suurenenud risk aseptilise meningiidi tekkeks.

Lornoksikaam inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni ja pikendab veritsusaega, seetõttu tuleb olla ettevaatlik lornoksikaami kasutamisel suurenenud verejooksu riskiga patsientidel.

MSPVA-de ja takroliimuse samaaegne kasutamine võib prostaglandiinide sünteesi pärssimise tõttu neerudes suurendada nefrotoksilisuse riski. Nimetatud ravimite kombinatsiooni saavatel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni.

Nii nagu enamuse MSPVA-de korral, on ka lornoksikaami kasutamisel aeg-ajalt täheldatud seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist ning seerumi bilirubiinisisalduse ja teiste maksafunktsiooni iseloomustavate näitajate suurenemist, aga ka seerumi kreatiniini ja jääklämmastiku sisalduse suurenemist ning muid laboratoorsete näitajate muutusi. Kui nimetatud muutused on olulised või püsivad, tuleb lornoksikaami manustamine katkestada ja rakendada vastavaid uuringuid.

Sarnaselt kõigile tsüklooksügenaasi/prostaglandiinide sünteesi inhibeerivatele ravimitele võib lornoksikaam kahjustada viljakust, mistõttu seda ei ole soovitatav kasutada naistel, kes soovivad rasestuda. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või kellel uuritakse viljatuse põhjuseid, tuleks kaaluda ravi katkestamist lornoksikaamiga.

Erandlikult võivad tuulerõuged olla tõsiste naha ja pehmete kudede infektsioonide tekkepõhjuseks. Hetkel ei saa välistada nende infektsioonide halvenemises ka MSPVA-de rolli. Seetõttu on soovitatav lornoksikaami mitte kasutada, kui on tuulerõuged.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Lornoksikaami samaaegsel kasutamisel koos:
- tsimetidiiniga suureneb lornoksikaami plasmakontsentratsioon (ranitidiini ja antatsiididega ei ole lornoksikaamil koostoimet täheldatud);
- antikoagulantidega (nt varfariin) võib pikeneda veritsusaeg (vt lõik 4.4). Vajalik on hoolikas INR-i jälgimine;
- fenprokumooniga võib viimase toime väheneda;
- hepariiniga võib spinaal- või epiduraalanesteesia korral suureneda spinaalse- või epiduraalse hematoomi tekkerisk (vt lõik 4.4);
- AKE inhibiitoritega võib väheneda AKE-inhibiitorite antihüpertensiivne toime;
- lingu-, tiasiid- ja kaaliumi säästvate diureetikumidega võib väheneda nende diureetiline ja antihüpertensiivne toime;
- beeta-blokaatoritega võib vähenda beeta-blokaatorite antihüpertensiivne toime;
- angiotensiin II retseptori blokaatoritega võib väheneda nende antihüpertensiivne toime;
- digoksiiniga väheneb digoksiini renaalne kliirens;
- kortikosteroididega suureneb seedetrakti haavandumise või verejooksu tekkerisk (vt lõik 4.4);
- kinolooni-tüüpi antibiootikumidega suureneb krampide tekke risk;
- trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega võib suureneda seedetrakti verejooksu risk (vt lõik 4.4)
- teiste MSPVA-dega suureneb seedetrakti verejooksu risk (vt lõik 4.4);
- metotreksaadiga võib suureneda metotreksaadi sisaldus vereplasmas, mille tagajärjeks võib olla toksilise toime tugevnemine. Metotreksaadi ja lornoksikaami samaaegsel kasutamisel tuleb patsienti hoolikalt jälgida;

- selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI-dega) suureneb seedetrakti verejooksu tekkerisk (vt lõik 4.4);
- liitiumipreparaatidega võib liitiumi kontsentratsioon vereplasmas suureneda üle toksilise lävise, sest MSPVA-d vähendavad liitiumi renaalset kliirensit. Seetõttu tuleb jälgida vereplasma liitiumisisaldust, eriti ravi alguses, annuse muutmisel või ravi lõpetamisel;
- tsüklosporiiniga võib suureneda tsüklosporiini sisaldus vereplasmas, mille tagajärjeks võib olla tsüklosporiini nefrotoksilise toime tugevnemine prostaglandiinide sünteesi pärssimise tõttu. Tsüklosporiini ja lornoksikaami samaaegsel kasutamisel tuleb patsiendi neerufunktsiooni hoolikalt jälgida;
- sulfonüüluurea preparaatidega (nt glibenklamiid) võib suureneda nende hüpoglükeemiline toime;
- CYP2C9 isonesüümide teadaolevate indutseerijatega ja inhibiitoritega: Lornoksikaam (nagu ka teised tsütokroom P450 2C9 [CYP2C9] isoensüümist sõltuvad mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid) omab koostoimeid CYP2C9 isoensüümi indutseerivate ja inhibeerivate ravimitega (vt lõik 5.2 Biotransformatsioon);
- takroliimusega võib suureneda takroliimuse nefrotoksilise toime risk prostaglandiinide sünteesi pärssimise tõttu neerudes. Takroliimuse ja lornoksikaami samaaegsel kasutamisel tuleb patsiendi neerufunktsiooni hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4);
- premetreksed: MSPVA-d võivad vähendada pemetreksedi renaalset kliirensit, mille tulemusel suureneb neerude ja seedetrakti toksilisus ja müelosupressioon.

Xefo tablettide manustamisel koos toiduga oli lornoksikaami imendumine aeglustunud. Seega, kui on vajalik kiire toime saabumine (valu vaigistamine) ei tohiks Xefo tablette võtta koos toiduga.

Toit võib ligikaudu 20% võrra vähendada lornoksikaami imendumist ja pikendada maksimaalse plasmakontsentratsiooni (T_{max}) saabumise aega.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus
Lornoksikaam on vastunäidustatud raseduse kolmandas trimestris ja seda ei tohiks kasutada ka raseduse esimeses ja teises trimestris ning sünnituse ajal, sest puuduvad andmed ravimi kasutamise ohutuse kohta raseduse ajal.

Lornoksikaami kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad piisavad andmed. Loomuuringutes on leitud toksiline toime viljakusele (vt. lõik 5.3).

Prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine võib avaldada negatiivset mõju raseduse kulule ja embrüo-loote arengule. Epidemioloogilistes uuringutes on prostaglandiinide sünteesi inhibiitori kasutamisel raseduse varases järgus leitud suurenenud abortide ja südame-veresoonkonna väärarengute esinemissagedus. Arvatakse, et see risk suureneb koos annuse suurenemise ja kasutamise kestvuse pikenemisega. Loomkatsetes on prostaglandiinide sünteesi inhibiitori manustamisel täheldatud implanteerumise eelset ja -järgset resorptsiooni ning embrüo-loote suremust. Raseduse esimeses ja teises trimestris võib lornoksikaami kasutada ainult hädavajadusel.

Prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite manustamisel raseduse kolmandas trimestris võib lootel põhjustada kardiopulmonaalset toksilisust (arterioosjuha enneaegne sulgumine ja pulmonaalhüpertensioon) ja neerufunktsiooni häireid, mis võib viia neerupuudulikkusele ja amnionivedeliku hulga vähenemisele. Raseduse lõpus võivad prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid pikendada emal ja lootel veritsusaega ning vähendada emaka kontraktsioone, mis võib sünnituse algust edasi lükata või selle kestvust pikendada. Seetõttu on lornoksikaami kasutamine raseduse kolmandas trimestris vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Andmed lornoksikaami võimaliku eritumise kohta inimese rinnapiima puuduvad. Imetavatel rottidel eritus lornoksikaam piima üsna suures kontsentratsioonis. Seetõttu ei tohi lornoksikaami rinnaga toitvatel naistel kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiendid, kellel lornoksikaami kasutamisel tekib pearinglus ja/või unisus, peaksid hoiduma autojuhtimisest ja liikuvate masinatega töötamisest.

4.8 Kõrvaltoimed

MSPVA-de kõige sagedasemad kõrvaltoimed on seotud seedetraktiga. MSPVA-de kasutamisel on täheldatud peptilist haavandit, seedetrakti perforatsiooni või verejooksu, mis osadel juhtudel on lõppenud surnaga, eelkõige eakatel patsientidel (vt lõik 4.4). Samuti on täheldatud iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, kõhupuhitust, kõhukinnisust, düspepsiat, kõhuvalu, meleenat, veriokset, haavandilist stomatiiti ning haavandilise koliidi ja Crohn'i tõve ägenemist (vt lõik 4.4). Harvemini on täheldatud gastriiti.

