

LISA I

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIE,
TAOTLEJATE, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u>
Austria	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Artok	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Lornox	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Artok	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Taani	Xefo Rapid	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Lornoxicam “Nycomed”	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
Belgia	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brüssel, Belgia	Xefo	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brüssel, Belgia	Xefo	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brüssel, Belgia	Xefo Acute	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brüssel, Belgia	Xefo	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
Bulgaaria	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u>
Tšehhi Vabariik	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
Taani	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Taani	Lornoxicam “Nycomed”	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Taani	Xefo	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Taani	Lornoxicam “Nycomed”	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Taani	Xefo	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
Taani	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Taani	Xefo Rapid	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Taani	Lornoxicam “Nycomed”	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Taani	Xefo	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
Eesti	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Eesti	Xefo	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Eesti	Xefo	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed SEFA, Põlva, Jaama 55B, 63308 Eesti	Xefo Rapid	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed SEFA, Põlva, Jaama 55B, 63308 Eesti	Xefo	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
Saksamaa	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Taani	Lornoxicam “Nycomed”	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Saksamaa	Telos	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Taani	Lornoxicam “Nycomed”	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u>
	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Saksamaa	Telos	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
Kreeka	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Ateena, Kreeka	Xefo	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Ateena, Kreeka	Xefo	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Ateena, Kreeka	Xefo Rapid	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Ateena, Kreeka	Xefo	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
Ungari	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
Itaalia	Nycomed Itaalia S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Itaalia	Taigalor	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Itaalia S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Itaalia	Xefo	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Itaalia S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Itaalia	Taigalor	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
	Nycomed Itaalia S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Itaalia	Xefo	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
Läti	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Eesti	Xefo Rapid	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u>
Leedu	Nycomed Austria Gmbh, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed Austria Gmbh, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Eesti	Xefo Rapid	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Austria Gmbh, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
Luksemburg	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brüssel, Belgia	Xefo	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brüssel, Belgia	Xefo	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brüssel, Belgia	Xefo Acute	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brüssel, Belgia	Xefo	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
Portugal	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
Portugal	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel Rapid	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon Rapid	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u>
Rumeenia	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
Hispaania	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Hispaania	Acabel	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Hispaania	Bosporon	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Hispaania	Acabel	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Hispaania	Bosporon	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Hispaania	Acabel Rapid	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Hispaania	Bosporon Rapid	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Hispaania	Acabel	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
Rootsi	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Rootsi	Xefo	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Rootsi	Xefo	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Rootsi	Xefo Akut	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Rootsi	Xefo	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg
Ühendkuningriik	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, Ühendkuningriik	Xefo	4 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	4 mg

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Ravimi väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>	<u>Pakendi sisu</u>
	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, Ühendkuningriik	Xefo	8 mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne	8 mg
	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, Ühendkuningriik	Xefo	4 mg/ml	Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks	Intravenoosne Intramuskulaarne	8 mg

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

XEFO JA SARNASTE NIMETUSTE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Lornoksikaam (Xefo ja sarnased nimetused) on oksikaamide klassi kuuluv mittesteroidne põletikuvastane ravim (NSAID), mis on heaks kiidetud ja mida turustatakse mõõduka kuni tugeva valu ravimiseks. Lornoksikaam on saadaval õhukese polümeerikattega 4 mg ja 8 mg tablettidena, toimeainet kiiresti vabastavate õhukese polümeerikattega 8 mg tablettidena ning 4 mg/ml süstelahuse pulbri ja lahustina intramuskulaarseks ja intravenoosseks süstimiseks.

Eelnimetatud ravimi Xefo ja sarnaste nimetuste ravimiteave (ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi infoleht ja märgistus) ei ole kõigis ELi liikmesriikides nt näidustuste, annustamise, vastunäidustuste, kõrvaltoimete ja kasutamissoovitusi käsitlevate lõikude poolest ühesugune.

Kuna liikmesriigid on eelnimetatud ravimi müügilubade kohta vastu võtnud erinevaid otsuseid, saatis Nycomed Danmark ApS Euroopa Ravimiametile ametliku esildise vastavalt muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 30, et kõrvaldada erinevused eelnimetatud ravimi eri riikides heaks kiidetud ravimiteabes (ravimi omaduste kokkuvõtted, pakendi infolehed ja märgistus) ning ühtlustada seega vastav ravimiteave (ravimi omaduste kokkuvõtted, pakendi infolehed ja märgistus) ja kvaliteedidokumendid kogu Euroopa Liidus.

- **Kvaliteediküsimused**

Inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee kasutas lisaks kokkuleppe saavutamisele ravimi omaduste kokkuvõtte põhilise kvaliteeti käsitleva osa (kõlblikkusaeg, säilitamistingimused) suhtes ka võimalust kvaliteedidokumentide ühtlustamiseks mitmes vähem tähtsas küsimuses seoses ravimi toimeaine ning valmisravimi tootmise ja kontrolliga.

- **Efektiivsuse küsimused**

Näidustus – valu

Kliiniline arendusprogramm lornoksikaami valuvastase toime uurimiseks hõlmas 27 uuringut. Esitatud andmed efektiivsuse kohta valu suhtes keskenduvad 12 platseeboga kontrollitud valu-uuringu (milles kasutati osaliselt ka toimeainega võrdlusravimeid) metaanalüüsile [vt järgnevat tabelit].

Tabel 4 Metaanalüüsi kaasatud uuringud

Uuringu viitenr	Manustamisviis	Kasutatud parameetrid			Analüüs hõlmas		
		TOTPAR	SPID	IMP	1.	2.	3.
CT01	Suukaudne	X	X	X	X	X	X
CT02	Suukaudne	X	X	X		X	X
CT03	Suukaudne	X	X	X		X	X
CT14	Suukaudne	X	X	X	X	X	X
CT25-2	IM			X			X
CT32	Suukaudne	X		X		X	X
CT50	Suukaudne			X			X
CT51	Suukaudne			X			X
CT70	IV		X	X			X
CT78	Suukaudne	X	X	X	X	X	X
CT85	IM/suukaudne	X	X			X	X
CT87	IM	X	X	X			X

TOTPAR = valu leevenemine kokku; SPID = valu intensiivsuse erinevuste summa; IMP = üldmulje.

Lornoksikaami üldise valuvaigistava mõju hindamiseks viidi läbi kolmeosaline metaanalüüs. Nagu müügiloa hoidja on kirjeldanud, piirduti selles metaanalüüsis platseeboga kontrollitud uuringutega, kuna analüüsi eesmärk oli hinnata erinevust võrreldes platseeboga (tabel 4).

Üldine arutelu metaanalüüside kohta

1. metaanalüüs

Metaanalüüs hõlmas ainult 3 uuringut tarkusehamba väljatõmbamise kohta (CT01, CT14, CT78), mille puhul manustati suukaudselt lornoksikaami. Kaks uuringut tarkusehamba väljatõmbamise kohta jäeti 1. metaanalüüsist välja. Uuringu CT32 väljajätmise põhjus ei ole selge (see lülitati 2. metaanalüüsi; pärast väljatõmbamist kasutati ühekordseid annuseid). Uuring CTX 87 jäeti välja sellepärast, et intramuskulaarselt manustati ühekordseid annuseid 4–20 mg LNX.

Kuni 32 mg annustega uuringutest annusest sõltuvuse uurimiseks kasutati ainult ühes (CT78) 16 mg ja 32 mg annust, mis vähendab annusest sõltuvuse asjakohasust, nt annusest sõltuvus suukaudsetel annustel üle 8 mg LNX põhineb vaid ühel uuringul.

2 mg ja 4 mg mõju üldisele valu leevenemisele ja PPRA-le uuringus CT01 platseebost oluliselt ei erinenud. Valu tugevuse selge vähenemine võrreldes platseeboga saavutati ainult annusega ≥ 8 mg LNX suukaudselt (8 mg annus uuringus CT01). SPID parameetri suhtes erinevusi ei täheldatud.

2. metaanalüüs

Teine metaanalüüs hõlmas seitset uuringut (CT01, CT02, CT03, CT14, CT32, CT78 ja CT85) suukaudselt manustatud lornoksikaami kohta, milles osales kokku 1581 patsienti. Neljas uuringus seitsmest vaadeldi ravimi efektiivsust tarkusehamba väljatõmbamisega kaasneva valu puhul (ja kolm neist uuringutest olid juba 1. metaanalüüsis sisaldunud).

16 mg annust kasutati ainult kahes uuringus seitsmest ning 32 mg annust ainult ühes uuringus seitsmest. Annusest sõltuvuse uurimine kuni annuseni 16 mg tugineb kahele uuringule. Uuringus CT85 kasutati ainult ühekordset suukaudset annust 8 mg LNX.

Üldine valu leevenemine erines metaanalüüsis oluliselt platseebost suukaudse annuse 4 mg LNX ja suukaudsete annuste > 4 mg LNX puhul, kuid tuleb märkida, et kahes uuringus seitsmest (CT01, CT03) ei erinenud 4 mg LNX toime üldise valu leevenemisele oluliselt platseeborühmast. Uuringus CT02 ei erinenud üldine valu leevenemine ITT populatsiooni erinevates rühmades, kuid erines PP-populatsiooni platseeborühma ja aktiivravi rühma vahel.

Algandmete ja 2. metaanalüüsi olulisusetasemeid ei võrreldud ja see võrdlus ravivastuses puudub.

3. metaanalüüs:

Kolmas metaanalüüs 12 platseeboga kontrollitud topeltpimedas lornoksikaami efektiivsuse uuringu kohta, milles vaadeldi üldmuljet, hõlmas ühte uuringut, milles LNX manustati parenteraalselt (IM) (CT87), ja kahte uuringut mitme annuse intravenoosse manustamisega (CT25-2, CT70). Farmakokineetika erinevuste tõttu suukaudse manustamise ja intramuskulaarse või intravenoosse manustamise korral on andmete kokkukoondamine küsitav ega toeta suukaudset manustamist. Peale selle ei saa üldmulje kasutamisega teisese tulemusnäitajana kõigis 3. metaanalüüsi uuringutes veenvalt toetada müügiloa hoidja lähenemisviisi valu leevendamise üldise näidustuse tõendamiseks. Seega ei aita 3. metaanalüüs sisuliselt kaasa müügiloa hoidja taotluse toetamiseks lornoksikaami piiramatuks kasutamiseks valu ravimiseks.

Suukaudselt ja intramuskulaarselt manustatud lornoksikaami käsitlevate andmete kokkukoondamine 3. metaanalüüsis on nõrgalt põhjendatud. Kuna lornoksikaam imendub pärast intramuskulaarset manustamist kiiremini ja saavutab kõrgema C_{max} taseme kui pärast suukaudset manustamist, ei näi intramuskulaarse ja suukaudse manustamise efektiivsuse andmete ühendamise olevat põhjendatud. 3. metaanalüüsis analüüsitud parameeter IMP (üldmulje) on ka nõrk efektiivsuse parameeter, mida võib vaadelda ainult üldise valu leevenemise analüüsi toetamiseks ning efektiivsuse üle tuleb otsustada põhiliselt 1. ja 2. metaanalüüsi põhjal. Seepärast ei annaks uus 3. metaanalüüs ainult suukaudse manustamise andmetega arutelule palju juurde.

Näidustus – reumaatiline valu (RA)

Lornoksikaami kasutamise kohta reumatoidartriidiga (RA) patsientidel viidi läbi 11 uuringut, sealhulgas 9 kontrollitud ja 2 kontrollimata II või III kliinilise faasi uuringut.

Andmete tõlgendamisel tekkinud raskuste tõttu, mis olid põhjustatud erinevustest kasutatud metoodikas, näiteks annustamisskeemides, uuringu ülesehituses ja ravi kestuses, olid neist uuringutest efektiivsuseandmete teaduslikult põhjendatud üldanalüüsiks – metaanalüüsiks – kasutatavad vaid neli. Analüüsist jäeti välja uuringud, milles ei uuritud soovituslikke annuseid 4 mg kolm korda päevas või 8 mg kaks korda päevas.

Üldanalüüsi (metaanalüüsi) eesmärk oli võrrelda lornoksikaami erinevaid annuseid võrdlusravimite või platseeboga RA patsientidel.

Üldine arutelu RA kohta

Seoses RA-ga võib teha alljärgneva kokkuvõtte.

Lornoksikaami kasutamine annustes 4 mg kolm korda päevas ja 8 mg kaks korda päevas on efektiivne RA sümptomaatiliseks raviks.

Efektiivsuse tasakaalutase saavutati annusega 8 mg kaks korda päevas; seda annustamisskeemi loetakse seega lornoksikaami maksimaalseks annuseks RA puhul.

Lornoksikaam 4 mg kolm korda päevas või 8 mg kaks korda päevas on vähemalt sama efektiivne kui diklofenak 50 mg kolm korda päevas ja naprokseen 500 mg kaks korda päevas.

Reumatoidartriidi ravi on heaks kiidetud 16 liikmesriigist 16-s (AT, BE, CZ, DE, DK, EE, ES, GR, HU, IT, LT, LV, PT, SE, UK). Esitatud andmed toetavad ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud 8 mg õhukese polümeerikattega tablettide annustamissoovitusi.

