

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xefo, 8 mg süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal süstelahuse pulbri ja lahustiga sisaldab 8 mg lornoksikaami.

INN. *Lornoxicamum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber: kollane, tahke aine kollases klaasviaalis.

Lahusti: selge, värvitu vedelik läbipaistvas klaasampullis, praktiliselt osakestevaba.

Manustamiskõlbliku lahuse osmolaarsus on ligikaudu 328 mosmol/kg ja pH ligikaudu 8,7.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nõrga kuni mõõduka tugevusega ägeda valu lühiajaline sümptomaatiline ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Antud ravimvormi tuleks kasutada vaid juhul, kui on vajalik kiire toime saabumine valu leevendamiseks või kui suukaudne manustamine ei ole võimalik. Üldiselt peaks ravi hõlmama vaid ühte süsti, mida kasutatakse ravi alustamiseks.

Kasutatav annus peab põhinema patsiendi individuaalsel reageerimisel ravile. Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks vajalik (vt lõik 4.4).

Valu

Soovitatav annus: 8 mg intravenoosse (i.v.) või intramuskulaarse (i.m.) süstina. Ööpäevane annus ei tohi ületada 16 mg. Mõned patsiendid võivad esimese 24 tunni jooksul vajada veel ühe täiendava 8 mg-se annuse manustamist.

Patsientide eripopulatsioonid

Lapsed

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

Eakad

Normaalse maksa- või neerufunktsiooniga eakatel patsientidel (> 65-aastased) ei ole vaja kasutatavat annust kohandada, kuid lornoksikaami tuleb kasutada ettevaatusega, sest selles vanusegrupis on seedetrakti kõrvaltoimed halvemini talutavad (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb kaaluda annuse vähendamist (vt lõik 4.4). Lornoksikaam on vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb kaaluda annuse vähendamist (vt lõik 4.4). Lornoksikaam on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Ravim on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Xefo süstelahust manustatakse kas i.v. või i.m. süstina. I.v. manustamise korral tuleb ravimit süstida vähemalt 15 sekundi vältel ja i.m. manustamise korral vähemalt 5 sekundi vältel.

Pärast süstelahuse pulbri lahustamist tuleb nõel vahetada. I.m. manustamise korral on vajalik valida piisavalt pikk nõel, et süstida ravim sügavale lihasesse.

Täiendav informatsioon ravimi käsitlemise kohta enne manustamist on toodud lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Trombotsütopeenia.
- Ülitundlikkus (astma, riniidi, angioödeemi või urtikaaria sümptomitena) teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d), sealhulgas atsetüülsalitsüülhappe suhtes.
- Raske südamepuudulikkus.
- Seedetrakti verejooks, tserebrovaskulaarne verejooks või muud veritsushäired.
- Anamneesis seedetrakti verejooks või perforatsioon seoses varasema MSPVA-raviga.
- Äge või varasem korduv peptiline haavand/verejooks (2 või enam tõestatud haavandi või verejooksu episoodi).
- Raske maksakahjustus.
- Raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus > 700 mikromooli/l).
- Raseduse kolmas trimester (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Lornoksikaami võib manustada ainult pärast hoolikat kasu-riski suhte hindamist patsientidele, kellel on:

- neerukahjustus: kerge (seerumi kreatiniinisaldus 150...300 mikromooli/l) kuni mõõduka (seerumi kreatiniinisaldus 300...700 mikromooli/l) neerukahjustusega patsientidel tuleb lornoksikaami kasutada ettevaatusega, sest neerude prostaglandiinid vastutavad neerude verevoolu säilitamise eest (vt lõik 4.2). Kui ravi ajal lornoksikaamiga neerufunktsioon halveneb, tuleb ravi katkestada.

Neerufunktsiooni tuleb jälgida patsientidel:

- kellel plaanitakse ulatuslikku operatsiooni,
- kellel on südamepuudulikkus,
- kes saavad samaaegset ravi diureetikumide või ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad või arvatakse põhjustavat neerukahjustust (vt lõik 4.5).