Kõrvaltoimeid võib oodata ligikaudu 20%-l lornoksikaamiga ravitavatest patsientidest. Kõige sagedasemateks lornoksikaami kasutamisel täheldatud kõrvaltoimeteks on iiveldus, düspepsia, seedehäire, kõhuvalu, oksendamine ja kõhulahtisus. Nimetatud kõrvaltoimeid täheldati vähem kui 10%-l lornoksikaamiga ravitud patsientidest.

MSPVA raviga seoses on teatatud tursetest, hüpertensioonist ja südamepuudulikkusest.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et mõnede MSPVA-de kasutamine (eriti suurtes annustes ja pika-ajalisel kasutamisel) võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt või insult) kõrgenenud riskiga (vt lõik 4.4).

Erandlikult on esinenud ka raskeid naha ja pehmete kudede infektsioone tuulerõugete ajal.

Alljärgnevalt on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati enam kui 0,05%-l 6417-st II...IV faasi kliinilistes uuringutes osalenud patsiendist.

Väga sage (≥1/10); sage (≥1/100, <1/10); aeg-ajalt (≥1/1000, <1/100); harv (≥1/10000, <1/1000); väga harv (<1/10000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<u>Infektsioonid ja infestatsioonid</u>
Harv: farüngiit.

<u>Vere ja lümfisüsteemi häired</u>
Harv: aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, veritsusaja pikenemine.
Väga harv: ekhümoos. MSPVA-d võivad põhjustada raskeid hematoloogilisi häireid, nt neutropeenia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia ja hemolüütiline aneemia (klassi efekt).

<u>Immuunsüsteemi häired</u>
Harv: ülitundlikkus, anafülaktoidne reaktsioon ja anafülaksia.

<u>Ainevahetus- ja toitumishäired</u>
Harv: anoreksia, kehakaalu muutus.

<u>Psühhiaatrilised häired</u>
Aeg-ajalt: unetus, depressioon.
Harv: segasus, närvilisus, agiteeritus.

Närvisüsteemi häired
Sage: kerge ja mööduv peavalu, pearinglus.
Harv: unisus, paresteesiad, maitsetundlikkuse muutus, treemor, migreen.
Väga harv: aseptiline meningiit SLE ja segatüüpi sidekoehaigusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Silma kahjustused
Aeg-ajalt: konjunktiviit.
Harv: nägemishäired.

Kõrva ja labürindi kahjustused
Aeg-ajalt: vertiigo, tinnitus.

Südame häired
Aeg-ajalt: südamepekslemine, tahhükardia, turse, südamepuudulikku**s.**

Vaskulaarsed häired
Aeg-ajalt: punetus, turse.
Harv: hüpotensioon, kuumahood, verejooks, hematoom.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired
Aeg-ajalt: riniit.
Harvad: düspnoe, köha, bronhospasm.

Seedetrakti häired
Sage: iiveldus, kõhuvalu, düspepsia, kõhulahtisus, oksendamine.
Aeg-ajalt: kõhukinnisus, kõhupuhitus, röhitised, suukuivus, gastriit, maohaavand, valu ülakõhus, kaksteistsõrmiksoole haavand, suuhaavand.
Harv: meleena, veriokse, stomatiit, ösofagiit, gastroösofageaalne refluks, düsfaagia, aftoosne stomatiit, glossiit, peptilise haavandi perforatsioon, seedetrakti verejooks.

Maksa ja sapiteede häired
Aeg-ajalt: maksa funktsionaalsete testide, SGPT (ALT) või SGOT (AST) aktiivsuse suurenemine veres.
Väga harv: maksatoksilisus, mille tulemusel võivad tekkida nt maksapuudulikkus, hepatiit, ikterus ja kolestaas.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused
Aeg-ajalt: lööve, nahasügelus, suurenenud higistamine, erütematoosne lööve, nõgeslööve ja angioödeem, alopeetsia.
Harv: dermatiit ja ekseem, purpur.
Väga harv: turse ja bulloossed reaktsioonid, Stevens-Johnson'i sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs.

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused
Aeg-ajalt: artralgia.
Harv: luuvalu, lihasspasmid, müalgia.