Näidustus – osteoartriit (OA)

OA patsientidega viidi läbi kaheksa platseebo ja/või võrdlusravimiga kontrollitud kliinilist uuringut. Uuringute ülesehituses ja annustamisskeemides esinenud erinevuste tõttu valiti retrospektiivseks igakülseks hindamiseks välja vaid 4 neist uuringutest (CT18, CT33, CT63, CT80). Ravi kestus pimemeetodil oli uuringute CT18 ja CT80 puhul 4 nädalat ja uuringute CT33 ja CT63 puhul 12 nädalat. Seega piirdus statistiline analüüs 4-nädalase ravifaasiga, mis on rahvusvahelisi suuniseid arvestades sobiv mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite efektiivsuse hindamiseks OA puhul. Enneaegse lõpetamise korral valiti viimase vaatluse kuupäev.

Müügiloa hoidja käsitas otsustava tähtsusega uuringutena uuringut CT80, milles võrreldi annuseid 4 mg kaks korda päevas ja 8 mg kaks korda päevas platseeboga, ning uuringut CT63, milles võrreldi annust 4 mg kolm korda päevas annusega 8 mg kaks korda päevas ja annusega 50 mg diklofenaki kolm korda päevas.

Üldine arutelu OA kohta

Seoses OA-ga võib teha alljärgneva kokkuvõtte.

Lornoksikaam 8 mg kaks korda päevas (16 mg) on platseebost efektiivsem.

Lornoksikaam 8 mg kaks korda päevas on vähemalt sama efektiivne kui diklofenak 50 mg kolm korda päevas ja naprokseen 500 mg kaks korda päevas.

Osteoartriidi ravi on heaks kiidetud 16 liikmesriigist 14-s (AT, BE, CZ, DE, DK, EE, ES, GR, HU, IT, LT, LV, PT, SE, UK). Kahes 16 liikmesriigist ei ole osteoartriidi ravi heaks kiidetud (EE, IT). Esitatud andmed toetavad ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud 8 mg õhukese polümeerikattega tablettide annustamissoovitusi.

Soovitused ravimi omaduste kokkuvõttes

Näidustused – ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.1

Näidustused lepitati kokku lornoksikaami järgmiste ravimvormide ja tugevuste kohta

- **Lornoksikaam 4 mg ja 8 mg, õhukese polümeerikattega tabletid**

- Ägeda kerge kuni mõõduka valu lühiajaline leevendamine
- Valu ja põletiku sümptomaatiline leevendamine osteoartriidi korral.
- Valu ja põletiku sümptomaatiline leevendamine reumatoidartriidi korral.

- **Lornoksikaam, 8 mg, süstelahuse pulber ja lahusti**

Ägeda kerge kuni mõõduka valu lühiajaline leevendamine

- **Lornoksikaam Rapid, 8 mg, õhukese polümeerikattega tabletid**

Ägeda kerge kuni mõõduka valu lühiajaline leevendamine

Annustamine – lõik 4.2

- **Lornoksikaam 4 ja 8 mg, õhukese polümeerikattega tabletid**

8–16 mg lornoksikaami päevas, jagatuna 2 või 3 annuseks. Maksimaalne soovituslik annus päevas on 16 mg.

- **Lornoksikaam, 8 mg, süstelahuse pulber ja lahusti**

Soovituslik annus: 8 mg intravenoosselt või intramuskulaarselt. Annus ei tohi ületada 16 mg päevas. Mõnele patsientidele võib osutuda vajalikuks anda esimese 24 tunni jooksul veel 8 mg.

- **Lornoksikaam Rapid, 8 mg, õhukese polümeerikattega tabletid**

LNX-QR soovituslik annus põhineb LNX intramuskulaarse manustamisega läbi viidud uuringute ja diklofenakkaaliumi kasutamisega ägeda alaseljavalu korral läbi viidud võrdleva uuringu LO-030-IN tulemustel. Ägeda valu ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega alustatakse tavaliselt suure (nt kahekordse) algannusega, et saavutada juba ravi alustades valu oluline vähenemine.

Ei ole täielikult tõendatud, et lornoksikaam rapidi (QR) algannus 16 mg, mille järel võetakse esimesel ravipäeval 12 tunni pärast 8 mg, on oluliselt parem kui lornoksikaam rapidi andmine 8 mg kaks korda päevas. (8 mg lornoksikaami ühekordse intramuskulaarse annuse farmakokineetiline profiil on võrreldav lornoksikaam QR 8 mg suukaudse annuse profiiliga).

Operatsioonijärgse valu korral on osutunud efektiivseks ja ohutuks algannus 16 mg lornoksikaam intramuskulaarselt koos sellele järgneva 8 mg annusega (uuring CT89). Uuringus LD-030-IN kasutati ka ägeda alaseljavaluga patsientidel algset suukaudset annust 16 mg lornoksikaami, millele järgnes esimesel päeval teine annus 8 mg, ning see leiti olevat efektiivne ja ohutu. Nende andmete põhjal näib, et võib olla põhjendatud lornoksikaam QR suurema algannuse kasutamine. Müügiloo hoidja vastust aktsepteeritakse ja täiendavaid andmeid ei küsita.

Annustamine ägeda valu korral on kokku lepitud järgmiselt:

8–16 mg lornoksikaami 8 mg annustena. Esimesel ravipäeval võib anda algannuse 16 mg ja seejärel 12 tundi hiljem 8 mg. Maksimaalne soovituslik annus päevas pärast esimest ravipäeva on 16 mg.

Lornoxicam Rapid õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval suukaudseks manustamiseks ja need tuleb võtta sisse klaasi vedelikuga.

- **Lornoksikaami kõikide ravimvormide ja tugevuste kohta**

Lisatud on järgmine sõnastus, mille ravimiohutuse järelevalve töörühm on 2007. aasta jaanuaris kokku leppinud:

Kõrvaltoimete minimeerimiseks võib kasutada väikseimat efektiivset annust lühima aja jooksul, mis on sümptomite leevendamiseks vajalik (vt lõik 4.4.).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel – lõik 4.4

- **Lornoksikaami kõikide ravimvormide ja tugevuste kohta**

Lisatud on järgmine sõnastus, mille ravimiohutuse järelevalve töörühm on 2005. aasta oktoobris ja 2007. aasta jaanuaris kokku leppinud:

Kõrvaltoimete minimeerimiseks võib kasutada väikseimat efektiivset annust lühima aja jooksul, mis on sümptomite leevendamiseks vajalik (vt lõik 4.2 ja allpool seedetrakti ja südame ja veresoonkonna kõrvaltoimete kohta).

Seedetrakti verejooksud, haavandid ja perforatsioon: Seedetrakti verejookse, haavandeid ja perforatsiooni, mis võib surmaga lõppeda, on esinenud ravi ajal kõikide mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega, kas koos hoiatavate sümptomitega või ilma või varem esinenud raskete seedetrakti nähtudega või ilma.

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite annuste suurenedes seedetrakti verejooksude, haavandite või perforatsiooni oht kasvab patsientidel, kellel on varem haavandeid esinenud, eriti kui nende tüsistusteks on olnud verejooksud või perforatsioon (vt lõik 4.3), samuti eakatel. Need patsiendid peaksid alustama ravi väikseima saadaval oleva annusega. Nende patsientide puhul tuleks kaaluda kombineeritud ravi koos kaitsvate ainetega (nt misoprostooli või prootonpumba inhibiitoritega), samuti patsientide puhul, kes vajavad samaaegselt väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet või muid ravimeid, mis võivad seedetrakti kõrvaltoimete ohtu suurendada (vt allpool ja lõik 4.5). Patsiente on soovitatav regulaarsete intervallidega kliiniliselt jälgida.

Patsiendid, kellel on esinenud seedetraktile avaldunud toksilisust, eelkõige eakad, peaksid teatama ebatavalistest kõhupiirkonna sümptomitest (eriti seedetrakti verejooksudest), eelkõige ravi algetappidel.

Ettevaatlik peab olema patsientidega, kes saavad samal ajal ravimeid, mis võivad suurendada haavandite või verejooksude ohtu, näiteks suukaudseid kortikosteroide, antikoagulante, näiteks warfariini, selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid või trombotsüütidevastaseid aineid, näiteks atsetüülsalitsüülhapet (vt lõik 4.5).

Kui lornoksikaami saavatel patsientidel tekib seedetrakti verejooks või haavand, tuleb ravi katkestada.

Ettevaatlik tuleb olla mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite andmisel patsientidele, kellel on esinenud seedetrakti haigusi (haavandilist koliiti, Crohni tõbe), sest nende seisund võib ägeneda (vt lõik 4.8).

Eakatel esineb mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kõrvaltoimeid, eelkõige seedetrakti verejookse ja perforatsiooni sagedamini ja need võivad surmaga lõppeda (vt lõik 4.3).

.....

Patsiente, kellel on esinenud hüpertensiooni ja/või kerget kuni mõõdukat kongestiivset südamepuudulikkust, on vaja piisavalt jälgida ja nõustada, sest seoses mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisega on esinenud vedelikupeetust ja turseid.

Kliiniliste uuringute andmed ja epidemioloogilised andmed näitavad, et teatavate mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamist (eriti suurtes annustes ja pikaajalise ravi korral) võib seostada arteriaalse tromboosi nähtude (näiteks müokardiinfarkti või insuldi) ohu teatava suurenemisega. Selle riski välistamiseks lornoksikaami kasutamisel ei ole piisavalt andmeid.

Ravile allumatu hüpertensiooni, kongestiivse südamepuudulikkuse, diagnoositud südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või aju veresoonekonna haigustega patsiente tohib lornoksikaamiga ravida alles pärast hoolikat kaalumist. Samuti tuleb järele mõelda enne pikemaajalise ravi alustamist patsientidel, kellel on südame- ja veresoonekonna haiguste riskitegureid (nt. hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkruhaigus, suitsetamine).

Rasedus ja imetamine – lõik 4.6

Lepiti kokku lisada järgmine märkus:

Lornoksikaam on vastunäidustatud raseduse kolmandal trimestril ning seda ei tohi kasutada raseduse esimesel ja teisel trimestril ega sünnituse ajal, kuna kliinilised andmed ravimi kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad.

Toime reaktsioonikiirusele – lõik 4.7

Lepiti kokku lisada järgmine märkus:

Patsiendid, kellel esineb ravi ajal lornoksikaamiga pearinglust ja/või unisust, peavad hoiduma auto juhtimisest ja masinate käsitlemisest.

Farmakodünaamilised omadused – lõik 5.1

Farmakodünaamiliste omaduste kirjelduse sõnastuses liikmesriikide vahel esinenud erinevused on ühtlustatud.

Farmakokineetilised omadused – lõik 5.2

Farmakokineetiliste omaduste kirjelduse sõnastuses liikmesriikide vahel esinenud erinevused on ühtlustatud. Ravimi omaduste kokkuvõttes on kirjeldatud lornoksikaami akumulereerumist kroonilise maksahaigusega patsientidel suuremate annuste korral (12 mg päevas või 16 mg päevas), mida täheldati uuringus CT13:

Neeru- või maksahaigusega patsientidel lornoksikaami kineetiline profiil oluliselt ei muutunud, välja arvatud ravimi akumulereerumine kroonilise maksahaigusega patsientidel pärast 7 päeva kestnud ravi annustega 12 ja 16 mg päevas.

Prekliinilised ohutusandmed – lõik 5.3

Liikmesriikidevahelised erinevused on ühtlustatud.

• Ohutusküsimused

Ohutusalane andmebaas, patsientide arv ja annused

Ohutusalane andmebaas sisaldas kõiki lornoksikaamiga Nycomed Pharma kontrolli all läbi viidud uuringuid (kolmandate isikute läbiviidud uuringud jäeti välja), milles osales kokku 12 570 patsienti, kellest 7 427 said lornoksikaami.

Ohutusalane andmebaas hõlmas 103 kliinilist uuringut, millest 57 olid topeltpimedad uuringud, 4 pimeuuringud ja 50 avatud uuringud, millest 8 olid randomiseeritud uuringute jätku-uuringud.

103 uuringus osales rohkem kui 12 000 patsienti, neist 43 uuringut 810 patsiendiga liigitati I faasi uuringuteks. Lornoksikaami kasutamist uuriti 34 valu-uuringus 7 761 patsiendiga. Klassikalisi reumatoloogilisi häireid uuriti 26 uuringus 3 621 patsiendiga: 12 uuringus reumatoidartriiti (RA), 8 uuringus osteoartriiti (OA), kolmes mõlemat näidustust ja kolmes muid reumatoloogilisi näidustusi (nt anküloseeriv spondüliit (AKS), mitteamtriitiline reuma ja äge podagra). Patsientide üldarvust 57,8% (7 046/12 192) said lornoksikaami (vt allpool tabelit).

Tabel Patsientide arv näidustuse ja ravi järgi

Indication	(#)	Lornoxicam	Placebo	Comparators	Total
Phase I	(43)	626	62	122	810
Pain	(34)	4,065	718	2,978	7,761
Rheumatology	(26)	2,355	474	792	3,621
Total	(103)	7,046	1,254	3,892	12,192

Data from Appendix [Table 2.7.4.1.1](#)

Näidustus Lornoksikaam Platseebo VõrdlusravimidKokku

I faas

Valu

Reumatoloogia

Kokku

Andmed lisa tabelist 2.7.4.1.1

Kõrvaltoimed

Allpool tabelis on näidatud kõrvaltoimetega patsientide arv kõrvaltoimete esinemissageduse järjekorras, liigitatuna organsüsteemide (WHO liigitus), lornoksikaami annuse ja näidustuse järgi. Vähemalt üks kõrvaltoime oli kokku 21%-l patsientidest. Esinemissagedus annuse järgi: 17,0% (8 mg), 27,0% (12 mg) ja 22,7% (16 mg). Nagu kõikide mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite puhul, olid kõige sagedasemad seedetrakti nähud (14%), millele järgnesid kesknärvisüsteemi ja perifeerse närvisüsteemi

nähud ja psühhiaatrilised nähud (6%), muud (2%), süsteemsed (2%) ja nahaga seotud (1%) nähud. Muude organsüsteemidega seotud reaktsioone esines vähem kui 1%-l patsientidest.

