

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xefo Rapid 8 mg tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 8 mg lornoksykamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Tabletki powlekana, okrągła, o barwie białej do białozółtej, obustronnie wypukła.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

We wszystkich przypadkach dawkowanie należy ustalić w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie.

##### Ostre dolegliwości bólowe

8-16 mg lornoksykamu w dawkach po 8 mg. W pierwszym dniu leczenia podaje się dawkę początkową 16 mg, a następnie po 12 godzinach można dodatkowo podać 8 mg. Po zakończeniu pierwszego dnia leczenia maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 16 mg.

Tabletki powlekane Xefo Rapid należy przyjmować doustnie, popijając odpowiednią ilością płynu.

##### Dodatkowe informacje na temat pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka

##### Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nie zaleca się stosowania lornoksykamu u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

##### Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, u których nie stwierdzono zaburzeń czynności nerek lub wątroby. W tej grupie pacjentów tolerancja działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego jest zmniejszona, dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania lornoksykamu (patrz punkt 4.4).

##### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się zmniejszenie częstotliwości podawania produktu leczniczego Xefo Rapid do podania raz na dobę.

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie częstotliwości podawania produktu leczniczego Xefo Rapid do podania raz na dobę.

Działania niepożądane można ograniczyć, stosując najmniejszą skuteczną dawkę w jak najkrótszym okresie pozwalającym na opanowanie objawów (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na lornoksykam lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Trombocytopenia.
- Objawy nadwrażliwości (astma oskrzelowa, zapalenie błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka) na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy.
- Ciężka niewydolność serca.
- Krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z naczyń mózgowych lub inne powikłania krwotoczne.
- Perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego związane z leczeniem NLPZ w przeszłości.
- Czynna lub nawracająca choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienie (co najmniej dwukrotne rozpoznanie owrzodzenia bądź krwawienia).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >700  $\mu\text{mol/l}$ ).
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy wnikliwie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed zastosowaniem lornoksykamu w następujących zaburzeniach:

- Zaburzenia czynności nerek: Należy zachować ostrożność podczas podawania lornoksykamu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego (stężenie kreatyniny w surowicy 150-300  $\mu\text{mol/l}$ ) do umiarkowanego (stężenie kreatyniny w surowicy 300-700  $\mu\text{mol/l}$ ) z uwagi na zależność nerkowego przepływu krwi od działania prostaglandyn. Leczenie lornoksykmem należy przerwać, jeżeli wystąpi pogorszenie czynności nerek podczas terapii.
- Należy monitorować czynność nerek u pacjentów, u których wykonano rozległy zabieg chirurgiczny, rozpoznano niewydolność serca, leczonych diuretykami lub lekami o przypuszczalnym lub potwierdzonym działaniu uszkodzającym nerki.
- Pacjenci z zaburzeniami krzepnięcia krwi. Zaleca się uważne kontrolowanie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych (np. APTT).
- Zaburzenia czynności wątroby (np. marskość wątroby). Ponieważ podczas leczenia dobowymi dawkami 12-16 mg istnieje ryzyko podwyższonego stężenia lornoksykamu (zwiększenie AUC) u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć regularne monitorowanie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych. Prawdopodobnie pozostałe parametry farmakokinetyczne lornoksykamu są porównywalne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i zdrowych osób.
- Leczenie długotrwałe (ponad 3 miesiące): Zaleca się regularne laboratoryjne badania krwi (hemoglobina), czynności nerek (kreatynina) i badania aktywności enzymów wątrobowych.
- Pacjenci w podeszłym wieku powyżej 65 lat: Zaleca się monitorowanie czynności nerek i wątroby. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku w okresie pooperacyjnym.

Należy unikać jednoczesnego stosowania lornoksykamu i NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2.

Działania niepożądane można ograniczyć, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres niezbędny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz ryzyko działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego i układu krążenia).

Krwawienie, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego: Podczas leczenia NLPZ opisywano krwawienia, owrzodzenia lub perforacje przewodu pokarmowego o potencjalnie śmiertelnym przebiegu. Powikłania te występowały również u pacjentów bez poważnych chorób przewodu pokarmowego i nie zawsze były one poprzedzone objawami zwiastunowymi.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego zwiększa się w przypadku stosowania dużych dawek NLPZ, u osób w podeszłym wieku i u osób z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, szczególnie gdy była ona powikłana krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3). W takich przypadkach należy rozpoczynać leczenie od najmniejszej dostępnej dawki. Należy rozważyć podawanie leków o działaniu gastroprotekcijnym (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) zarówno w tych grupach pacjentów, jak i u osób wymagających skojarzonego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego lub innymi substancjami czynnymi zwiększającymi ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego (patrz poniżej oraz punkt 4.5).

