

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xefo Rapid, 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 8 mg lornoksikaami.

INN. *Lornoxicamum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Valge kuni kollakasvalge värvusega ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nõrga kuni mõõduka tugevusega ägeda valu lühiajaline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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.

Täiendav informatsioon patsientide eripopulatsioonide kohta

Lapsed ja noorukid

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

Eakad

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

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel on soovitatav vähendada Xefo Rapid-i manustamise sagedust ühele korrale ööpäevas.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega 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 on vajalik (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Trombotsütopeenia.
- Ülitundlikkus (mis väljendub astma, riniidi, angioödeemi või urtikaaria sümptomitena) teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d), 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 retsidiiveruv peptiline haavand/verejooks (2 või enam tõestatud haavandi või verejooksu episoodi).
- Raske maksakahjustus.
- Raske neerukahjustus (seerumi kreatiniinisaldus üle 700 mikromooli/l).
- Raseduse kolmas trimester (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Järgmistel juhtudel võib lornoksikaami manustada ainult pärast oodatava kasu ja võimaliku riski vahekorra hoolikat kaalumist:

- 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. 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.
- Maksakahjustus (nt maksatsirroos): maksakahjustusega 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 muid 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 maksaensüümide 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, mis sümptomite kontrollimiseks on vajalik (vt lõik 4.2 ning 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. Nimetatud patsientidel tuleb ravi alustada väikseima olemasoleva lornoksikaami annusega. Samuti võib neil patsientidel kaaluda kombineeritud ravi näiteks misoprostooli või prootonpumba inhibiitoritega, nagu ka patsientidel, kes kasutavad samaaegselt väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet või muid ravimeid, mis võivad suurendada gastriintestinaalsete komplikatsioonide tekkeriski (vt allpool ja lõik 4.5). Regulaarsete ajavahemike tagant on soovitatav kliiniline jälgimine.

Patsiendid, kellel on ravi ajal täheldatud seedetrakti kahjustust, (eriti juhul, kui on tegemist eakatega), peavad eelkõige ravi algperioodis teavitama oma arsti mistahes ebataavalisest seedetraktiga seotud sümptomist (eriti seedetrakti verejooksust).

Ettevaatlik tuleb olla patsientide puhul, kes saavad samaaegselt ravimeid, mis võivad suurendada haavandi või seedetrakti verejooksu tekkeriski, näiteks suukaudsed kortikosteroidid, antikoagulandid (nt varfariin), selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid või trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, nagu 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, Crohni tõbi), sest ravi võib haigusprotsessi ägestada (vt lõik 4.8).

Eakatel 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 pikaajaliselt) võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt ja insult) vähese kõrge riskiga. Puuduvad piisavad andmed, et seda riski 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 pikaajalist 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, näiteks ekfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.8). Raskete nahareaktsioonide tekkerisk on suurem ravi algperioodis, enamikul juhtudest on need tekkinud esimese ravikuu jooksul. Nahalööbe, 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 enamiku MSPVA-de korral, on ka lornoksikaami kasutamisel aeg-ajalt täheldatud seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist ning seerumi bilirubiinisalduse 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 kõigi tsüklooksügenaasi/prostaglandiinide sünteesi inhibeerivate ravimitega võib lornoksikaam kahjustada viljakust, mistõttu seda ei ole soovitatav kasutada naistel, kes soovivad rasestuda. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või kellel uuritakse viljatuse põhjuseid, tuleb 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 suurendada 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;
- beetablokaatoritega võib väheneda beetablokaatorite 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 tekkerisk;
- trombotsüütide agregatsiooni inhibiitoritega võib suurendada seedetrakti verejooksu risk (vt lõik 4.4);
- teiste MSPVA-dega suureneb seedetrakti verejooksu risk;
- metotreksaadiga võib suurendada metotreksaadi sisaldus seerumis, 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 seerumis suurendada üle toksilise lävise,