Tabel Lornoksikaami kasutamisel esinenud kõrvaltoimed organsüsteemide, näidustuste ja annuste järgi

Näidustus Lornoksikaami annus	Valu						Reumatoloogiline						Kokku
	Väike	8 mg	12 mg	16 mg	Suur	Kokku	Väike	8 mg	12 mg	16 mg	Suur	Kokku	
Kasutanud patsientide arv	604	1 265	587	1 054	467	3 908	285	841	575	698	167	2 352	6 260
Kõrvaltoimetega patsientide %	14	14	24	21	22	18	20	22	30	26	22	26	21
Seedetrakti	5	7	19	14	15	11	12	15	21	21	15	18	14
Kesk- ja perif. NS, psüüh.	9	5	6	6	4	6	6	6	8	3	1	6	6
Muu	1	1	1	2	4	2	0,4	1	2	2	3	2	2
Süsteemsed	3	2	2	2	1	2	2	1	2	1	2	2	2
Naha	0,2	0,6	0,3	1	1	0,7	3	2	3	2	4	3	1
Südame- ja veresoonkonna	0,5	0,6	0,3	0,4	0,2	0,4		0,5	1	0,6		0,5	0,5
Hematoloogilised	0,2	0,2	0,2	0,1	0,4	0,2	0,4	0,2	0,5	1		0,6	0,4
Kuseteede		0,1	0,2	0,4	0,2	0,2		0,8	0,9	0,3		0,6	0,3
Ainevahetuse/endokriinsed			0,2			0,0	0,7	0,6	1	0,6	0,6	0,8	0,3
Respiratoorsed	0,3		0,2	0,2	0,2	0,2		0,4	0,7	0,4	0,6	0,5	0,3
Maks		0,2				0,1		0,5	0,7	0,1	0,6	0,4	0,2

Andmed kliinilise ohutusaruande tabelist 2.13, 21. detsembrist 2001

Masked kõrvaltoimed/surmajuhtumid/muud olulised nähud

▪ Ravimi masked kõrvaltoimed

Raskete kõrvaltoimete üldine esinemissagedus lornoksikaami kasutamisel oli 0,6%. See suurenes ravi kestusega (lühiajalise, keskmise kestusega ja pikaajalise ravi puhul vastavalt 0,3%, 0,5% ja 1,9%) ja sõltus krooniliste haigustega patsientide suuremast tundlikkusest pikaajalises ravis: enamikul raskete kõrvaltoimetega patsientidest oli reumatoidartriit või siis olid nad operatsioonijärgse valu uuringutes, näiteks puusaluu asendamise järel osalenud eakad patsiendid.

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite raskete kõrvaltoimete esinemissagedus on kirjanduse andmeil 0,3%–4,7%, mis näitab, et lornoksikaami kasutamisel on raskete kõrvaltoimete oht samasugune kui teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite puhul.

Kuigi lornoksikaamiga on seni ravitud märkimisväärsel arvul patsiente, on lornoksikaami kasutamisel tekkinud vähe teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite teadaolevaid raskeid kõrvaltoimeid. Raskeid kuseteede, kesknärvisüsteemi ja nahareaktsioone ei ole esinenud. Kõik maksa reaktsioonid ja hematoloogilised reaktsioonid on olnud kerged.

▪ Surmajuhtumid

Kaheksa patsienti suri pärast ravi lornoksikaamiga ja kolm patsienti pärast ravi võrdlusravimitega, ja pärast lornoksikaami parenteraalset manustamist surmajuhtumeid ei esinenud. Surmajuhtumite esinemissagedus patsiendi kohta aastas oli lornoksikaami kasutamisel 0,007; aktiivse võrdlusravimi kasutamisel oli vastav arv peaaegu kolm korda suurem (0,020).

Kolm lornoksikaami kasutanud patsienti osales uuringus, milles vaadeldi lornoksikaami efektiivsust valu leevendamisel eesnäärmevähist põhjustatud luu metastaaside korral, mis olid kahe surmajuhtumi põhjuseks. Kolmas suri müokardiinfarkti tagajärjel. Veel kolm juhtumit olid põhjustatud südame ja veresoonkonna nähtudest ja esinesid pikaajalistes uuringutes osalenud reumatoloogiliste haigustega patsientidel. Kõiki lornoksikaami kasutamisel esinenud surmajuhtumeid käsitas vastutav uurija raviga mitteseotud juhtumitena ning need võivad tuleneda mitme haigusega patsientide osalemisest neis uuringutes.

Soovitused ravimi omaduste kokkuvõttes

Vastunäidustused – lõik 4.3

- Lornoksikaami kõikide ravimvormide ja tugevuste kohta
Lepiti kokku lisada järgmised vastunäidustused:
- *Raseduse kolmanda trimestri kohta (vt lõik 4.6)*

Lisatud on järgmine sõnastus, mille ravimiohutuse järelevalve töörühm on 2005. aasta oktoobris ja 2007. aasta jaanuaris kokku leppinud:

- *Varem raviga mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega seotud seedetrakti verejooksud või perforatsioon*
- Aktiivne või varem kordunud peptiline haavand/maoverejooks (kaks või rohkem tõendatud haavandi või verejooksu eraldi episoodi)
- *Raske südamepuudulikkus*

Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed – lõik 4.5

Mitme koostoimeid tekitava ravimi, mis võivad koos mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega/lornoksikaamiga kasutamisel suurendada toksilisuse ohtu (metotreksaat, liitium ja tsüklosporiin), ravimi omaduste kokkuvõttesse on lisatud soovitus patsienti jälgida. *Methotrexate*

- Lornoksikaami kõikide ravimvormide ja tugevuste kohta

Lepiti kokku lisada järgmine märkus:

- *Metotreksaat: Metotreksaadi seerumikontsentratsiooni tõus.*
- *Võib suurendada toksilisust. Samaaegse ravi korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida.*
- *Liitium: Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid pärsivad liitiumi neerukliirensit, mistõttu liitiumi kontsentratsioon vereseerumis võib tõusta üle toksilisusetasemete. Seepärast on vaja liitiumi taset seerumis jälgida, eriti ravi algul, kohandamisel ja lõpetamisel.*
- *Tsüklosporiin: Tsüklosporiini seerumikontsentratsiooni tõus. Prostaglandiini vahendatud mõjude tõttu neerudele võib suurendada tsüklosporiini nefrotoksilisust. Kombineeritud ravi korral tuleb jälgida neerude funktsiooni.*

Kõrvaltoimed – lõik 4.8

- Lornoksikaami kõikide ravimvormide ja tugevuste kohta

Lepiti kokku lisada järgmised kõrvaltoimed: kehakaalu muutused, ekhümoos, verejooksu kestuse pikenemine, bronhospasm, riniit, perforeeritud peptiline haavand, purpura, uurealämmastiku ja kreatiniini taseme tõus veres.

Lisatud on järgmine sõnastus, mille ravimiohutuse järelevalve töörühm on 2005. aasta oktoobris ja 2007. aasta jaanuaris kokku leppinud:

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kõige sagedasemad kõrvaltoimed on seotud seedetraktiga. Võib esineda peptilisi haavandeid, perforatsiooni või seedetrakti verejookse, mis võivad mõnikord surmaga lõppeda, eriti eakatel (vt lõik 4.4).

Seoses mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega ravimisega on esinenud turseid, hüpertensiooni ja südamepuudulikkust.

Kliiniliste uuringute andmed ja epidemioloogilised andmed näitavad, et teatavate mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamist (eriti suurtes annustes ja pikaajalise ravi korral) võib seostada arteriaalse tromboosi nähtude (näiteks müokardiinfarkti või insuldi) ohu suurenemisega (vt lõik 4.4).

• Järeldused

Taotleja vastas menetluse käigus tekkinud küsimustele üldiselt rahuldavalt, kuigi müügiloa hoidja efektiivsuse ja ohutuse andmebaasis on teatavaid puudusi, mis on põhiliselt seotud väikeste 15–20 aastat tagasi läbi viidud lühiajaliste kliiniliste uuringutega.

Müügiloa hoidja on kasutanud ravimiohutuse järelevalve töörühma põhiandmeid mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite ohutuse kohta seedetraktile, südamele ja veresoontkonnale ning nendega seotud nahareaktsioonide kohta (2005. aasta oktoobrist). Arvesse on võetud ka ravimiohutuse

järelevalve töörühma uuemaid põhiandmeid mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite ohutuse kohta südamele ja veresoonkonnale (2007. aasta jaanuarist).

ALUSED RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTETE, PAKENDI MÄRGISTUSTE JA PAKENDI INFOLEHTEDE MUUTMISEKS

Arvestades, et:

- esildis hõlmas ravimi omaduste kokkuvõtete, pakendi märgistuse ja infolehe ühtlustamist;
- müügiloa hoidjate pakutud ravimi omaduste kokkuvõtet, pakendi märgistust ja infolehte on hinnatud esitatud dokumentide põhjal ja teadusliku arutelu käigus komitees,

soovitab inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee teha müügiloas/müügilubades muudatused, mille kohta ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja infoleht on esitatud III lisas Xefo ja sarnaste nimetuste kohta (vt I lisa).

LISA III
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPRAPARAADI NIMETUS

XEFO ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 4 mg lornoksikaami.

Abiained: 94 mg laktoosi

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged või kollakasvalged piklikud, õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pealetrükk „L04“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Nõrga kuni mõõduka tugevusega ägeda valu lühiajaline ravi.
- Põlve- ja puusaliigese osteoartroosist tingitud valu ja põletiku sümptomaatiline ravi.
- Reumatoidartriidist tingitud valu ja põletiku sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kasutatav annus peab põhinema patsiendi individuaalsel reageerimisel ravile.

Valu

8...16 mg lornoksikaami ööpäevas, jagatuna 2 või 3 manustamiskorrale. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 16 mg.

Osteoartroos ja reumatoidartriit

Soovitatav algannus on 12 mg lornoksikaami ööpäevas, jagatuna 2 või 3 manustamiskorrale. Maksimaalne soovitatav ööpäevane säilitusravi annus ei tohi ületada 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:

Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni puudulikkusega patsientidel on soovitatav maksimaalne annus 12 mg lornoksikaami ööpäevas, jagatuna 2 või 3 manustamiskorrale (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni puudulikkusega patsiendid:

Mõõduka maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel on soovitatav maksimaalne annus 12 mg lornoksikaami ööpäevas, jagatuna 2 või 3 manustamiskorrale (vt lõik 4.4).

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 performatsioon 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 kreatiniinisaldus üle 700 µmol/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 kreatiniinisaldus 150...300 µmol/l) kuni mõõduka (seerumi kreatiniinisaldus 300...700 µmol/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 saavalatel 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 maksafunktsiooni 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 (kreatiini 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) vähesel määral suurenenud riskiga. Puuduvad piisavad andmed, et seda riski ka nimesuliidi puhul välistada.

Mitteravitud hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel tohib nimesuliidi 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.

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 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.

Patsiendid, kellel on tegemist selliste harvaesinevate haigustega nagu Lapp'i laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohiks seda ravimit kasutada.

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.

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 suurened spinaalse- või epiduraalse hematoomi tekkerisk;
- AKE inhibiitoritega võib väheneda AKE-inhibiitorite antihüpertensiivne toime;
- lingu- või tasiiddiureetikumidega võib väheneda nende diureetiline ja antihüpertensiivne toime;
- beeta-blokaatoritega võib vähendada beeta-blokaatorite 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 suurened seedetrakti verejooksu risk (vt lõik 4.4);
- teiste MSPVA-dega suureneb seedetrakti verejooksu risk (vt lõik 4.4);
- metotreksaadiga võib suurened metotreksaadi ja 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);
- liitumipreparaatidega võib liitiumi kontsentratsioon vereplasmas suurened 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 suurened tsüklosporiini ja 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 võib suurened nende hüpopglükeemiline toime;
- CYP2C9 isonesüümide teadaolevate indutseerijatega ja inhibiitoritega: Lornoksikaam (nagu ka teised tsükloproom P450 2C9 [CYP2C9] isoesüümist sõltuvad mittesteroidsed põletikuvastased

- preparaadid) omab koostoimeid CYP2C9 isoensüümi indutseerivate ja inhibeerivate ravimitega (vt lõik 5.2 Biotransformatsioon);
- takroliimusega võib suureneda takroliimuse nefrotoskilise toime risk prostaglandiinide sünteesi pärssimise tõttu neerudes. Takroliimuse ja lornoksikaami samaaegsel kasutamisel tuleb patsiendi neerufunktsiooni hoolikalt jälgida

Toit võib umbes 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 vääraarengute esinemissagedus. 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 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 rinnapiima 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, meeleenat, veriokset, haavandilist stomatiiti ning haavandilise koliidi ja Crohn'i tõve ägenemist (vt lõik 4.4). Harvemini on täheldatud gastriiti.