Zaleca się monitorowanie objawów klinicznych w regularnych odstępach czasu.

Pacjenci, u których w przeszłości stwierdzono działanie toksyczne dotyczące przewodu pokarmowego, szczególnie osoby w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy dotyczące przewodu pokarmowego (zwłaszcza krwawienie), dotyczy to przede wszystkim początkowego etapu leczenia.

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego leczenia pacjentów lekami zwiększającymi ryzyko owrzodzeń lub krwawienia, np. doustnymi kortykosteroidami, lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryna), selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny oraz lekami przeciwpłytkowymi (np. kwas acetylosalicylowy) (patrz punkt 4.5).

Leczenie lornoksykamem należy przerwać, jeżeli wystąpi krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego.

NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) z uwagi na ryzyko zaostrzenia przebiegu choroby (patrz punkt 4.8).

U pacjentów w podeszłym wieku po zastosowaniu leków z grupy NLPZ obserwuje się większą częstość występowania reakcji niepożądanych, szczególnie krwawień i perforacji przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.3).

Opisywano związek pomiędzy stosowaniem NLPZ i retencją płynów oraz występowaniem obrzęków. Dlatego konieczne jest zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano nadciśnienie tętnicze i (lub) niewydolność serca.

Opisywano związek pomiędzy stosowaniem NLPZ i retencją płynów oraz występowaniem obrzęków. Dlatego konieczne jest monitorowanie leczenia i wydawanie właściwych zaleceń pacjentom, u których rozpoznano nadciśnienie i (lub) zastoinową niewydolność serca o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Wyniki badań klinicznych i epidemiologicznych wskazują, że niektóre NLPZ (szczególnie stosowane długotrwale w dużych dawkach) mogą nieznacznie nasilać ryzyko występowania zatorów tętnic (np. zawału serca lub udaru naczyniowego mózgu). Dostępne ograniczone dane kliniczne nie pozwalają wykluczyć takiego zagrożenia w przypadku stosowania lornoksykamu.

Leczenie lornoksykamem można rozpocząć dopiero po starannej analizie wskazań u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, stabilną chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyń obwodowych i (lub) mózgowych. Należy również wnikliwie rozważyć wskazania do długotrwałego leczenia, u pacjentów z czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Jednoczesne podawanie NLPZ i heparyny podczas znieczulenia podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego zwiększa ryzyko krwaka śródrzeniowego bądź nadtwardówkowego (patrz punkt 4.5).

U pacjentów leczonych NLPZ bardzo rzadko opisywano przypadki niekiedy śmiertelnych, ciężkich reakcji skórnych, np. złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że największe ryzyko występuje w początkowym okresie leczenia, a objawy najczęściej rozpoczynają się w pierwszym miesiącu terapii. Leczenie lornoksykamem należy przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów wysypki, zmian na błonach śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości.

Należy zachować ostrożność w przypadku podawania pacjentom z astmą oskrzelową lub astmą oskrzelową w wywiadzie, ponieważ donoszono, że w tej grupie NLPZ mogą wywołać nagły skurcz oskrzeli.

U pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym (ang. SLE - Systemic Lupus Erythematosus) lub mieszaną chorobą tkanki łącznej może wystąpić podwyższone ryzyko jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Ponieważ lornoksykam hamuje agregację płytek krwi i wydłuża czas krwawienia, zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów z tendencją do nadmiernego krwawienia.

Równoczesne leczenie NLPZ i takrolimusem może powodować zmniejszenie wywarzania prostacyklin w nerkach, nasilając ryzyko działania nefrotoksycznego. Z tego powodu konieczne jest ściśle monitorowanie stanu pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone.

Podobnie jak w przypadku większości NLPZ opisywano okresowe zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny lub innych wskaźników czynności wątroby w surowicy, jak również zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i azotu mocznikowego we krwi oraz nieprawidłowe wyniki innych wskaźników w badaniach laboratoryjnych. Jeżeli tego rodzaju zaburzenia będą się utrzymywać lub nasilać, należy przerwać leczenie lornoksykamem i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne.