- vere hüübimishäired: soovitatav on hoolikas kliiniline ja laboratoorne (nt APTT) jälgimine.
- maksakahjustus (nt maksatsirroos): maksakahjustusega patsientidel on soovitatav kliiniline ja laboratoorne jälgimine, sest lornoksikaami annuste 12...16 mg ööpäevas juures võib tekkida ravimi kumuleerumine (AUC suurenemine) (vt lõik 5.2). Muus osas ei täheldatud maksakahjustusega patsientidel farmakokineetiliste näitajate osas muid erinevusi võrreldes tervete vabatahtlikega.
- üle 65-aastastel eakatel patsientidel on soovitatav neeru- ja maksafunktsiooni jälgimine. Ettevaatlik tuleb olla eakate patsientide postoperatiivses ravis.

Samaaegne kasutamine MSPVA-dega

Lornoksikaami samaaegset kasutamist MSPVA-dega (sealhulgas selektiivsed tsüklooksügenaas-2 inhibiitorid) tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Kõrvaltoimete vähendamine

Kõrvaltoimeid saab vähendada, kasutades minimaalset efektiivset annust võimalikult lühikese aja jooksul, mis sümptomite kontrollimiseks on vajalik (vt lõik 4.2, ja allpool seedetrakti ja kardiovaskulaarseid riske).

Seedetrakti verejooks, haavandumine ja perforatsioon

Seedetrakti verejooks, haavandumine ja perforatsioon: kõikide MSPVA-dega seoses on teatatud potentsiaalselt surmaga lõppevast seedetrakti verejooksust, haavandumisest või perforatsioonist, mis on avaldunud mis tahes ajal ravi jooksul, koos hoiatavate sümptomite või varasemate raskete seedetrakti tüsistustega või ilma.

Seedetrakti verejooksu, haavandumise või perforatsiooni tekkerisk on suurem MSPVA-de suurte annuste kasutamisel, varasema haavandianamneesiga patsientidel, eriti juhul, kui sellega on kaasnenu verejooks või perforatsioon (vt lõik 4.3) ning eakatel. Nimetatud patsientidel tuleb ravi alustada väikseima olemasoleva annusega (vt lõik 4.2). Nendel patsientidel tuleb kaaluda kombineeritud ravi gastroprotektiivsete ainetega (näiteks misoprostool või prootonpumba inhibiitorid), ja samuti patsientidel, kes vajavad samaaegset ravi väikeses annuses atsetüülsalitsüülhappe või teiste ravimitega, mis võivad suurendada gastrointestinaalsete komplikatsioonide tekkeriski (vt allpool ja lõik 4.5). Regulaarsete ajavahemike tagant on soovitatav kliiniline jälgimine.

Eelkõige ravi algperioodis tuleb juhendada patsiente, kellel on anamneesis seedetrakti haigus, eeskätt eakad, teavitama oma arsti mis tahes ebataolisest seedetraktiga seotud sümptomist (eriti seedetrakti verejooks).

Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad suurendada haavandi või verejooksu tekkeriski, nagu näiteks suukaudsed 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 patsientidel, kellel on anamneesis seedetrakti haigus (nt haavandiline koliit, Crohn'i tõbi), kuna need seisundid võivad ägeneda (vt lõik 4.8).

Eakad

Eakatel on MSPVA-de kasutamisel kõrgenenud risk kõrvaltoimete tekkeks, eelkõige seedetrakti verejooksuks ja perforatsiooniks, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.2).

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

Patsientide puhul, kellel on anamneesis või on praegu hüpertensioon ja/või kerge kuni mõõdukas südame paispuudulikkus, on nõutav hoolikas jälgimine ja nõustamine, sest MSPVA-de kasutamisega seoses on teatatud vedeliku retentsioonist ja tursetest.

Kliinilised uuringud ja epidemioloogilised andmed lubavad oletada, et mõnede MSPVA-de kasutamine, eriti suurtes annustes ja pikaajaliselt, võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt

müokardiinfarkt ja insult) kõrgenenud riskiga. Puuduvad piisavad andmed, et seda riski lornoksikaami puhul välistada.

Ravile allumatu hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel tohib lornoksikaami kasutada ainult pärast põhjalikku kaalutlust. Sarnane kaalutlus on vajalik ka enne pikaajalise ravi alustamist patsientidel, kellel on kardiovaskulaarsete haiguste riskifaktorid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine).

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

Naha kahjustused

Väga harva on MSPVA-de kasutamisel täheldatud tõsiseid, vahel ka surmaga lõppenud nahareaktsioone, sh eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekroolüüs (vt lõik 4.8). Selliste reaktsioonide tekkerisk on suurem ravi algperioodis, tekkides enamikul juhtudel esimese ravikuu jooksul. Nahalööbe, limaskestade kahjustuste või muude ülitundlikkuse nähtude tekkimisel tuleb ravi lornoksikaamiga koheselt katkestada.