Kõrvaltoimeid võib oodata umbes 20%-l lornoksikaamiga ravitavatest patsientidest. Kõige sagedasemateks lornoksikaami kasutamisel täheldatud kõrvaltoimeteks on iiveldus, düspepsia,

seedeäire, 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) kõrge riskiga (vt lõik 4.4).

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Harv: farüngiit.

Vere ja lümfaatilise süsteemi häired

Harv: aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, veritsusaja pikenemine.

Väga harv: ekhümoos.

Immuunsüsteemi häired

Harv: ülitundlikkus.

Ainevahetus ja toitumishäired

Harv: anoreksia, kehakaalu muutus.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: unetus, depressioon.

Harv: segadus, närvilisus, eritus.

Närvisüsteemi häired

Sage: kerge ja mööduv peavalu, pearinglus.

Harv: unisus, paresteesiad, maitsetundlikkuse muutus, treemor, migreen.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: konjunktiviit.

Harv: nägemishäired.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: vertiigo, tinnitus.

Südame häired

Aeg-ajalt: südamepekslemine, tahhükardia, turse, südamepuudulikkus.

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: punetus, turse.

Harv: hüpertensioon, kuumad hood, verejooks, hematoom.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: riniit.

Harvad: düspnoe, kõha, bronhospasm.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, kõhuvalu, düspepsia, kõhulahtisus, oksendamine.

Aeg-ajalt: kõhukinnisus, kõhupuhitus, röhitised, suukuivus, gastriit, maohaavand, valu ülakõhus, kaksteistsõrmiksoole haavand, suuhaavand.

Harv: meleena, verioксе, stomatiit, ösofagiit, gastroösofageaalne refluks, düsfaagia, aftoosne stomatiit, glossiit, peptilise haavandi perforatsioon.

Maksa- ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksa funktsionaalsete testide, SGPT (ALT) või SGOT (AST) aktiivsuse suurenemine veres.

Harv: maksatalitluse häire.

Väga harv: hepatotsellulaarne kahjustus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: lööve, nahasügelus, suurenenud higistamine, erütematoosne lööve, nõgeslööve, alopeetsia.

Harv: dermatiit, purpur.

Väga harv: turse ja bulloossed reaktsioonid, Stevens-Johnson'i sündroom, toskiline epidermise nekrolüüs.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: artralgia.

Harv: luuvalu, lihasspasmid, müalgia.

Neerude- ja kuseteede häired

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Aeg-ajalt: halb enesetunne, näoturse.

Harv: astenia.

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 dialüüsitarv. Spetsiifilist antidooti lornoksikaamile ei ole teada. Üleannustamise raviks rakendatakse tavalisi esmaabivõtteid, vajadusel tehakse maoloputus. Üksnes vahetult pärast lornoksikaami sissevõtmist manustatud aktiivsusi 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 nitsitseptorite desensitiseerumisele ja seeläbi põletiku vähenemisele. Ühe võimaliku toimetehhanismina on välja pakutud ka tsentraalne toime nitsitseptsioonile, 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.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lornoksikaam imendub seedetraktist kiiresti ja peaaegu täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub umbes 1-2 tundi pärast manustamist. Lornoksikaami absoluutne biosaadavus on 90-100%. Märkimisväärset esmast maksapassaaži ei ole täheldatud. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on 3...4 tundi.

Lornoksikaami manustamisel koos toiduga väheneb maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) umbes 30% võrra ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg (T_{max}) aga pikeneb 1,5-lt tunnilt 2,3 tunnini. Lornoksikaami imendumine (arvutatud AUC põhjal) väheneb kuni 20%.

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, umbes 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. Umbes 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 umbes 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

Konventsionaalsetes prekliinilistes farmakoloogilise ohutuse, korduva manustamise toksilisuse, genotoksilisuses ja kartsionogeensuse uuringutes ei ole leitud spetsiaalseid ohte inimesele.

Erinevatel liikidel läbi viidud ühekordse manustamise ja korduva manustamise toksilisuse 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 vääringuid, sealhulgas südame-veresoonkonna vääringuid.

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:

laktoosmonohüdraat
mikrokristalne tselluloos
povidoon K30
kroskarmelloosnaatrium
magneesiumstearaat

Õhuke polümeerkate:

makrogool
titaandioksiid (E171)
talk
hüpromelloos.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Blister: Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Tabletipurk: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister:

Läbipaistmatu PVC/alumiinium. Iga blister sisaldab 10 õhukese polümeerikattega tabletti.

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

Tabletipurk:

Oranžkollane III klassi (hüdrolüütiline) klaaspurk keeratava alumiiniumkorgiga.

Pakendi suurused: 250 ja 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erijuhiseid ei ole.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. MÜÜGILOA NUMBER

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

1. RAVIMPRAPARAADI NIMETUS

XEFO ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 8 mg lornoksikaami.

Abiained: 90 mg laktoosi

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged või kollakasvalged piklikud, õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pealetrükk „L08“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Nõrga kuni mõõduka tugevusega ägeda valu lühiajaline ravi.
- Põlve- ja puusaliigese osteoartroosist tingitud valu ja põletiku sümptomaatiline ravi.
- Reumatoidartriidist tingitud valu ja põletiku sümptomaatiline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kasutatav annus peab põhinema patsiendi individuaalsel reageerimisel ravile.

Valu

8...16 mg lornoksikaami ööpäevas, jagatuna 2 või 3 manustamiskorrale. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 16 mg.

Osteoartroos ja reumatoidartriit

Soovitatav algannus on 12 mg lornoksikaami ööpäevas, jagatuna 2 või 3 manustamiskorrale. Maksimaalne soovitatav ööpäevane säilitusravi annus ei tohi ületada 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:

Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni puudulikkusega patsientidel on soovitatav maksimaalne annus 12 mg lornoksikaami ööpäevas, jagatuna 2 või 3 manustamiskorrale (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni puudulikkusega patsiendid:

Mõõduka maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel on soovitatav maksimaalne annus 12 mg lornoksikaami ööpäevas, jagatuna 2 või 3 manustamiskorrale (vt lõik 4.4).

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 performatsioon 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 kreatiniinisaldus üle 700 µmol/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 kreatiniinisaldus 150...300 µmol/l) kuni mõõduka (seerumi kreatiniinisaldus 300...700 µmol/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 saaval 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 maksafunktsiooni 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 haavandianamneesi 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 nimesuliidi puhul välistada.

Mitteravitud hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel tohib nimesuliidi 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.

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 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.

Patsiendid, kellel on tegemist selliste harvaesinevate haigustega nagu Lapp'i laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohiks seda ravimit kasutada.

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.

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 suurened spinaalse- või epiduraalse hematoomi tekkerisk;
- AKE inhibiitoritega võib väheneda AKE-inhibiitorite antihüpertensiivne toime;
- lingu- või tasiiddiureetikumidega võib väheneda nende diureetiline ja antihüpertensiivne toime;
- beeta-blokaatoritega võib vähendada beeta-blokaatorite 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 suurened seedetrakti verejooksu risk (vt lõik 4.4)
- teiste MSPVA-dega suureneb seedetrakti verejooksu risk (vt lõik 4.4);
- metotreksaadiga võib suurened metotreksaadi ja 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 suurened 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 suurened tsüklosporiini ja 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 võib suurened nende hüpopglükeemiline toime;
- CYP2C9 isonesüümide teadaolevate indutseerijatega ja inhibiitoritega: Lornoksikaam (nagu ka teised tsükloksim P450 2C9 [CYP2C9] isonesüümist sõltuvad mittesteroidsed põletikuvastased

- preparaadid) omab koostoimeid CYP2C9 isoensüümi indutseerivate ja inhibeerivate ravimitega (vt lõik 5.2 Biotransformatsioon);
- takroliimusega võib suureneda takroliimuse nefrotoskilise toime risk prostaglandiinide sünteesi pärssimise tõttu neerudes. Takroliimuse ja lornoksikaami samaaegsel kasutamisel tuleb patsiendi neerufunktsiooni hoolikalt jälgida

Toit võib umbes 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 vääraarengute esinemissagedus. 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 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 rinnapiima 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, meeleenat, veriokset, haavandilist stomatiiti ning haavandilise koliidi ja Crohn'i tõve ägenemist (vt lõik 4.4). Harvemini on täheldatud gastriiti.

Kõrvaltoimeid võib oodata umbes 20%-l lornoksikaamiga ravitavatest patsientidest. Kõige sagedasemateks lornoksikaami kasutamisel täheldatud kõrvaltoimeteks on iiveldus, düspepsia,

seedeäire, 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) kõrge riskiga (vt lõik 4.4).

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Harv: farüngiit.

Vere ja lümfaatilise süsteemi häired

Harv: aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, veritsusaja pikenemine.

Väga harv: ekhümoos.

Immuunsüsteemi häired

Harv: ülitundlikkus.

Ainevahetus ja toitumishäired

Harv: anoreksia, kehakaalu muutus.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: unetus, depressioon.

Harv: segadus, närvilisus, eritus.

Närvisüsteemi häired

Sage: kerge ja mööduv peavalu, pearinglus.

Harv: unisus, paresteesiad, maitsetundlikkuse muutus, treemor, migreen.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: konjunktiviit.

Harv: nägemishäired.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: vertiigo, tinnitus.

Südame häired

Aeg-ajalt: südamepekslemine, tahhükardia, turse, südamepuudulikkus.

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: punetus, turse.

Harv: hüpertensioon, kuumad hood, verejooks, hematoom.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: riniit.

Harvad: düspnoe, kõha, 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.

Maksa- ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksa funktsionaalsete testide, SGPT (ALT) või SGOT (AST) aktiivsuse suurenemine veres.

Harv: maksatalitluse häire.

Väga harv: hepatotsellulaarne kahjustus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: lööve, nahasügelus, suurenenud higistamine, erütematoosne lööve, nõgeslööve, alopeetsia.

Harv: dermatiit, purpur.

Väga harv: turse ja bulloossed reaktsioonid, Stevens-Johnson'i sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: artralgia.

Harv: luuvalu, lihasspasmid, müalgia.

Neerude- ja kuseteede häired

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Aeg-ajalt: halb enesetunne, näoturse.

Harv: astenia.

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 dialüüsitarv. Spetsiifilist antidooti lornoksikaamile ei ole teada. Üleannustamise raviks rakendatakse tavalisi esmaabivõtteid, vajadusel tehakse maoloputus. Üksnes vahetult pärast lornoksikaami sissevõtmist manustatud aktiivsusi 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.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Lornoksikaam imendub seedetraktist kiiresti ja peaaegu täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub umbes 1-2 tundi pärast manustamist. Lornoksikaami absoluutne biosaadavus on 90-100%. Märkimisväärselt esmast maksapassaaži ei ole täheldatud. Keskmise eliminatsiooni poolväärtusaeg on 3...4 tundi.

Lornoksikaami manustamisel koos toiduga väheneb maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) umbes 30% võrra ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg (T_{max}) aga pikeneb 1,5-lt tunnilt 2,3 tunnini. Lornoksikaami imendumine (arvutatud AUC põhjal) väheneb kuni 20%.

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, umbes 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. Umbes 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 umbes 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

Konventsionaalsetes prekliinilistes farmakoloogilise ohutuse, korduva manustamise toksilisuse, genotoksilisuses ja kartsionogeensuse uuringutes ei ole leitud spetsiaalseid ohte inimesele.

Erinevatel liikidel läbi viidud ühekordse manustamise ja korduva manustamise toksilisuse 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 väärenguid, sealhulgas südame-veresoonkonna väärenguid.

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:

laktoosmonohüdraat
mikrokristalne tselluloos
povidoon K30
kroskarmelloosnaatrium
magneesiumstearaat

Õhuke polümeerkate:

makrogool
titaandioksiid (E171)
talk
hüpromelloos.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister:

Läbipaistmatu PVC/alumiinium. Iga blister sisaldab 10 õhukese polümeerikattega tabletti.

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

Tabletipurk:

Oranžkollane III klassi (hüdrolüütiline) klaaspurk keeratava alumiiniumkorgiga.

Pakendi suurused: 250 ja 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erijuhiseid ei ole.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. MÜÜGILOA NUMBER

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

1. RAVIMPRAPARAADI NIMETUS

XEFO RAPID ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid [vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 8 mg lornoksikaami.

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 performatsioon varasema ravi ajal MSPVA-dega.
- Äge või retsidiivne peptiline haavand/verejooks (2 või enam tõestatud haavandi või verejooksu episoodi).
- Raske maksafunktsiooni puudulikkus.
- Raske neerufunktsiooni puudulikkus (seerumi kreatiniinisaldus üle 700 µmol/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 kreatiniinisaldus 150...300 µmol/l) kuni mõõduka (seerumi kreatiniinisaldus 300...700 µmol/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 saaval südamepuudulikkusega patsientidel ning selliste ravimite samaaegsel kasutamisel, mis teadaolevalt või kahtlustatavalt võivad põhjustada neerukahjustust.
- Verehüübimishäiretega patsiendid: Soovitav 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 maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel farmakokineetiliste näitajate osas mitte mingeid erinevusi võrreldes tervete vabatahtlikega.
- Pikaajaline ravi (kauem kui 3 kuud): Soovitav on teostada perifeerse vere laboratoorseid analüüse (hemoglobiini sisaldus) ning kontrollida neerufunktsiooni (kreatiini sisaldus) ja maksafunktsiooni (maksaensüümide aktiivsus) näitajaid.
- Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad): Soovitav 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) väheste kõrgeenenud riskiga. Puuduvad piisavad andmed, et seda riski ka nimesuliidi puhul välistada.