Lornoksykam, podobnie jak inne leki hamujące cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn, może powodować zmniejszenie płodności. Dlatego nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u kobiet planujących ciążę. Należy rozważyć przerwanie stosowania lornoksykamu, jeżeli istnieją trudności z zajściem w ciążę lub prowadzona jest diagnostyka niepłodności.

Wyjątkowo, ospa wietrzna może być przyczyną ciężkich powikłań zakażeń skóry oraz tkanek miękkich.

Do chwili obecnej nie można wykluczyć udziału NLPZ w nasilaniu tego typu zakażeń. Dlatego też należy unikać stosowania lornoksykamu w przypadku wystąpienia ospy wietrznej.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Charakterystyka leczenia skojarzonego lornoksykamu z następującymi produktami leczniczymi:

- Cymetydyna: zwiększenie stężenia lornoksykamu w osoczu (nie wykazano interakcji lornoksykamu i ranitydyny ani lornoksykamu i leków zobojętniających sok żołądkowy).
- Leki przeciwzakrzepowe: NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny (patrz punkt 4.4). Należy skrupulatnie kontrolować wartości INR.
- Fenprokumon: zmniejszenie skuteczności leczenia fenprokumonom.
- Heparyna: jednoczesne podawanie NLPZ i heparyny podczas znieczulenia podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego zwiększa ryzyko wystąpienia krwaka śródrzeniowego bądź nadtwardówkowego (patrz punkt 4.4).
- Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. ACE - Angiotensin-converting Enzyme): zmniejszenie działania hipotensyjnego inhibitora ACE.

- Diuretyki: zmniejszenie działania diuretycznego i hipotensyjnego diuretyków pętlowych, tiazydowych i oszczędzających potas.
- Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne: zmniejszenie działania hipotensyjnego.
- Leki blokujące receptor angiotensyny II: zmniejszenie działania hipotensyjnego.
- Digoksyna: zmniejszenie klirensu nerkowego digoksyny.
- Kortykosteroidy: zwiększenie ryzyka krwawień lub owrzodzeń przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Antybiotyki chinolonowe: zwiększenie ryzyka napadów padaczkowych.
- Leki przeciwplatekcyjne: zwiększenie ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Inne NLPZ: zwiększenie ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego.
- Metotreksat: zwiększenie stężenia metotreksatu w surowicy. Może wystąpić nasilenie objawów toksycznych. Podczas leczenia skojarzonego należy ściśle monitorować stan pacjenta.
- Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRIs - Selective serotonin reuptake inhibitors): zwiększenie ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Lit: NLPZ zmniejszają klirens nerkowy litu. Może to prowadzić do zwiększenia stężenia litu w surowicy do wartości toksycznych. Tak więc, konieczne jest monitorowanie stężenia litu szczególnie po rozpoczęciu i zakończeniu leczenia oraz w okresie modyfikacji dawki.
- Cyklosporyna: zwiększenie stężenia cyklosporyny w surowicy. Działanie nefrotoksyczne cyklosporyny mogą nasilać zmiany zachodzące w nerkach za pośrednictwem prostaglandyn. Podczas leczenia skojarzonego należy monitorować czynność nerek.
- Pochodne sulfonilomocznika (np. glibenklamid): zwiększenie ryzyka hipoglikemii.
- Leki o ustalonym działaniu indukującym lub hamującym izoenzymy układu CYP2C9: lornoksykam, podobnie jak inne NLPZ metabolizowane przez układ cytochromu P-450 2C9 (izoenzym CYP2C9), wykazuje interakcje z lekami indukującymi lub hamującymi aktywność izoenzymów układu CYP2C9 (patrz punkt 5.2 Metabolizm).
- Takrolimus: zmniejszenie wytwarzania prostacyklin w nerkach zwiększa ryzyko działania nefrotoksycznego. Podczas leczenia skojarzonego należy monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4).
- Pemetreksed: NLPZ mogą zmniejszać klirens nerkowy pemetreksedu, powodując nasilenie jego działania toksycznego na nerki i układ pokarmowy oraz mielosupresję.

Xefo Rapid tabletki powlekane wykazują opóźnienie wchłaniania lornoksykamu podczas podawania równocześnie z pokarmem. Dlatego też produktu Xefo Rapid tabletki powlekane nie należy przyjmować z pokarmem, gdy wymagany jest szybki początek działania produktu (ustąpienie bólu).