Respiratoorsed häired

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

Süsteemne erütematoosne luupus ja segatüüpi sidekoehaigus

Süsteemse erütematoosse luupuse (SLE) ja segatüüpi sidekoehaigusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik, kuna võib esineda suurenenud risk aseptilise meningiidi tekkeks.

Nefrotoksilisus

MSPVA-de ja takroliimuse samaaegne kasutamine võib prostaglandiinide sünteesi pärssimise tõttu neerudes suurendada nefrotoksilisuse riski. Nimetatud ravimite kombinatsiooni saavatel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.5).

Laboratoorsete näitajate muutused

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

Fertiilsus

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 (vt lõik 4.6).

Tuulerõuged

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 samaaegne kasutamine koos:

- tsimetidiiniga: suureneb lornoksikaami plasmakontsentratsioon, mis võib suurendada lornoksikaami kõrvaltoimete riski (koostoimeid ei ole täheldatud lornoksikaami ja ranitidiini ega lornoksikaami ja antatsiididega).

- antikoagulantidega: MSPVA-d võivad tugevdada antikoagulantide, nagu varfariin, toimeid (vt lõik 4.4). Vajalik on hoolikas INR-i jälgimine.
- fenprokumooniga: fenprokumooni ravi vähenenud toime.
- hepariiniga: MSPVA-d suurendavad verejooksu ning spinaalse- või epiduraalse hematoomi tekkeriski, kui neid manustatakse koos hepariiniga spinaal- või epiduraalanesteesia korral (vt lõik 4.4).
- AKE inhibiitoritega: AKE inhibiitorite antihüpertensiivne toime võib väheneda.
- diureetikumidega: lingu-, tiasiid- ja kaaliumi säästvate diureetikumide diureetiline ja antihüpertensiivne toime väheneb (suurenenud hüperkaleemia ja nefrotoksilisuse tekkerisk).
- beetablokaatoritega: väheneb nende antihüpertensiivne toime.
- angiotensiin II retseptori blokaatoritega: väheneb nende antihüpertensiivne toime.
- digoksiiniga: väheneb digoksiini renaalne kliirens, mis suurendab digoksiini toksilisuse riski.
- kortikosteroididega: suureneb seedetrakti haavandumise või verejooksu tekkerisk (vt lõik 4.4).
- kinoloonantibiootikumidega (nt levofloksatsiin, ofloksatsiin): suureneb krampide tekkerisk.
- trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega (nt klopidogreel): suureneb verejooksu risk (vt lõik 4.4).
- teiste MSPVA-dega: suureneb seedetrakti verejooksu või haavandite tekkerisk.
- metotreksaadiga: suureneb metotreksaadi sisaldus seerumis, mille tagajärjeks võib olla toksilise toime tugevnemine. Samaaegsel kasutamisel tuleb patsienti hoolikalt jälgida.
- selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSRI-d): suureneb verejooksu risk (vt lõik 4.4).
- liitiumiga: MSPVA-d vähendavad liitiumi renaalset kliirensit, mistõttu võib liitiumi kontsentratsioon seerumis tõusta üle toksilise piiri. Seetõttu tuleb jälgida seerumi liitiumisisaldust, eriti ravi alguses, annuse muutmisel või ravi lõpetamisel.
- tsüklosporiiniga: suureneb tsüklosporiini sisaldus seerumis. Tsüklosporiini nefrotoksiline toime võib tugevneda prostaglandiinide sünteesi pärssimise tõttu. Kombineeritud ravi korral tuleb jälgida neerufunktsiooni.
- sulfonüüluureatega (nt glibenklamiid): suurenenud risk hüpoglükeemia tekkeks.
- CYP2C9 isoensüümide teadaolevate indutseerijate ja inhibiitoritega: lornoksikaam (nagu ka teised tsütokroom P450 2C9 [CYP2C9] isoensüümi sõltuvad MSPVA-d) omab koostoimeid CYP2C9 isoensüümi teadaolevate indutseerijate ja inhibiitoritega (vt lõik 5.2 Biotransformatsioon).
- takroliimusega: suureneb nefrotoksilise toime risk prostaglandiinide sünteesi pärssimise tõttu neerudes. Kombineeritud ravi korral tuleb jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).
- pemetrekseidiga: MSPVA-d võivad vähendada pemetrekseidi renaalset kliirensit, mille tulemusel suureneb neerude ja seedetrakti toksilisus ning müelosupressioon.