Mitteravitud hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel tohib nimesuliidi 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.

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 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 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.

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 suurened spinaalse- või epiduraalse hematoomi tekkerisk;
- AKE inhibiitoritega võib väheneda AKE-inhibiitorite antihüpertensiivne toime;
- lingu- või tasiiddiureetikumidega võib väheneda nende diureetiline ja antihüpertensiivne toime;
- beeta-blokaatoritega võib vähendada beeta-blokaatorite 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 suurened seedetrakti verejooksu risk (vt lõik 4.4);
- teiste MSPVA-dega suureneb seedetrakti verejooksu risk (vt lõik 4.4);
- metotreksaadiga võib suurened metotreksaadi ja 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 suurened 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 suurened tsüklosporiini ja 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 võib suurened nende hüpoplükeemiline toime;
- CYP2C9 isonesüümide teadaolevate indutseerijatega ja inhibiitoritega: Lornoksikaam (nagu ka teised tsükloproom P450 2C9 [CYP2C9] isonesüümist sõltuvad mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid) omab koostoimeid CYP2C9 isonesüümi indutseerivate ja inhibeerivate ravimitega (vt lõik 5.2 Biotransformatsioon);
- takroliimusega võib suurened takroliimuse nefrotoksilise toime risk prostaglandiinide sünteesi pärssimise tõttu neerudes. Takroliimuse ja lornoksikaami samaaegsel kasutamisel tuleb patsiendi neerufunktsiooni hoolikalt jälgida

Toit võib umbes 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 rinnapiima 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, meeleenat, veriokset, haavandilist stomatiiti ning haavandilise koliidi ja Crohn'i tõve ägenemist (vt lõik 4.4). Harvemini on täheldatud gastriiti.

Kõrvaltoimeid võib oodata umbes 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) kõrge riskiga (vt lõik 4.4).

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Harv: farüngiit.

Vere ja lümfaatilise süsteemi häired

Harv: aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, veritsusaja pikenemine.

Väga harv: ekhümoos.

Immuunsüsteemi häired

Harv: ülitundlikkus.

Ainevahetus ja toitumishäired

Harv: anoreksia, kehakaalu muutus.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: unetus, depressioon.

Harv: segadus, närvilisus, eritus.

Närvisüsteemi häired

Sage: kerge ja mööduv peavalu, pearinglus.

Harv: unisus, paresteesiad, maitsetundlikkuse muutus, treemor, migreen.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: konjunktiviit.

Harv: nägemishäired.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: vertiigo, tinnitus.

Südame häired

Aeg-ajalt: südamepekslemine, tahhükardia, turse, südamepuudulikkus.

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: punetus, turse.

Harv: hüpotensioon, kuumad hood, 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.

Maksa- ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksa funktsionaalsete testide, SGPT (ALT) või SGOT (AST) aktiivsuse suurenemine veres.

Harv: maksatalitluse häire.

Väga harv: hepatotsellulaarne kahjustus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: artralgia.
Harv: luuvalu, lihasspasmid, müalgia.

Neerude- ja kuseteede häired

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

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

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 dialüüsiv. 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 nitsitseptorite desensitiseerumisele ja seeläbi põletiku vähenemisele. Ühe võimaliku toime mehhanismina on välja pakutud ka tsentraalne toime nitsitseptioonile, 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

Imendumine

Lornoksikaam imendub seedetraktist kiiresti ja peaaegu täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub umbes 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 saavutamise 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, umbes 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. Umbes 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 umbes 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

Konventsionaalsetes prekliinilistes farmakoloogilise ohutuse, korduva manustamise toksilisuse, genotoksilisuses ja kartsinogeensuse uuringutes ei ole leitud spetsiaalseid ohte inimesele.

Erinevatel liikidel läbi viidud ühekordse manustamise ja korduva manustamise toksilisuse 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. Kүүлikutel 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 hüdroksüpropüülselluloos
hüdroksüpropüülselluloos
kaltsiumstearaat

Õhuke polümeerkate:

titaandioksiid (E171)
talk
propüleenglükool
hüpromelloos.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blister.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erijuhiseid ei ole.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. MÜÜGILOA NUMBER

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

1. RAVIMPRAPARAADI NIMETUS

XEFO ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 8 mg pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks [vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 8 mg lornoksikaami. Valmislahus sisaldab 4 mg/ml lornoksikaami.

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks.

Pulber: kollane, tahke aine.

Lahusti: selge lahus.

Valmislahuse osmolaarsus on umbes 328 mosmol/kg ja pH umbes 8,7.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nõrga kuni mõõduka tugevusega valu lühiajaline ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kasutatav annus peab põhinema patsiendi individuaalsel reageerimisel ravile.

Valu

Soovitav annus: 8 mg intravenoosselt või intramuskulaarselt. Ööpäevane annus ei tohiks ületada 16 mg. Mõned patsiendid võivad esimese 24 tunni jooksul vajada veel ühe täiendava 8 mg-se annuse manustamist.

Xefo 4 mg/ml süstelahust manustatakse kas intravenoosselt või intramuskulaarselt. Intravenoosse manustamise korral tuleb ravimit süstida vähemalt 15 sekundi vältel ja intramuskulaarse manustamise korral vähemalt 5 sekundit vältel.

Pärast Xefo süstelahuse pulbri lahustamist tuleb nõel vahetada. Intramuskulaarse manustamise korral tuleb valida piisavalt pikk nõel, et süstida ravim sügavale lihasesse.

Täiendav informatsioon ravimi käsitlemise kohta enne manustamist on toodud lõigus 6.1.

Xefo 4 mg/ml süstelahus on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

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 eagrupid olla ettevaatlik, sest eakad patsiendid taluvad halvemini võimalikke gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

Neerufunktsiooni puudulikkusega patsiendid:

Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni puudulikkusega patsientidel tuleb kaaluda kasutatava annuse vähendamist (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni puudulikkusega patsiendid:

Mõõduka maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel tuleb kaaluda kasutatava annuse vähendamist (vt lõik 4.4).

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 retsidiiveruv peptiline haavand/verejooks (2 või enam tõestatud haavandi või verejooksu episoodi).
- Raske maksafunktsiooni puudulikkus.
- Raske neerufunktsiooni puudulikkus (seerumi kreatiniinisaldus üle 700 µmol/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 kreatiniinisaldus 150...300 µmol/l) kuni mõõduka (seerumi kreatiniinisaldus 300...700 µmol/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 saaval südamepuudulikkusega patsientidel ning selliste ravimite samaaegsel kasutamisel, mis teadaolevalt või kahtlustatavalt võivad põhjustada neerukahjustust.
- Verehüübimishäiretega patsiendid: Soovitav 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 maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel farmakokineetiliste näitajate osas mitte mingeid erinevusi võrreldes tervete vabatahtlikega.
- Pikaajaline ravi (kauem kui 3 kuud): Soovitav on teostada perifeerse vere laboratoorseid analüüse (hemoglobiini sisaldus) ning kontrollida neerufunktsiooni (kreatiini sisaldus) ja maksafunktsiooni (maksasüümide aktiivsus) näitajaid.
- Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad): Soovitav 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 kaasnenum 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) vähesel määral suurenenud riskiga. Puuduvad piisavad andmed, et seda riski ka nimesuliidi puhul välistada.

Mitteravitud hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarse haigusega patsientidel tohib nimesuliidi 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.

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 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 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.

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;
- AKE inhibiitoritega võib väheneda AKE-inhibiitorite antihüpertensiivne toime;
- lingu- või tasiiddiureetikumidega võib väheneda nende diureetiline ja antihüpertensiivne toime;
- beeta-blokaatoritega võib vähendada beeta-blokaatorite 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 suurendada seedetrakti verejooksu risk (vt lõik 4.4);
- teiste MSPVA-dega suureneb seedetrakti verejooksu risk (vt lõik 4.4);
- metotreksaadiga võib suurendada metotreksaadi ja 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 suurendada 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 suurendada tsüklosporiini ja 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 võib suurendada nende hüpoplökeemiline toime;

- CYP2C9 isonesüümide teadaolevate indutseerijatega ja inhibiitoritega: Lornoksikaam (nagu ka teised tsütokroom P450 2C9 [CYP2C9] isoensüümi sõltuvad mittesteroidsed põletikuvastased preparaadid) omab koostoimeid CYP2C9 isoensüümi indutseerivate ja inhibeerivate ravimitega (vt lõik 5.2 Biotransformatsioon);
- takroliimusega võib suureneda takroliimuse nefrotoskilise toime risk prostaglandiinide sünteesi pärssimise tõttu neerudes. Takroliimuse ja lornoksikaami samaaegsel kasutamisel tuleb patsiendi neerufunktsiooni hoolikalt jälgida

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 rinnapiima 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, meeleenat, veriokset, haavandilist stomatiiti ning haavandilise koliidi ja Crohn'i tõve ägenemist (vt lõik 4.4). Harvemini on täheldatud gastriiti.

Kõrvaltoimeid võib oodata umbes 20%-l lornoksikaamiga ravitavatest patsientidest. Kõige sagedasemateks lornoksikaami kasutamisel täheldatud kõrvaltoimeteks on iiveldus, düspepsia,

seedeäire, 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) kõrge riskiga (vt lõik 4.4).

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Harv: farüngiit.

Vere ja lümfaatilise süsteemi häired

Harv: aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, veritsusaja pikenemine.

Väga harv: ekhümoos.

Immuunsüsteemi häired

Harv: ülitundlikkus.

Ainevahetus ja toitumishäired

Harv: anoreksia, kehakaalu muutus.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: unetus, depressioon.

Harv: segadus, närvilisus, eritus.

Närvisüsteemi häired

Sage: kerge ja mööduv peavalu, pearinglus.

Harv: unisus, paresteesiad, maitsetundlikkuse muutus, treemor, migreen.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: konjunktiviit.

Harv: nägemishäired.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: vertiigo, tinnitus.

Südame häired

Aeg-ajalt: südamepekslemine, tahhükardia, turse, südamepuudulikkus.

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: punetus, turse.

Harv: hüpertensioon, kuumad hood, verejooks, hematoom.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: riniit.

Harvad: düspnoe, kõha, 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.

Maksa- ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksa funktsionaalsete testide, SGPT (ALT) või SGOT (AST) aktiivsuse suurenemine veres.

Harv: maksatalitluse häire.

Väga harv: hepatotsellulaarne kahjustus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: lööve, nahasügelus, suurenenud higistamine, erütematoosne lööve, nõgeslööve, alopeetsia.

Harv: dermatiit, purpur.

Väga harv: turse ja bulloossed reaktsioonid, Stevens-Johnson'i sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: artralgia.

Harv: luuvalu, lihasspasmid, müalgia.

Neerude- ja kuseteede häired

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

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Aeg-ajalt: halb enesetunne, näoturse.

Harv: astenia.

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 dialüüsiv. Spetsiifilist antidooti lornoksikaamile ei ole teada. 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.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Xefo 4 mg/ml süstelahus on mõeldud intravenoosseks või intramuskulaarseks manustamiseks. Pärast intramuskulaarset manustamist saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon umbes 0,4 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus (arvutatuna AUC põhjal) on intramuskulaarse manustamise korral 97%.

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, umbes 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. Umbes 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 umbes 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

Konventsionaalsetes prekliinilistes farmakoloogilise ohutuse, korduva manustamise toksilisuse, genotoksilisuses ja kartsinogeensuse uuringutes ei ole leitud spetsiaalseid ohte inimesele.

Erinevatel liikidel läbi viidud ühekordse manustamise ja korduva manustamise toksilisuse 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 väärenguid, sealhulgas südame-veresoonkonna väärenguid.

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

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.

Valmislahus: Keemilis-füüsikalise vaatevinklist on Xefo 4 mg/ml süstelahus stabiilne 24 tunni vältel kui seda säilitada temperatuuril 21°C (±2°C).

Mikrobioloogilise vaatevinklist tuleb Xefo 4 mg/ml süstelahus koheselt ära kasutada. Kui seda koheselt ei ära kasutata, langeb vastutus säilitusaja ja –tingimuste eest täielikult kasutajale, siiski ei tohiks see temperatuuril 2...8 °C ületada 24 tundi, väljaarvatud juhul, kui lahustamine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida viaal väliskarbis.

Valmislahuse säilitamistingimused on toodud lõigus 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks komplekt sisaldab:

Pulber süstelahuse valmistamiseks, 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 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Xefo 4 mg/ml süstelahus valmistatakse viaalisisu lahustamise teel kaasasoleva süsteveega vahetult enne manustamist. Valmislahus on kollane, selge lahus.

Silmaga nähtavate rikenemistunnuste korral tuleb lahus hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Xefo 4 mg/ml süstelahust võib lahjendada 0,9%-lise NaCl lahusega, 5%-lise glükoosilahusega või Ringeri lahusega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. MÜÜGILOA NUMBER

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP BLISTRITE JAOKS****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

XEFO ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

Lornoxicamum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 4 mg lornoksikaami.