Pokarm może zmniejszać wchłanianie o około 20% i wydłużać  $T_{max}$ .

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Stosowanie lornoksykamu jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży. Ponadto nie należy podawać produktu leczniczego w pierwszym i drugim trymestrze oraz podczas porodu z uwagi na brak badań dotyczących ekspozycji ogólnoustrojowej płodu.

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania lornoksykamu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronień i występowanie wad wrodzonych serca związane ze stosowaniem inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Uważa się, że na wzrost ryzyka wpływa zwiększenie dawki i czasu trwania leczenia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podanie inhibitora syntezy prostaglandyn nasila śmiertelność zarodków przed implantacją i płodów po implantacji w ścianie macicy. Nie należy podawać inhibitorów syntezy prostaglandyn w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn w trzecim trymestrze ciąży może zwiększać ryzyko działań toksycznych na układ krążenia i oddechowy płodu (przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne) oraz dysfunkcji nerek, zagrażającej niewydolnością tego narządu i zmniejszeniem ilości płynu owodniowego. Stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn w końcowym okresie ciąży może powodować wydłużenie czasu krwawienia u matki i płodu oraz zmniejszać czynność skurczową macicy, prowadząc do opóźnienia lub wydłużenia czasu trwania porodu. Z tego powodu stosowanie lornoksykamu w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

### **Laktacja**

Brak jest danych dotyczących przenikania lornoksykamu do mleka kobiet karmiących piersią. Lornoksykam przenika do mleka karmiących samic szczurów we względnie dużych stężeniach. Z tego powodu nie należy podawać lornoksykamu kobietom karmiącym piersią.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjenci, którzy w trakcie leczenia lornoksykadem odczuwają zawroty głowy i (lub) senność, nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać urządzeń mechanicznych w ruchu.

### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej opisywane działania niepożądane NLPZ dotyczą przewodu pokarmowego. Istnieje ryzyko występowania owrzodzeń przewodu pokarmowego, perforacji lub krwawienia, które niekiedy, szczególnie u osób w podeszłym wieku, mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.4). Po podaniu NLPZ opisywano nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcia, objawy dyspeptyczne, ból brzucha, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie przebiegu zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka.

Można oczekiwać, że działania niepożądane wystąpią u około 20% pacjentów leczonych lornoksykadem. Najczęstsze działania niepożądane lornoksykamu - nudności, objawy dyspeptyczne, niestrawność, ból brzucha, wymioty oraz biegunka - obserwowano u mniej niż 10% uczestników dostępnych badań klinicznych.

U pacjentów leczonych NLPZ opisywano również obrzęki, nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca.

Wyniki badań klinicznych i epidemiologicznych wskazują, że niektóre NLPZ (szczególnie podawane długotrwale w dużych dawkach) mogą zwiększać ryzyko zatorów tętnic (np. zawału serca lub udaru naczyniowego mózgu, patrz punkt 4.4).

Wyjątkowo, mogą wystąpić poważne, powikłane zakażenia skóry oraz tkanek miękkich w trakcie chorowania na ospę wietrzną.

Wymienione poniżej działania niepożądane, wystąpiły u ponad 0,05% z 6417 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych II, III i IV fazy.

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: zapalenie gardła.

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, wydłużenie czasu krwawienia.

Bardzo rzadko: wybroczyny krwawe; donoszono, że po zastosowaniu leków z grupy NLPZ mogą wystąpić potencjalnie ciężkie choroby hematologiczne takie jak: neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna.

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość, reakcje rzekomoalergiczne, anafilaksja.

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt, zmiany masy ciała.

#### Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność, depresja.

Rzadko: dezorientacja, zdenerwowanie, pobudzenie.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często: łagodne i przemijające bóle głowy, zawroty głowy.

Rzadko: senność, parestezje, zaburzenia smaku, drżenie, migrena.

Bardzo rzadko: jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym (ang. SLE - Systemic Lupus Erythematosus) i mieszaną chorobą tkanki łącznej (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia oka

Niezbyt często: zapalenie spojówek.

Rzadko: zaburzenia widzenia.

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy, szumy uszne.

#### Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatanie serca, częstoskurcz, obrzęk, niewydolność serca.

#### Zaburzenia naczyńiowe

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie skóry, obrzęk.