4.6 Fertiliisus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Lornoksikaam on vastunäidustatud raseduse kolmandas trimestris (vt lõik 4.3) ja seda ei tohi kasutada raseduse esimeses ja teises trimestris ning sünnituse ajal, sest puuduvad kliinilised andmed kasutamise kohta raseduse ajal.

Lornoksikaami kasutamise kohta rasedatel puuduvad piisavad andmed. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Prostaglandiinide sünteesi inhibeering võib avaldada negatiivset mõju raseduse kulule ja/või embrüo/loote arengule. Epidemioloogiliste uuringute andmed näitavad suurenenud riski raseduse katkemiseks ja südame väärarengute tekkeks pärast prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite kasutamist raseduse varajases järgus. Arvatakse, et see risk suureneb koos annuse suurenemise ja kasutamise kestvuse pikenedamisega. Loomkatsetes on prostaglandiinide sünteesi inhibiitori manustamisel täheldatud implanteerumise eelset ja -järgset resorptsiooni ning embrüo-loote suremust. Raseduse esimeses ja teises trimestris tohib prostaglandiinide sünteesi inhibiitoreid kasutada ainult hädavajadusel.

Prostaglandiinide sünteesi inhibiitorite manustamine raseduse kolmandas trimestris võib lootel põhjustada kardiopulmonaalset toksilisust (arterioosjuha enneaegne sulgumine ja pulmonaalhüpertensioon) ning 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 kestust pikendada. Seetõttu on lornoksikaami kasutamine raseduse kolmandas trimestris vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Puuduvad andmed lornoksikaami eritumise kohta inimese rinnapiima. Imetavatel rottidel eritus lornoksikaam piima üsna suures kontsentratsioonis. Lornoksikaami ei tohi rinnaga toitvatel naistel kasutada.

Fertiilsus

Lornoksikaami, nagu kõigi teiste ravimite, mis teadaolevalt inhibeerivad tsüklooksügenaasi/prostaglandiinide sünteesi, kasutamine võib vähendada viljakust ja ei ole soovitatav rasestuda soovivatel naistel. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või kes on viljakuse uuringutel, tuleb kaaluda lornoksikaami kasutamise lõpetamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

MSPVA-de kõige sagedasemad kõrvaltoimed on seotud seedetraktiga. Võivad tekkida peptilised haavandid, seedetrakti perforatsioon või verejooks, mis mõnikord võivad lõppeda surmaga, eelkõige eakatel (vt lõik 4.4). MSPVA-de kasutamise järel on teatatud 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. Neid sümptomeid on teadaolevates uuringutes esinenud üldiselt vähem kui 10%-l 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 pikaajalisel kasutamisel) võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt või insult) kõrgenenud riskiga (vt lõik 4.4).

Erandlikult on esinenud tõsiseid naha ja pehmete kudede infektsioone tuulerõugete ajal.

Alljärgnevalt on tabelis 1 toodud kõrvaltoimed, mida täheldati enam kui 0,05%-l 6417-st II, III ja IV faasi kliinilistes uuringutes osalenud patsiendist.

Kõrvaltoimed on esitatud järgmise esinemissageduse klassifikatsiooni kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1: Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime(d)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Harv	Farüngiit
Vere ja lümfisüsteemi häired	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)
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkus, sh anafülaktilised reaktsioonid ja anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Anoreksia, kehakaalu muutused
Psühhiaatrilised häired	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, südamepuudulikkus (vt lõik 4.4)
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Nahaõhetus, turse
	Harv	Hüpotensioon, kuumahood, verejooks, hematoom
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Riniit
	Harv	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
	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, angioödeem, alopeetsia
	Harv	Dermatiit, ekseem, purpur
	Väga harv	Turse ja bulloossed reaktsioonid, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Artralgia
	Harv	Luuvalu, lihasspasmid, müalgia
Neerude ja kuseteede	Harv	Nüktuuria, urineerimishäired, vereseerumi