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat

Teised abiained, vt pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
40 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

-

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

-

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Täidetakse riiklikult

15. KASUTUSJUHEND

-

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Täidetakse riiklikult

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP JA ETIKETT TABLETIPURGI JAOKS****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

XEFO ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]
Lornoxicamum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 4 mg lornoksikaami.

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat
Teised abiained, vt pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

250 õhukese polümeerikattega tabletti
500 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

-

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

-

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Täidetakse riiklikult

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Täidetakse riiklikult

15. KASUTUSJUHEND

-

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Täidetakse riiklikult

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XEFO ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]
Lornoxicamum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Nycomed

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

-

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP BLISTRITE JAOKS****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

XEFO ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]
Lornoxicamum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 8 mg lornoksikaami.

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat
Teised abiained, vt pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
40 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

-

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

-

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

-

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Täidetakse riiklikult

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Täidetakse riiklikult

15. KASUTUSJUHEND

-

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Täidetakse riiklikult

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP JA ETIKETT TABLETIPURGI JAOKS****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

XEFO ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]
Lornoxicamum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 8 mg lornoksikaami.

3. ABIAINED

Laktoosmonohüdraat
Teised abiained, vt pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

250 õhukese polümeerikattega tabletti
500 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

-

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI**

JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE
--

-

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Täidetakse riiklikult

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult

13. PARTII NUMBER

Partii nr.:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Täidetakse riiklikult

15. KASUTUSJUHEND

-

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Täidetakse riiklikult

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XEFO ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]
Lornoxicamum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Nycomed

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

-

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

XEFO RAPID ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 8 mg lornoksikaami.

3. ABIAINED

Abiained, vt pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

6 õhukese polümeerikattega tabletti
10 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
50 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
250 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

-

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

-

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Täidetakse riiklikult

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Täidetakse riiklikult

15. KASUTUSJUHEND

-

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Täidetakse riiklikult

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XEFO RAPID ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]
Lornoxicamum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Nycomed

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

-

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

XEFO ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 8 mg pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks
[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]
Lornoxicamum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 8 mg lornoksikaami
Valmislahus sisaldab 4 mg/ml lornoksikaami.

3. ABIAINED

Pulber:
Mannitool, trometamool, dinaatrimedetaat

Lahusti:
Süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Üks komplekt sisaldab:
1 viaal süstelahuse valmistamise pulbriga.
1 ampull lahustiga süstelahuse valmistamiseks.

1, 5, 6 või 10 komplekti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenosseks või intramuskulaarseks manustamiseks.
Xefo 8 mg pulber süstelahuse valmistamiseks lahustatakse enne intravenosset või intramuskulaarset manustamist 2 ml kaasasoleva süsteveega. Valmislahus on kollane, selge lahus.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

-

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida viaal väliskarbis.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

-

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Täidetakse riiklikult

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Täidetakse riiklikult

15. KASUTUSJUHEND

-

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Täidetakse riiklikult

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL KLAASVIAAL XEFO PULBRIGA SÜSTELAHUSE VALMISTAMISEKS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE
--

XEFO ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 8 mg pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks
[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]
Lornoxicamum

i.v.
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

Pulber tuleb enne manustamist lahustada kaasasoleva süsteveega.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr.:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

8 mg

6. MUU

-

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL AMPULL LAHUSTIGA
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE
--

Lahusti süstelahuse valmistamiseks
Süstevesi

i.v.
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

-

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI
--

2 ml

6. MUU

-

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

XEFO ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 4 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]
Lornoksikaam

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Xefo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xefo võtmist
3. Kuidas Xefo't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xefo't säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON XEFO JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Xefo (lornoksikaam) on oksikaamide klassi kuuluv mittesteroidne põletikuvastane ja antireumaatiline ravim (MSPVA), mida kasutatakse nõrga kuni mõõduka tugevusega ägeda valu lühiajaliseks raviks ja reumatoidartriidi ning osteoartroosi korral esinevate valu ja põletiku sümptomaatiliseks raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE XEFO VÕTMIST

Ärge võtke Xefo't

- kui te olete allergiline (ülitundlik) lornoksikaami või Xefo mõne koostisosa suhtes;
- kui teil on trombotsütopeenia;
- kui te olete ülitundlik teiste MSPVA-de, sealhulgas atsetüülsalitsüülhappe suhtes;
- kui teil on raske südamepuudulikkus;
- kui teil on seedetrakti verejooks, ajuverejooks või mõni muu verejooks;
- kui teil on varasema ravi ajal MSPVA-dega esinenud seedetrakti verejooks või –mulgustumine;
- kui teil on aktiivne või korduv peptiline haavand;
- kui teil on raske maksafunktsiooni puudulikkus;
- kui teil on raske neerufunktsiooni puudulikkus;
- raseduse viimases kolme kuu vältel.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Xefo

- kui teil on neerufunktsiooni puudulikkus;
- kui teil on kõrge vererõhk või südamepuudulikkus, mille väljenduseks on vedelikupeetus ja tursed;
- kui teil on haavandiline koliit või Crohn'i tõbi;
- kui teil on kalduvus verejooksudele.

Kui teil on vere hüübivushäire, maksafunktsiooni puudulikkus, kui te olete eakas või kui teie ravi kestab kauem kui 3 kuud, siis peab arst teid vereanalüüse tehes regulaarselt jälgima.

Kui te saate ravi hepariini või takroliimusega, siis informeerige sellest oma arsti kui teil alustakse ravi Xefo'ga.

Xefo't ei tohi kasutada samaaegselt koos teiste MSPVA-dega, nagu näiteks atsetüülsalitsüülhape, ibuprofeen või tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid. Kahtluse korral pidage nõu oma arstiga.

Kui ravi ajal tekib seedetrakti verejooks, nahalööve, limaskestast kahjustus või mõni muu ülitundlikkusele viitav sümptom katkestage koheselt Xefo võtmine ja võtke ühendust oma arstiga.

Ravimid nagu Xefo võivad olla seotud südamelihaseinfarti või insuldi kõrge riskiga. Igasugune risk on tõenäolisem suurte annuste võtmisel ja pika-ajalisel kasutamisel. Ärge ületage ravimi soovitatavat annust või ravi kestvust.

Kui teil on probleeme südamega, kui teil on olnud hiljuti insult või kui te arvate, et teil esineb risk selliste seisundite tekkimiseks (näiteks kui teil on kõrge vererõhk, suhkurtõbi, kõrge kolesteroolisisaldus veres või kui te suitsetate), siis peate enne diklofenaki võtmist arutama oma raviarsti või apteekriga.

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Xefo võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Eriti ettevaatlik tuleb olla juhtudel, kui te kasutate samaaegselt järgmisi ravimeid:

- tsimetidiin;
- antikoagulandid (nt hepariin, fenprokumoon);
- kortikosteroidid;
- metotreksaat;
- liitium;
- immunosuppressandid (nt tsüklosporiin, takroliimus);
- teatud südameravimid (digoksiin, AKE-inhibiitorid, beeta-blokaatorid);
- diureetikumid;
- kinolooni-tüüpi antibiootikumid;
- trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid;
- MSPVA-d (nt ibuprofeen, atsetüülsalitsüülhape);
- selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSTI);
- sulfonüüluurea preparaadid;
- CYP2C9 isoensüümide indutseerijad ja inhibiitorid.

Xefo võtmine koos toidu ja joogiga

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

Samaaegne söömine võib aeglustada Xefo imendumist seedetraktist.

Rasedus ja imetamine

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Raseduse esimese kuue kuu vältel ja rinnaga toitmise ajal ei ole soovitatav Xefo't kasutada. Raseduse viimase kolme kuu vältel ei tohi Xefo't võtta.

Xefo võib kahjustada viljakust, mistõttu seda ei soovitata kasutada naistel, kes soovivad rasestuda. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või kellel uuritakse viljatuse põhjuseid, tuleks kaaluda ravi katkestamist lornoksikaamiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xefo ei mõjuta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Oluline teave mõningate Xefo koostisainete suhtes

Xefo 4 mg tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis konsulteerige enne ravimi võtmist oma arstiga.

3. KUIDAS XEFO't VÕTTA

Võtke Xefo't alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanud: Tavaline annus on 8...16 mg ööpäevas, jagatuna 2-3 manustamiskorrale. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 16 mg.

Xefo õhukese polümeerikattega tablette võetakse enne sööki koos piisava koguse vedelikuga.

Xefo kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole vastavate andmete puudumise tõttu soovitatav.

Kui te võtate Xefo't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate rohkem Xefo't kui ette nähtud, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Üleannustamise võimalikeks sümptomiteks on: iiveldus, oksendamine, kesknärvisüsteemi talitluse häired (pearinglus, nägemishäired)

Kui te unustate Xefo't võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Xefo põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ravimid nagu Xefo võivad olla seotud südamelihaseinfarti või insuldi kõrge riskiga.

Kõige sagedasemateks lornoksikaami kasutamisel täheldatud kõrvaltoimeteks on iiveldus, düspepsia, seedehäire, kõhuvalu, oksendamine ja kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 10-st, ent rohkem kui 1 inimesel 100-st):

Kerge ja mööduv peavalu, pearinglus, iiveldus, kõhuvalu, seedehäire, kõhulahtisus, oksendamine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 100-st, ent rohkem kui 1 inimesel 1000-st):

Isutus, unetus, depressioon, konjunktiviit, vertiigo, kõrvade kumisemine, südamepekslemine, tahhükardia, punetus, kõhukinnisus, kõhupuhitus, rõhitised, suukuivus, gastriit, maohaavand, ülakõhuvalu, kaksteistsõrmiksoole haavand, suulimaskesta haavandid, maksaensüümide ((SGPT (ALT) või SGOT (AST))sisalduse suurenemine, lööve, nahasügelus, ülemäärane higistamine, punetav lööve, nõgestõbi, juuste väljalangemine, liigesvalu, reumatoidartriit, osteoartriit, halbe enesetunne, näopiirkonna turse, kehakaalu muutus, turse, nohu.

Harva esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 1000-st, ent rohkem kui 1 inimesel 10000-st):

Farüüngiit, aneemia, trombotsüütide arvu vähenemine veres, valgeliblede arvu vähenemine veres, ülitundlikkus, segadus, närvilisus, eritus, unisus, paresteesia, maitsetundlikkuse häire, värisemine, migreen, nägemishäired, kõrge vererõhk, kuumad hood, verejooks, verevalum, õhupuudus, kõha, veriroe, veriokse, suulimaskesta põletik, söögitoru põletik, mao-söögitoru refluks, neelamishäire, aftoosne (villiline) suulimaskesta põletik, keelepõletik, maksafunktsiooni häire, nahapõletik, luuvalu, lihasspasmid, lihasvalu, öine urineerimine, urineerimishäired, astenia, veritsusaja pikenemine, purpur, bronhospasm, jääklämmastiku ja kreatiniini sisalduse suurenemine veres, peptilise haavandi mulgustumine.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 10000-st):

Maksarakkude kahjustus, ekhümoos, turse ja villiline nahareaktsioon, Stevens-Johnson'i sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS XEFO't SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Blister: Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Tabletipurk: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage Xefo't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbile.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Xefo sisaldab

- Toimeaine on lornoksikaam. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 4 mg lornoksikaami.
- Abiained on:
Tableti tuum: laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, povidoon K30, kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat.
Õhuke polümeerikate: makrogool, titaandioksiid (E171), talk, hüpromelloos.

Kuidas Xefo välja näeb ja pakendi sisu

Valged või kollakasvalged piklikud, õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pealetrükk „L04“.

Pakendi suurused: 10, 20, 30, 50, 100, 250 ja 500 õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Tootja:

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Infoleht on viimati koostöölastatud:

Täidetakse riiklikult

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

XEFO ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]
Lornoksikaam

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Xefo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xefo võtmist
3. Kuidas Xefo't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xefo't säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON XEFO JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Xefo (lornoksikaam) on oksikaamide klassi kuuluv mittesteroidne põletikuvastane ja antireumaatiline ravim (MSPVA), mida kasutatakse nõrga kuni mõõduka tugevusega ägeda valu lühiajaliseks raviks ja reumatoidartriidi ning osteoartriidi korral esinevate valu ja põletiku raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE XEFO VÕTMIST

Ärge võtke Xefo't

- kui te olete allergiline (ülitundlik) lornoksikaami või Xefo mõne koostisosa suhtes;
- kui teil on trombotsütopeenia;
- kui te olete ülitundlik teiste MSPVA-de, sealhulgas atsetüülsalitsüülhappe suhtes;
- kui teil on raske südamepuudulikkus;
- kui teil on seedetrakti verejooks, ajuverejooks või mõni muu verejooks;
- kui teil on varasema ravi ajal MSPVA-dega esinenud seedetrakti verejooks või –mulgustumine;
- kui teil on aktiivne või korduv peptiline haavand;
- kui teil on raske maksafunktsiooni puudulikkus;
- kui teil on raske neerufunktsiooni puudulikkus;
- raseduse viimases kolme kuu vältel.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Xefo

- kui teil on neerufunktsiooni puudulikkus;
- kui teil on kõrge vererõhk või südamepuudulikkus, mille väljenduseks on vedelikupeetus ja tursed;
- kui teil on haavandiline koliit või Crohn'i tõbi;
- kui teil on kalduvus verejooksudele.