Rzadko: nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, krwotok, krwiak.

#### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: zapalenie błony śluzowej nosa.

Rzadko: duszność, kaszel, skurcz oskrzeli.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, ból brzucha, niestrawność, biegunka, wymioty.

Niezbyt często: zaparcia, wzdęcia, odbijania ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenie żołądka, ból nadbrzusza, owrzodzenie dwunastnicy, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej.

Rzadko: smoliste stolce, krwawe wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej przełyku, refluks żołądkowo-przełykowy, trudności w przełykaniu, aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, perforacja owrzodzenia trawiennego, krwotok z przewodu pokarmowego.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, AlAT lub AspAT.

Bardzo rzadko: hepatotoksyczność objawiająca się np. zaburzeniami czynności wątroby, zapaleniem wątroby, żółtaczką i cholestazą.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka, świąd, nadmierne pocenie się, wysypka rumieniowata, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, łysienie.

Rzadko: zapalenie skóry i wyprysk, plamica.

Bardzo rzadko: reakcje pęcherzowe i przebiegające z obrzękiem, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów.

Rzadko: bóle kości, kurcze i bóle mięśni.

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: oddawanie moczu w nocy, zaburzenia oddawania moczu, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi.

Bardzo rzadko: Lornoksykam może przyspieszyć wystąpienie ostrej niewydolności nerek u pacjentów, u których utrzymanie przepływu krwi przez nerki zależne jest od prostaglandyn (patrz punkt 4.4).

Opisywano przypadki działania nefrotoksycznego, w tym zapalenie nerek i zespół nerczycowy charakterystyczne dla leków z grupy NLPZ.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: złe samopoczucie, obrzęk twarzy.

Rzadko: osłabienie.

### **4.9 Przedawkowanie**

Aktualnie brak jest doświadczeń dotyczących przedawkowania. Z tego powodu nie można określić następstw przedawkowania ani zaleceń dotyczących swoistych metod leczenia. Niemniej jednak wydaje się, że przedawkowanie lornoksykamu może wywoływać następujące objawy: nudności, wymioty, objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia widzenia). W przypadkach o ciężkim przebiegu może wystąpić ataksja przechodząca w śpiączkę, skurcze mięśni, uszkodzenie wątroby i nerek oraz, przypuszczalnie, zaburzenia krzepnięcia krwi.

W przypadku rozpoznania lub podejrzenia przedawkowania należy przerwać stosowanie produktu leczniczego. Okres półtrwania lornoksykamu jest krótki. Produkt leczniczy jest szybko wydalany. Lornoksykam nie jest usuwany podczas dializy. Aktualnie nie jest znana swoista odtrutka. Należy rozważyć zastosowanie zwykłych doraźnych metod, w tym płukanie żołądka. W oparciu o ogólne zasady, podanie węgla aktywowanego bezpośrednio po zażyciu lornoksykamu może prowadzić do ograniczenia wchłaniania produktu leczniczego. W zaburzeniach przewodności pokarmowej można stosować np. analogi prostaglandyn lub ranitydynę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, oksykamy  
Kod ATC: M01 AC05

Lornoksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym o działaniu przeciwbólowym.

Lornoksykam zalicza się do oksykamów, związków działających głównie przez hamowanie syntezy prostaglandyn (hamowanie aktywności cyklooksygenazy) prowadzące do zmniejszenia wrażliwości obwodowych nocyceptorów i redukcji nasilenia reakcji zapalnej. Sugerowano również działanie na poziomie nocyceptorów centralnych, niezależne od efektu przeciwzapalnego.

Lornoksykam nie wpływa na parametry objawów życiowych (temperaturę ciała, częstotliwość oddechów, częstość akcji serca, ciśnienie tętnicze, zapis EKG ani wynik spirometrii).

Działanie przeciwbólowe lornoksykamu wykazano w kilku próbach klinicznych w fazie badań produktu leczniczego.



Hamowanie syntezy prostaglandyn prowadzi do podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego i wykazuje ogólnoustrojowe działanie zwiększające ryzyko owrzodzeń. Dlatego działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego występują często podczas leczenia lornoksykmem oraz innymi lekami z grupy NLPZ.