Neerude ja kuseteede häired
Harv: nüktuuria, urineerimishäired, vereseerumi jääklämmastiku ja kreatiniinisisalduse suurenemine.
Väga harv: lornoksikaam võib soodustada ägeda neerupuudulikkuse teket patsientidel, kellel on anamneesis neerukahjustus, või kes kasutavad prostaglandiine säilitamaks renaalset verevoolu (vt lõik 4.4). Nefrotoksilisuse eri vorme, sealhulgas nefriit ja nefrootiline sündroom, on sageli peetud ka MSPVA-de kui ravimite klassi üldiseks toimeks.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Aeg-ajalt: halb enesetunne, näoturse.
Harv: asteenia.

4.9 Üleannustamine

Käesoleval ajal puuduvad andmed üleannustamise kohta, mis lubaksid kindlalt defineerida üleannustamise korral tekkivaid sümptomeid või soovitada spetsiifilisi üleannustamise ravimeetmeid. Siiski on lornoksikaami üleannustamise järgselt võimalik järgmiste nähtude teke: iiveldus, oksendamine, kesknärvisüsteemi talitluse häired (pearinglus, nägemishäired). Raske üleannustamise korral võib tekkida ataksia, mis areneb edasi kooma ja krampideni, maksa- ja neerude kahjustus ning verehüübimise häired.

Üleannustamise korral või selle kahtlusel tuleb lornoksikaami kasutamine koheselt katkestada. Kuna lornoksikaami poolväärtusaeg on lühike, siis eritub ravim kiiresti. Lornoksikaam ei ole dialüüsitav. Spetsiifilist antidooti lornoksikaamile ei ole teada. Üleannustamise raviks rakendatakse tavalisi esmaabivõtteid, vajadusel tehakse maoloputus. Üksnes vahetult pärast lornoksikaami sissevõtmist manustatud aktiivsüsi võib vähendada preparaadi imendumist. Seedetraktihäireid võib ravida mõne prostaglandiini analoogi või ranitidiiniga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained, oksikaamid
ATC-kood: M01AC05

Lornoksikaam on oksikaamide gruppi kuuluv valuvaigistava toimega mittesteroidne põletikuvastane ravim. Lornoksikaami toime põhineb peamiselt prostaglandiinide sünteesi pärssimisel (ensüüm tsüklooksügenaasi inhibeerimisel), mis viib perifeersete notsitseptorite desensitiseerumisele ja seeläbi põletiku vähenemisele. Ühe võimaliku toimemehhanismina on välja pakutud ka tsentraalne toime notsitseptsioonile, mis näib olevat sõltumatu põletikuvastasest toimest.

Lornoksikaamil ei ole toimet elutähtsatele funktsioonidele (nt kehatemperatuur, hingamissagedus, südame löögisagedus, vererõhk, EKG, spiromeetria).

Lornoksikaami analgeetilist toimet on edukalt tõestatud mitmes ravimi väljatöötamise käigus läbi viidud kliinilises uuringus.

Tingituna lokaalsest seedetrakti ärritavast toimest ja süsteemsest ultserogeensest toimest, mis on seotud prostaglandiinide sünteesi inhibeerimisega, põhjustab lornoksikaam sarnaselt teistele MSPVA-dele sageli seedetraktiga seotud kõrvaltoimeid.

Kliinilises uuringus, mis viidi läbi lõualuus peetunud kolmanda tagapurihamba kirurgilise eemaldamisega patsientidel, saabus Xefo Rapid õhukese polümeerikattega tablettide kasutamisel valuvaigistav toime kiiremini kui Xefo õhukese polümeerikattega tablettide korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

<u>Imendumine</u>
Lornoksikaam imendub seedetraktist kiiresti ja peaaegu täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 30 minutit pärast manustamist. Xefo Rapid õhukese polümeerikattega tablettide kasutamisel saavutatud maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) on kõrgem kui Xefo õhukese polümeerikattega tablettide manustamise korral täheldatud maksimaalne

plasmakontsentratsioon ning võrreldav Xefo parenteraalse ravimvormi manustamisel saavutatava maksimaalse plasmakontsentratsiooniga. Xefo Rapid õhukese polümeerikattega tablettide absoluutne biosaadavus on 90...100%, mis on sarnane Xefo õhukese polümeerikattega tablettide biosaadavusele. Märkimisväärset esmast maksapassaaži ei ole täheldatud. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on 3...4 tundi.