Kui teil on vere hüübivushäire, maksafunktsiooni puudulikkus, kui te olete eakas või kui teie ravi kestab kauem kui 3 kuud, siis peab arst teid vereanalüüse tehes regulaarselt jälgima.

Kui te saate ravi hepariini või takroliimusega, siis informeerige sellest oma arsti kui teil alustakse ravi Xefo'ga.

Xefo't ei tohi kasutada samaaegselt koos teiste MSPVA-dega, nagu näiteks atsetüülsalitsüülhape, ibuprofeen või tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid. Kahtluse korral pidage nõu oma arstiga.

Kui ravi ajal tekib seedetrakti verejooks, nahalööve, limaskesta kahjustus või mõni muu ülitundlikkusele viitav sümptom katkestage koheselt Xefo võtmine ja võtke ühendust oma arstiga.

Ravimid nagu Xefo võivad olla seotud südamelihaseinfarti või insuldi kõrge riskiga. Igasugune risk on tõenäolisem suurte annuste võtmisel ja pika-ajalisel kasutamisel. Ärge ületage ravimi soovitatavat annust või ravi kestvust.

Kui teil on probleeme südamega, kui teil on olnud hiljuti insult või kui te arvate, et teil esineb risk selliste seisundite tekkimiseks (näiteks kui teil on kõrge vererõhk, suhkurtõbi, kõrge kolesteroolisisaldus veres või kui te suitsetate), siis peate enne diklofenaki võtmist arutama oma raviarsti või apteekriga.

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Xefo võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Eriti ettevaatlik tuleb olla juhtudel, kui te kasutate samaaegselt järgmisi ravimeid:

- tsimetidiin;
- antikoagulandid (nt hepariin, fenprokumoon);
- kortikosteroidid;
- metotreksaat;
- liitium;
- immunosupressandid (nt tsüklosporiin, takroliimus);
- teatud südameravimid (digoksiin, AKE-inhibiitorid, beeta-blokaatorid);
- diureetikumid;
- kinolooni-tüüpi antibiootikumid;
- trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid;
- MSPVA-d (nt ibuprofeen, atsetüülsalitsüülhape);
- selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSTI);
- sulfonüüluurea preparaadid;
- CYP2C9 isoensüümide indutseerijad ja inhibiitorid.

Xefo võtmine koos toidu ja joogiga

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

Samaaegne söömine võib aeglustada Xefo imendumist seedetraktist.

Rasedus ja imetamine

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Raseduse esimese kuue kuu vältel ja rinnaga toitmise ajal ei ole soovitatav Xefo't kasutada. Raseduse viimase kolme kuu vältel ei tohi Xefo't võtta.

Xefo võib kahjustada viljakust, mistõttu seda ei soovitata kasutada naistel, kes soovivad rasestuda. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või kellel uuritakse viljatuse põhjuseid, tuleks kaaluda ravi katkestamist lornoksikaamiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xefo ei mõjuta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Oluline teave mõningate Xefo koostisainete suhtes

Xefo 8 mg tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis konsulteerige enne ravimi võtmist oma arstiga.

3. KUIDAS XEFO't VÕTTA

Võtke Xefo't alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanud: Tavaline annus on 8...16 mg ööpäevas, jagatuna 2-3 manustamiskorrale. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 16 mg.

Xefo õhukese polümeerikattega tablette võetakse enne sööki koos piisava koguse vedelikuga.

Xefo kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole vastavate andmete puudumise tõttu soovitatav.

Kui te võtate Xefo't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate rohkem Xefo't kui ette nähtud, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Üleannustamise võimalikeks sümptomiteks on: iiveldus, oksendamine, kesknärvisüsteemi talitluse häired (pearinglus, nägemishäired)

Kui te unustate Xefo't võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Xefo põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ravimid nagu Xefo võivad olla seotud südamelihaseinfarti või insuldi kõrge riskiga

Kõige sagedasemateks lornoksikaami kasutamisel täheldatud kõrvaltoimeteks on iiveldus, düspepsia, seedehäire, kõhuvalu, oksendamine ja kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 10-st, ent rohkem kui 1 inimesel 100-st):

Kerge ja mööduv peavalu, pearinglus, iiveldus, kõhuvalu, seedehäire, kõhulahtisus, oksendamine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 100-st, ent rohkem kui 1 inimesel 1000-st):

Isutus, unetus, depressioon, konjunktiviit, vertiigo, kõrvade kumisemine, südamepekslemine, tahhükardia, punetus, kõhukinnisus, kõhupuhitus, rõhitised, suukuivus, gastriit, maohaavand, ülakõhuvalu, kaksteistsõrmiksoole haavand, suulimaskesta haavandid, maksaensüümide ((SGPT (ALT) või SGOT (AST))sisalduse suurenemine, lööve, nahasügelus, ülemäärane higistamine, punetav lööve, nõgestõbi, juuste väljalangemine, liigesvalu, reumatoidartriit, osteoartroos, halbe enesetunne, näopiirkonna turse, kehakaalu muutus, turse, nohu.

Harva esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 1000-st, ent rohkem kui 1 inimesel 10000-st):

Farüüngiit, aneemia, trombotsüütide arvu vähenemine veres, valgeliblede arvu vähenemine veres, ülitundlikkus, segadus, närvilisus, eritus, unisus, paresteesia, maitsetundlikkuse häire, värisemine, migreen, nägemishäired, kõrge vererõhk, kuumad hood, verejooks, verevalu, õhupuudus, kõha, veriroe, veriokse, suulimaskesta põletik, söögitoru põletik, mao-söögitoru refluks, neelamishäire, aftoosne (villiline) suulimaskesta põletik, keelepõletik, maksafunktsiooni häire, nahapõletik, luuvalu, lihasspasmid, lihasvalu, öine urineerimine, urineerimishäired, astenia, veritsusaja pikenemine, purpur, bronhospasm, jääklämmastiku ja kreatiniini sisalduse suurenemine veres, peptilise haavandi mulgustumine.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 10000-st):

Maksarakkude kahjustus, ekhümoos, turse ja villiline nahareaktsioon, Stevens-Johnson'i sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS XEFO't SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage Xefo't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbile.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Xefo sisaldab

- Toimeaine on lornoksikaam. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 8 mg lornoksikaami.
- Abiained on:
Tableti tuum: laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, povidoon K30, kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat.
Õhuke polümeerikate: makrogool, titaandioksiid (E171), talk, hüpromelloos.

Kuidas Xefo välja näeb ja pakendi sisu

Valged või kollakasvalged piklikud, õhukese polümeerikattega tabletid, millel on pealetrükk „L08“.

Pakendi suurused: 10, 20, 30, 50, 100, 250 ja 500 õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja:

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Tootja:

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Infoleht on viimati kooskõlastatud:

Täidetakse riiklikult

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

XEFO RAPID ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 8 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]
Lornoksikaam

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Xefo Rapid ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xefo Rapid võtmist
3. Kuidas Xefo Rapid't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xefo Rapid't säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON XEFO RAPID JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Xefo Rapid (lornoksikaam) on oksikaamide klassi kuuluv mittesteroidne põletikuvastane ja antireumaatiline ravim (MSPVA), mida kasutatakse nõrga kuni mõõduka tugevusega ägeda valu lühiajaliseks raviks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE XEFO RAPID VÕTMIST

Ärge võtke Xefo Rapid'it

- kui te olete allergiline (ülitundlik) lornoksikaami või Xefo Rapid mõne koostisosa suhtes;
- kui teil on trombotsütopeenia;
- kui te olete ülitundlik teiste MSPVA-de, sealhulgas atsetüülsalitsüülhappe suhtes;
- kui teil on raske südamepuudulikkus;
- kui teil on seedetrakti verejooks, ajuverejooks või mõni muu verejooks;
- kui teil on varasema ravi ajal MSPVA-dega esinenud seedetrakti verejooks või –mulgustumine;
- kui teil on aktiivne või korduv peptiline haavand;
- kui teil on raske maksafunktsiooni puudulikkus;
- kui teil on raske neerufunktsiooni puudulikkus;
- raseduse viimases kolme kuu vältel.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Xefo Rapid

- kui teil on neerufunktsiooni puudulikkus;
- kui teil on kõrge vererõhk või südamepuudulikkus, mille väljenduseks on vedelikupeetus ja tursed;
- kui teil on haavandiline koliit või Crohn'i tõbi;
- kui teil on kalduvus verejooksudele.

Kui teil on vere hüübivushäire, maksafunktsiooni puudulikkus, kui te olete eakas või kui teie ravi kestab kauem kui 3 kuud, siis peab arst teid vereanalüüse tehes regulaarselt jälgima.

Kui te saate ravi hepariini või takroliimusega, siis informeerige sellest oma arsti kui teil alustakse ravi Xefo Rapid'iga.

Xefo Rapid'it ei tohi kasutada samaaegselt koos teiste MSPVA-dega, nagu näiteks atsetüülsalitsüülhape, ibuprofeen või tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid. Kahtluse korral pidage nõu oma arstiga.

Kui ravi ajal tekib seedetrakti verejooks, nahalööve, limaskestast kahjustus või mõni muu ülitundlikkusele viitav sümptom katkestage koheselt Xefo Rapid'i võtmine ja võtke ühendust oma arstiga.

Ravimid nagu Xefo võivad olla seotud südamelihaseinfarti või insuldi kõrge riskiga. Igasugune risk on tõenäolisem suurte annuste võtmisel ja pika-ajalisel kasutamisel. Ärge ületage ravimi soovitatavat annust või ravi kestvust.

Kui teil on probleeme südamega, kui teil on olnud hiljuti insult või kui te arvate, et teil esineb risk selliste seisundite tekkimiseks (näiteks kui teil on kõrge vererõhk, suhkurtõbi, kõrge kolesteroolisisaldus veres või kui te suitsetate), siis peate enne diklofenaki võtmist arutama oma raviarsti või apteekriga.

Võtmine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Xefo Rapid võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Eriti ettevaatlik tuleb olla juhtudel, kui te kasutate samaaegselt järgmisi ravimeid:

- tsimetidiin;
- antikoagulandid (nt hepariin, fenprokumoon);
- kortikosteroidid;
- metotreksaat;
- liitium;
- immunosupressandid (nt tsüklosporiin, takroliimus);
- teatud südameravimid (digoksiin, AKE-inhibiitorid, beeta-blokaatorid);
- diureetikumid;
- kinolooni-tüüpi antibiootikumid;
- trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid;
- MSPVA-d (nt ibuprofeen, atsetüülsalitsüülhape);
- selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSTI);
- sulfonüüluurea preparaadid;
- CYP2C9 isoensüümide indutseerijad ja inhibiitorid.

Xefo Rapid'i võtmine koos toidu ja joogiga

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

Samaaegne söömine võib aeglustada Xefo Rapid'i imendumist seedetraktist.

Rasedus ja imetamine

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Raseduse esimese kuue kuu vältel ja rinnaga toitmise ajal ei ole soovitatav Xefo't kasutada. Raseduse viimase kolme kuu vältel ei tohi Xefo't võtta.

Xefo võib kahjustada viljakust, mistõttu seda ei soovitata kasutada naistel, kes soovivad rasestuda. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või kellel uuritakse viljatuse põhjuseid, tuleks kaaluda ravi katkestamist lornoksikaamiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xefo Rapid ei mõjuta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

3. KUIDAS XEFO RAPID'it VÕTTA

Võtke Xefo Rapid't alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanud: Tavaline annus on 8...16 mg ööpäevas, jagatuna kaheks 8 mg annuseks. Esimesel ravipäeval võib algannus olla 16 mg, 12 tunni möödudes võib võtta täiendavalt veel 8 mg. Pärast esimest ravipäeva on maksimaalne soovitatav ööpäevane annus 16 mg.

Xefo Rapid õhukese polümeerikattega tablette võetakse enne sööki koos piisava koguse vedelikuga.

Xefo Rapid'i kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole vastavate andmete puudumise tõttu soovitatav.

Kui te võtate Xefo Rapid'it rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate rohkem Xefo Rapid'it kui ette nähtud, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Üleannustamise võimalikeks sümptomiteks on: iiveldus, oksendamine, kesknärvisüsteemi talitluse häired (pearinglus, nägemishäired)

Kui te unustate Xefo Rapid'it võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Xefo Rapid põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ravimid nagu Xefo võivad olla seotud südamelihaseinfarti või insuldi kõrgenenud riskiga.

Kõige sagedasemateks lornoksikaami kasutamisel täheldatud kõrvaltoimeteks on iiveldus, düspepsia, seedehäire, kõhuvalu, oksendamine ja kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 10-st, ent rohkem kui 1 inimesel 100-st):

Kerge ja mööduv peavalu, pearinglus, iiveldus, kõhuvalu, seedehäire, kõhulahtisus, oksendamine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 100-st, ent rohkem kui 1 inimesel 1000-st):

Isutus, unetus, depressioon, konjunktiviit, vertiigo, kõrvade kumisemine, südamepekslemine, tahhükardia, punetus, kõhukinnisus, kõhupuhitus, rõhitised, suukuivus, gastriit, maohaavand, ülakõhuvalu, kaksteistsõrmiksoole haavand, suulimaskesta haavandid, maksaensüümide ((SGPT (ALT) või SGOT (AST))sisalduse suurenemine, lööve, nahasügelus, ülemäärane higistamine, punetav lööve, nõgestõbi, juuste väljalangemine, liigesvalu, reumatoidartriit, osteoartroos, halbe enesetunne, näopiirkonna turse, kehakaalu muutus, turse, nohu.