W badaniu klinicznym dotyczącym pacjentów z bólem po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego (zab mądrości) wykazano szybszy początek działania lornoksykamu w tabletkach powlekanych Xefo Rapid w porównaniu do lornoksykamu w tabletkach powlekanych.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Lornoksykam ulega szybkiemu i niemal pełnemu wchłonięciu z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 30 minutach od podania. Wartość  $C_{max}$  dla tabletek powlekanych Xefo Rapid jest większa niż  $C_{max}$  dla tabletek powlekanych Xefo i jest równoważna  $C_{max}$  dla postaci pozajelitowej lornoksykamu. Całkowita dostępność biologiczna dla tabletek powlekanych Xefo Rapid wynosi 90-100%, co odpowiada wartości dla tabletek powlekanych Xefo. Nie obserwowano efektu pierwszego przejścia. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 3-4 godziny.

Brak jest danych na temat zażywania tabletek powlekanych Xefo Rapid z posiłkami, jednak na podstawie danych dotyczących tabletek powlekanych Xefo można przyjąć, że zmniejszy się  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  i pole powierzchni pod krzywą (AUC) stężenia lornoksykamu.

### Dystrybucja

Lornoksykam występuje w osoczu w postaci niezmienionej oraz jako hydroksylowany metabolit. Lornoksykam wiąże się z białkami osocza w 99% w sposób niezależny od stężenia.

### Metabolizm

Lornoksykam jest intensywnie metabolizowany w wątrobie. Główną przemianą metaboliczną jest hydroksylacja do postaci nieaktywnej, 5-hydroksylornoksykamu. Przemiany biologiczne lornoksykamu odbywają się przy udziale układu enzymatycznego CYP2C9. Ponieważ enzym ten wykazuje polimorfizm genetyczny, w populacji istnieją osoby o szybkim i wolnym metabolizmie. U osób o wolnym metabolizmie może występować znacznie zwiększone stężenie lornoksykamu w osoczu. Metabolit hydroksylowany jest pozbawiony aktywności farmakologicznej. Lornoksykam jest całkowicie metabolizowany do postaci nieaktywnej, z czego około 2/3 wydalane jest przez wątrobę, a 1/3 przez nerki.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że lornoksykam nie powoduje indukcji enzymów wątrobowych. W badaniach klinicznych nie wykazano gromadzenia lornoksykamu po wielokrotnym podaniu dawek, zgodnych z zaleceniami. Wyniki te potwierdzono przy użyciu danych uzyskanych po rocznym monitorowaniu działania produktu leczniczego.

### Wydalanie

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji macierzystego związku wynosi od 3 do 4 godzin. Po podaniu doustnym około 50% jest wydalane z kałem, a 42% przez nerki, głównie w postaci 5-hydroksylornoksykamu. W przypadku podania pozajelitowego raz lub dwa razy na dobę okres półtrwania 5-hydroksylornoksykamu w fazie eliminacji wynosi około 9 godzin.

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat klirens ulega zmniejszeniu o 30-40%. U pacjentów w podeszłym wieku nie stwierdza się innych istotnych zmian w zakresie wydalania nerkowego lornoksykamu.

U pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek nie występują znaczące zmiany wydalania lornoksykamu, z wyjątkiem nagromadzenia substancji u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby po 7 dniach leczenia dawkami dobowymi 12 mg i 16 mg.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym lornoksykam u kilku gatunków zwierząt stwierdzono działanie nefrotoksyczne i owrzodzenie przewodu pokarmowego.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że podanie inhibitora syntezy prostaglandyn zwiększa śmiertelność zarodków przed implantacją i płodów po implantacji w ścianie macicy. Ponadto w badaniach na zwierzętach, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, zaobserwowano zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych, w tym dotyczących układu sercowo-naczyniowego.

U szczurów lornoksykam powodował zmniejszenie płodności (przez działanie na owulację i implantację) oraz wpływał na przebieg ciąży i porodu. U królików i szczurów lornoksykam powodował przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego na skutek hamowania cyklooksygenazy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna  
Sodu wodorowęglan  
Wapnia wodorofosforan bezwodny  
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona  
Hydroksypropyloceluloza  
Wapnia stearynian

#### Otoczka:

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Glikol propylenowy  
Hypromeloza

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

OPA-Al-PVC/Al blister.  
Wielkości opakowań: 6, 10, 20, 30, 50, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 146 A  
02-305 Warszawa

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

15430

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2009  
Data przedłużenia pozwolenia: 21 czerwca 2011

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04/ 2013