- sest MSPVA-d vähendavad liitiumi renaalset kliirensit. Seetõttu tuleb jälgida seerumi liitiumisisaldust, eriti ravi alguses, annuse muutmisel või ravi lõpetamisel;
- tsüklosporiiniga võib suurenda tsüklosporiini sisaldus seerumis, 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 suurenda nende hüpopglükeemiline toime;
 - CYP2C9 isoensüümide teadaolevate indutseerijatega ja inhibiitoritega: lornoksikaam (nagu ka teised tsütokroom P450 2C9 [CYP2C9] isoensüüme sõltuvad MSPVA-d) omab koostoimeid CYP2C9 isoensüümi indutseerivate ja inhibeerivate ravimitega (vt lõik 5.2 Biotransformatsioon);
 - takroliimusega võib suurenda takroliimuse nefrotoksilise toime risk prostaglandiinide sünteesi pärssimise tõttu neerudes. Takroliimuse ja lornoksikaami samaaegsel kasutamisel tuleb patsiendi neerufunktsiooni hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4);
 - pemetrekseed: MSPVA-d võivad vähendada pemetrekseedi 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 Fertiilsus, 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. Loomuringutes on leitud toksiline toime viljakusele (vt. lõik 5.3).

Prostaglandiinide sünteesi inhibeerimine võib avaldada negatiivset mõju raseduse kulule/ 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 kestuse pikenedamisega. Loomkatsetes on prostaglandiinide sünteesi inhibiitori manustamisel täheldatud implanteerumiselset 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) 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

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 mõnedel juhtudel on lõppenud surmaga, eelkõige eakatel (vt lõik 4.4). Samuti on täheldatud iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, kõhupuhitust, kõhukinnisust, düspepsiat, kõhuvalu, meleenat, veriokset, haavandilist stomatiiti ning haavandilise koliidi ja Crohni 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 pikaajalisel kasutamisel) võib olla seotud arteriaalse tromboosi juhtude (nt müokardiinfarkt või insult) kõrgenenud riskiga (vt lõik 4.4).

Erandlikult on esinenud ka naha ja pehmete kudede raskeid 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 ($\geq 1/10$); 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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Harv: farüüngiit.

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 (klassiefekt).

Immuunsüsteemi häired

Harv: ülitundlikkus, anafülaktoidne reaktsioon ja anafülaksia.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Harv: anoreksia, kehakaalu muutus.

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.

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: punetus, 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 (ALAT) või SGOT (ASAT) 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 angioödem, alopeetsia.

Harv: dermatiit ja ekseem, purpur.

Väga harv: turse ja bulloossed reaktsioonid, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: artralgia.

Harv: luuvalu, lihasspasmid, müalgia.

Neerude ja kuseteede häired

Harv: nüktuuria, urineerimishäired, vereseerumi jääklämmastiku- ja kreatiniinisalduse suurenemine.

Väga harv: lornoksikaam võib soodustada ägeda neerupuudulikkuse teket patsientidel, kellel on anamneesis neerukahjustus, või 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 ravimite klassi üldiseks toimeks.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Aeg-ajalt: halb enesetunne, näoturse.

Harv: astenia.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest 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 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 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 inhibeerimisel), mis viib perifeersete nootsitseptorite desensitiseerumisele ja seeläbi põletiku vähenemisele. Ühe võimaliku toimemehhanismina on välja pakutud ka tsentraalne toime nootsitseptsioonile, 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 süsteemisest ultserogeensest toimest, mis on seotud prostaglandiinide sünteesi inhibeerimisega, põhjustab lornoksikaam sarnaselt teiste MSPVA-dega 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

Imendumine

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 biosaadavusega. Märkimisväärset esmast maksapassaaži ei ole täheldatud. Keskmise 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.

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.

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 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 implanteerumiselset ja -järgset resorptsiooni ning embrüo-loote suremust. Lisaks sellele on katseloomadel, kellele organogeneesi perioodil on manustatud prostaglandiinide sünteesi inhibiitorit, täheldatud veel erinevaid väärenguid, sealhulgas südame-veresoonkonna väärenguid.

Rottidel põhjustas lornoksikaam viljakuse vähenemist (toime ovulatsioonile ja implanteerumisele) ning 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

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumvesinikkarbonaat
Kaltsiumvesinikfosfaat (veevaba)
Väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos
Hüdroksüpropüülselluloos
Kaltsiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Titaandioksiid (E171)
Talk
Propüleenglükool
Hüpromelloos.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA-Alu-PVC/Alu blister.

Pakendi suurused: 6, 10, 20, 30, 50, 100 või 250 õhukese polümeerikattega tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. TEISESE MÜÜGILOA HOIDJA

First Pharma OÜ
Keemia 4
10616 Tallinn
Eesti
tel: +372 644 0098
e-post: info@firstpharma.ee

8. TEISESE MÜÜGILOA NUMBER

963818

9. TEISESE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

30.04.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2018