Andmed Xefo Rapid õhukese polümeerikattega tablettide manustamise kohta koos toiduga puuduvad, ent tuginedes vastavatele andmetele Xefo õhukese polümeerikattega tablettide kohta võib eeldada, et manustamisel koos toiduga maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) väheneb, maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg (T_{max}) pikeneb ning imendumine (arvutatud AUC põhjal) väheneb.

Jaotumine
Vereplasmas on lornoksikaam osalt muutumatul kujul, osalt hüdroksüülitud metaboliidina. Lornoksikaami seonduvus vereplasma valkudega on 99% ning see ei sõltu ravimi kontsentratsioonist vereplasmas.

Biotransformatsioon
Lornoksikaam metaboliseerub olulisel määral maksas, peamiselt hüdroksüülimise teel inaktiivseks 5-hüdroksülornoksikaamiks. Lornoksikaami biotransformatsioon toimub peamiselt CYP2C9 vahendusel. Tingituna geneetilisest polümorfismist võivad antud ensüümi osas eksisteerida kiired ja aeglased metaboliseerijad, aeglastel metaboliseerijatel võib lornoksikaami plasmakontsentratsioon olla märgatavalt kõrgem. Hüdroksüülitud metaboliidil puudub farmakoloogiline toime. Lornoksikaam metaboliseerub täielikult, ligikaudu 2/3 elimineeritakse inaktiivse ühendina maksa ja 1/3 neerude kaudu.

Loomkatsetes ei indutseerinud lornoksikaam maksaensüüme. Kliiniliste uuringute andmete põhjal võib väita, et lornoksikaami soovitatavate annuste manustamisel ei teki ravimi akumulatsiooni ka pärast korduvat annustamist. Nimetatud andmeid kinnitavad ka aastase kestusega ravimiohutuse uuringu tulemused.

Eliminatsioon
Lornoksikaami keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on 3...4 tundi. Ligikaudu 50% suukaudselt manustatud lornoksikaamist eritatakse väljaheitega ja 42% neerude kaudu, peamiselt 5-hüdroksülornoksikaamina. 5-hüdroksülornoksikaami eliminatsiooni poolväärtusaeg on pärast ühekordset või kaks korda ööpäevas parenteraalset manustamist ligikaudu 9 tundi.

Eakatel patsientidel on lornoksikaami kliirens 30…40% võrra vähenenud. Muus osas ei täheldatud eakatel patsientidel lornoksikaami farmakokineetilises profiilis olulisi erinevusi.

Neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel ei ole samuti olulisi farmakokineetilisi muutusi täheldatud, välja arvatud ravimi akumulatsioon pärast 7-päevast manustamist kroonilise maksahaigusega patsientidele annuses 12…16 mg ööpäevas..

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Erinevatel liikidel läbi viidud ühekordse manustamise ja korduvtoksilisuse uuringutes põhjustas lornoksikaam neerukahjustusi ja seedetrakti haavandeid.

Loomuuringutes on prostaglandiinide sünteesi inhibiitori manustamisel täheldatud suurenenud implanteerumise eelset ja -järgset resorptsiooni ning embrüo-loote suremust. Lisaks sellele on

katseloomadel, kellele organogeneesi perioodil on manustatud prostaglandiinide sünteesi inhibiitorit, täheldatud veel erinevaid väärarenguid, sealhulgas südame-veresoonkonna väärarenguid.

Rottidel põhjustas lornoksikaam viljakuse vähenemist (toime ovulatsioonile ja implanteerumisele) ja mõjutas raseduse ja sünnituse kulgu. Küülikutel ja rottidel kutsus lornoksikaami manustamine tsüklooksügenaasi inhibeerimise tõttu esile arterioosjuha enneaegse sulgumise.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum:
mikrokristalne tselluloos
naatriumvesinikkarbonaat
kaltsiumvesinikfosfaat (veevaba)
väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos
hüdroksüpropüültselluloos
kaltsiumstearaat

Õhuke polümeerikate:
titaandioksiid (E171)
talk
propüleenglükool
hüpromelloos.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30ºC.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA-Alu-PVC/Alu blister.

Pakendi suurused: 6, 10, 20, 30, 50, 100 ja 250 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma AS
Jaama 55B

63308 Põlva
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

422403

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

03.10.2003/31.10.2008/28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2013