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime(d)
häired		jääklämmastiku ja kreatiniinisalduse suurenemine
	Väga harv	Lornoksikaam võib soodustada ägeda neerupuudulikkuse teket patsientidel, kellel on anamneesis neerukahjustus, kes kasutavad prostaglandiini säilitamiseks renaalset verevoolu (vt lõik 4.4). Nefrotoksilisuse eri vorme, sh nefriit ja nefrootiline sündroom, on sageli peetud ka MSPVA-de kui ravimklassi üldiseks toimeks
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Halb enesetunne, näoturse
	Harv	Asteenia

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Käesoleval ajal puuduvad andmed üleannustamise kohta, mis lubaksid kindlalt defineerida üleannustamise korral tekkivaid sümptomeid või soovitada spetsiifilisi üleannustamise ravimeetmeid. Siiski arvatakse, et lornoksikaami üleannustamisel võivad ilmneda järgmised sümptomid: iiveldus, oksendamine, kesknärvisüsteemi talitluse häired (pearinglus, nägemishäired). Esineda võivad ka sellised rasked sümptomid, nagu nt ataksia (mis areneb edasi kooma ja krampideni), maksa- ja neerukahjustus ning võimalikud vere hüübimishäired.

Üleannustamise korral või selle kahtlusel tuleb ravimi kasutamine koheselt katkestada. Kuna lornoksikaami poolväärtusaeg on lühike, siis eritub ravim kiiresti. Lornoksikaam ei ole dialüüsiv. Spetsiifilist antidooti ei ole teada. Seedetrakti häireid võib näiteks ravida mõne prostaglandiini analoogi või ranitidiiniga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Lornoksikaam on oksikaamide gruppi kuuluv valuvaigistava toimega mittesteroidne põletikuvastane aine. Lornoksikaami toime põhineb peamiselt prostaglandiinide sünteesi pärssimisel (ensüüm tsüklooksügenaasi inhibeerimine), 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.

Farmakodünaamilised toimed

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Xefo süstelahus on mõeldud i.v. kui ka i.m. manustamiseks. Pärast i.m. manustamist saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 0,4 tunniga. Absoluutne biosaadavus (arvutatuna AUC põhjal) on i.m. manustamise korral 97%.

Jaotumine

Lornoksikaami leidub plasmas muutumatul kujul ja selle hüdroksüülitud metaboliidina. Lornoksikaami seondumus vereplasma valkudega on 99% ning see ei sõltu ravimi kontsentratsioonist vereplasmas. Pärast korduvat annustamist on see leitav ka sünoviaalvedelikus.

Biotransformatsioon

Lornoksikaam metaboliseerub olulisel määral maksas, peamiselt hüdroksüülimise teel inaktiivseks 5-hüdroksülornoksikaamiks. Lornoksikaami biotransformatsioon toimub 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 üheaastase kestusega ravimiohutuse uuringu tulemused.

Eritumine

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. Puuduvad tõendid selle kohta, et eliminatsiooni kiirus muutub korduva annuse manustamisel.

Üle 65-aastastel 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 olulisi lornoksikaami 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 on lornoksikaam põhjustanud neerutoksilisust ja seedetrakti haavandeid.

Rottidel põhjustas lornoksikaam viljakuse vähenemist (toime ovulatsioonile ja implanteerumisele) ning mõjutas tiinuse ja poegimise kulgu. Kүүлikutel ja rottidel põhjustas lornoksikaam arterioosjuha enneaegse sulgumise tsüklooksügenaasi inhibeerimise tõttu.

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 erinevaid väärenguid, sealhulgas südame-veresoonkonna väärenguid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

mannitool
trometamool
dinaatriumedetaat

Lahusti:

süstevesi

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus: Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 21 °C (± 2 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida viaal väliskarbis.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitamistingimused on toodud lõigus 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks komplekt sisaldab:

Süstelahuse pulber, 8 mg: läbipaistmatu (I-tüüpi) klaasviaal (4R/8R), suletud kummikorgi ja alumiiniumist kaanega.

Süstevesi, 2 ml: läbipaistev klaasampull.

Pakendi suurused: 1, 5, 6 või 10 komplekti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstelahus valmistatakse viaali sisu lahustamise teel kaasasoleva süsteveega vahetult enne manustamist. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on kollane, selge lahus.

Silmaga nähtavate rikkemistunnuste korral tuleb lahus hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Xefo 4 mg/ml süstelahust võib lahjendada 0,9%-lise NaCl lahusega, 5%-lise dekstroosilahusega (glükoosilahus) ja Ringeri lahusega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma AS
Jaama 55B
63308 Põlva
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

211198

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.09.98
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2020