Harva esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 1000-st, ent rohkem kui 1 inimesel 10000-st):

Farüngiit, aneemia, trombotsüütide arvu vähenemine veres, valgeliblede arvu vähenemine veres, ülitundlikkus, segadus, närvilisus, eritus, unisus, paresteesia, maitsetundlikkuse häire, värisemine, migreen, nägemishäired, kõrge vererõhk, kuumad hood, verejooks, verevalu, õhupuudus, kõha, veriroe, veriokse, suulimaskesta põletik, söögitoru põletik, mao-söögitoru refluks, neelamishäire, aftoosne (villiline) suulimaskesta põletik, keelepõletik, maksafunktsiooni häire, nahapõletik, luuvalu, lihasspasmid, lihasvalu, öine urineerimine, urineerimishäired, astenia, veritsusaja pikenemine, purpur, bronhospasm, jääklämmastiku ja kreatiniini sisalduse suurenemine veres, peptilise haavandi mulgustumine.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 10000-st):

Maksarakkude kahjustus, ekhümoos, turse ja villiline nahareaktsioon, Stevens-Johnson'i sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS XEFO RAPID't SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge kasutage Xefo Rapid'it pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbile.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Xefo Rapid sisaldab

- Toimeaine on lornoksikaam. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 8 mg lornoksikaami.
- Abiained on:
Tableti tuum: mikrokristalne tselluloos, naatriumvesinikkarbonaat, kaltsiumvesinikfosfaat (veevaba), väheasendatud hüdroksüpropüülselluloos, hüdroksüpropüülselluloos, kaltsiumstearaat
Õhuke polümeerikate: titaandioksiid (E171), talk, propüleenglükool, hüpromelloos.

Kuidas Xefo Rapid välja näeb ja pakendi sisu

Valged või kollakasvalged ümmargused, õhukese polümeerikattega tabletid.

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

Müügiloa hoidja:

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Tootja:

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Infoleht on viimati kooskõlastatud:

Täidetakse riiklikult

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

XEFO ja teised seotud nimed (vaata Annex I) 8 mg pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks
[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]
Lornoksikaam

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Xefo 4 mg/ml ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xefo 4 mg/ml kasutamist
3. Kuidas Xefo 4 mg/ml kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xefo 4 mg/ml kasutada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON XEFO 4 MG/ML JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Xefo 4 mg/ml on oksikaamide klassi kuuluv mittesteroidne põletikuvastane ja antireumaatiline ravim (MSPVA), mida kasutatakse nõrga kuni mõõduka tugevusega valu lühiajaliseks raviks kui suukaudne manustamine ei ole sobiv.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE XEFO 4 MG/ML KASUTAMIST

Ärge kasutage Xefo 4 mg/ml

- kui te olete allergiline (ülitundlik) lornoksikaami või Xefo 4 mg/ml mõne koostisosa suhtes;
- kui teil on trombotsütopeenia;
- kui te olete ülitundlik teiste MSPVA-de, sealhulgas atsetüülsalitsüülhappe suhtes;
- kui teil on raske südamepuudulikkus;
- kui teil on seedetrakti verejooks, ajuverejooks või mõni muu verejooks;
- kui teil on varasema ravi ajal MSPVA-dega esinenud seedetrakti verejooks või –mulgustumine;
- kui teil on aktiivne või korduv peptiline haavand;
- kui teil on raske maksafunktsiooni puudulikkus;
- kui teil on raske neerufunktsiooni puudulikkus;
- raseduse viimases kolme kuu vältel.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Xefo 4 mg/ml

- kui teil on neerufunktsiooni puudulikkus;
- kui teil on kõrge vererõhk või südamepuudulikkus, mille väljenduseks on vedelikupeetus ja tursed;
- kui teil on haavandiline koliit või Crohn'i tõbi;
- kui teil on kalduvus verejooksudele.

Kui teil on vere hüübivushäire, maksafunktsiooni puudulikkus, kui te olete eakas või kui teie ravi kestab kauem kui 3 kuud, siis peab arst teid vereanalüüse tehes regulaarselt jälgima.

Kui te saate ravi hepariini või takroliimusega, siis informeerige sellest oma arsti kui teil alustakse ravi Xefo 4 mg/ml'iga.

Xefo 4 mg/ml'i ei tohi kasutada samaaegselt koos teiste MSPVA-dega, nagu näiteks atsetüülsalitsüülhappe, ibuprofeeni või tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitorid. Kahtluse korral pidage nõu oma arstiga.

Kui ravi ajal tekib seedetrakti verejooks, nahalööve, limaskestast kahjustus või mõni muu ülitundlikkusele viitav sümptom katkestage koheselt Xefo 4 mg/ml'i kasutamine ja võtke ühendust oma arstiga.

Ravimid nagu Xefo võivad olla seotud südamelihaseinfarti või insuldi kõrge riskiga. Igasugune risk on tõenäolisem suurte annuste võtmisel ja pika-ajalisel kasutamisel. Ärge ületage ravimi soovitatavat annust või ravi kestvust.

Kui teil on probleeme südamega, kui teil on olnud hiljuti insult või kui te arvate, et teil esineb risk selliste seisundite tekkimiseks (näiteks kui teil on kõrge vererõhk, suhkurtõbi, kõrge kolesteroolisisaldus veres või kui te suitsetate), siis peate enne diklofenaki võtmist arutama oma raviarsti või apteekriga.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Xefo 4 mg/ml võib mõjutada teiste ravimite toimet.

Eriti ettevaatlik tuleb olla juhtudel, kui te kasutate samaaegselt järgmisi ravimeid:

- tsimetidiin;
- antikoagulandid (nt hepariin, fenprokumoon);
- kortikosteroidid;
- metotreksaat;
- liitium;
- immunosuppressandid (nt tsüklosporiin, takroliimus);
- teatud südameravimid (digoksiin, AKE-inhibiitorid, beeta-blokaatorid);
- diureetikumid;
- kinolooni-tüüpi antibiootikumid;
- trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid;
- MSPVA-d (nt ibuprofeen, atsetüülsalitsüülhappe);
- selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSTI);
- sulfonüüluurea preparaadid;
- CYP2C9 isoensüümide indutseerijad ja inhibiitorid.

Rasedus ja imetamine

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Raseduse esimese kuue kuu vältel ja rinnaga toitmise ajal ei ole soovitatav Xefo't kasutada. Raseduse viimase kolme kuu vältel ei tohi Xefo't kasutada.

Xefo võib kahjustada viljakust, mistõttu seda ei soovitata kasutada naistel, kes soovivad rasestuda. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või kellel uuritakse viljatuse põhjuseid, tuleks kaaluda ravi katkestamist lornoksikaamiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xefo 4 mg/ml ei mõjuta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

3. KUIDAS XEFO 4 MG/ML KASUTADA

Kasutage Xefo 4 mg/ml alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanud: Soovitatav annus on 8 mg intravenoosselt või intramuskulaarselt. Maksimaalne ööpäevane annus ei tohiks ületada 16 mg. Mõned patsiendid võivad esimese 24 tunni jooksul vajada veel ühe täiendava 8 mg-se annuse manustamist.

Xefo 8 mg pulber süstelahuse valmistamiseks lahustatakse enne intravenooset või intramuskulaarset manustamist 2 ml kaasasoleva süsteveega

Xefo 4 mg/ml süstelahust manustatakse kas intravenoosselt või intramuskulaarselt. Intravenoosse manustamise korral tuleb ravimit süstida vähemalt 15 sekundi vältel ja intramuskulaarse manustamise korral vähemalt 5 sekundit vältel.

Väljaarvatud juhul kui sobivus on tõestatud, tuleb Xefo 4 mg/ml süstelahust alati manustada eraldi.

Kui te kasutate Xefo 4 mg/ml rohkem kui ette nähtud

Kui te kasutate rohkem Xefo 4 mg/ml kui ette nähtud, võtke ühendust oma arsti või apteekriga. Üleannustamise võimalikeks sümptomiteks on: iiveldus, oksendamine, kesknärvisüsteemi talitluse häired (pearinglus, nägemishäired)

Kui te unustate Xefo 4 mg/ml'i kasutada

Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Xefo 4 mg/ml põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Ravimid nagu Xefo võivad olla seotud südamelihaseinfarti või insuldi kõrge riskiga

Kõige sagedasemateks lornoksikaami kasutamisel täheldatud kõrvaltoimeteks on iiveldus, düspepsia, seedehäire, kõhuvalu, oksendamine ja kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 10-st, ent rohkem kui 1 inimesel 100-st):

Kerge ja mööduv peavalu, pearinglus, iiveldus, kõhuvalu, seedehäire, kõhulahtisus, oksendamine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 100-st, ent rohkem kui 1 inimesel 1000-st):

Isutus, unetus, depressioon, konjunktiviit, vertiigo, kõrvade kumisemine, südamepekslemine, tahhükardia, punetus, kõhukinnisus, kõhupuhitus, rõhitised, suukuivus, gastriit, maohaavand, ülakõhuvalu, kaksteistsõrmiksoole haavand, suulimaskesta haavandid, maksaensüümide ((SGPT (ALT) või SGOT (AST))sisalduse suurenemine, lööve, nahasügelus, ülemäärane higistamine, punetav lööve, nõgestõbi, juuste väljalangemine, liigesvalu, reumatoidartriit, osteoartroos, halbe enesetunne, näopiirkonna turse, kehakaalu muutus, turse, nohu.

Harva esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 1000-st, ent rohkem kui 1 inimesel 10000-st):

Farüngiit, aneemia, trombotsüütide arvu vähenemine veres, valgeliblede arvu vähenemine veres, ülitundlikkus, segadus, närvilisus, eritus, unisus, paresteesia, maitsetundlikkuse häire, värisemine, migreen, nägemishäired, kõrge vererõhk, kuumad hood, verejooks, verevalum, õhupuudus, kõha, veriroe, veriokse, suulimaskesta põletik, söögitoru põletik, mao-söögitoru refluks, neelamishäire, aftoosne (villiline) suulimaskesta põletik, keelepõletik, maksafunktsiooni häire, nahapõletik, luuvalu, lihasspasmid, lihasvalu, öine urineerimine, urineerimishäired, astenia, veritsusaja pikenemine, purpur, bronhospasm, jääklämmastiku ja kreatiniini sisalduse suurenemine veres, peptilise haavandi mulgustumine.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1 inimesel 10000-st):

Maksarakkude kahjustus, ekhümoos, turse ja villiline nahareaktsioon, Stevens-Johnson'i sündroom, epidermise toksiline nekrolüüs.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS XEFO 4 MG/ML SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida viaal väliskarbis.

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist: 24 tundi temperatuuril 21°C (±2°C).

Silmaga nähtavate rikenemistunnuste korral tuleb lahus hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Keemilis-füüsikalisest vaatevinklist on Xefo 4 mg/ml süstelahus stabiilne 24 tunni vältel kui seda säilitada temperatuuril 21°C (±2°C).

Mikrobioloogilisest vaatevinklist tuleb Xefo 4 mg/ml süstelahus koheselt ära kasutada. Kui seda koheselt ei ära kasutata, langeb vastutus säilitusaja ja –tingimuste eest täielikult kasutajale, siiski ei tohiks see temperatuuril 2...8 °C ületada 24 tundi, väljaarvatud juhul, kui lahustamine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Ärge kasutage Xefo 4 mg/ml pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbil.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Xefo 4 mg/ml sisaldab

Viaal:

- Toimeaine on lornoksikaam.
- Viaal pulbriga sisaldab 8 mg lornoksikaami.
- Valmislahus sisaldab 4 mg/ml lornoksikaami
- Abiained on: mannitool, trometamool, dinaatriumedetaat.

Ampull:

- Lahusti sisaldab süstevett

Kuidas Xefo 4 mg/ml välja näeb ja pakendi sisu

Pulber on kollane, tahke aine ja lahusti on selge lahus.

Pärast lahustamist on süstelahus kollane selge lahus.

Xefo 4 mg/ml süstelahust tarnitakse komplektina, mis sisaldab 1 viaali pulbriga süstelahuse valmistamiseks ning 1 ampulli süsteveega pulbri lahustamiseks.

Pakendi suurused: 1, 5, 6 või 10 komplekti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja:

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Tootja:

[vaata **Annex I**-täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Infoleht on viimati kooskõlastatud:

Täidetakse riiklikult

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Xefo 4 mg/ml pulber ja lahusti süstelahuse valmistamiseks

- Toimeaine on lornoksikaam.
Üks viaal pulbriga sisaldab 8 mg lornoksikaami.
Valmislahus sisaldab 4 mg/ml lornoksikaami.
- Abiained on: mannitool, trometamool, dinaatriumedetaat.

Lahusti:

Üks ampull sisaldab 2 ml süstevett.

Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Xefo 4 mg/ml süstelahus valmistatakse viaalisisu lahustamise teel kaasasoleva süsteveega vahetult enne manustamist.

Valmislahus on kollane, selge lahus.

Pärast lahustamist tuleb nõel vahetada

Intramuskulaarseks manustamiseks tuleb valida piisavalt pikk nõel, et manustada ravim sügavale lihasesse.

Sobimatus

Xefo 4 mg/ml süstelahust võib lahjendada Ringeri lahusega, 0,9%-lise NaCl lahusega või 5%-lise glükoosilahusega.