

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xefo Rapid 8 mg tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana (quick release) 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, objawowe leczenie ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego u dorosłych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

We wszystkich przypadkach dawkowanie należy ustalić w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Działania niepożądane można ograniczyć stosując najmniejszą skuteczną dawkę, w najkrótszym okresie pozwalającym na opanowanie objawów (patrz punkt 4.4).

##### *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.

##### Szczególne grupy pacjentów

##### *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. Ponieważ 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 w stopniu od łagodnego do umiarkowanego zaleca się zmniejszenie częstości stosowania produktu leczniczego Xefo Rapid do podania raz na dobę (patrz

punkt 4.4). Lornoksykam jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć zmniejszenie częstości stosowania produktu Xefo Rapid do podania raz na dobę (patrz punkt 4.4). Lornoksykam jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane Xefo Rapid należy przyjmować popijając odpowiednią ilością płynu.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- 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**

Lornoksykam hamuje agregację płytek krwi i wydłuża czas krwawienia. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów ze zwiększoną skłonnością do krwawień.

Należy wnikliwie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed zastosowaniem lornoksykamu u pacjentów z:

- Zaburzeniami czynności nerek: należy zachować ostrożność podczas podawania lornoksykamu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego (stężenie kreatyniny w surowicy  $150\text{-}300 \mu\text{mol/l}$ ) do umiarkowanego (stężenie kreatyniny w surowicy  $300\text{-}700 \mu\text{mol/l}$ ) z uwagi na zależność nerkowego przepływu krwi od działania prostaglandyn (patrz punkt 4.2). Leczenie lornoksykamem należy przerwać, jeżeli wystąpi pogorszenie czynności nerek podczas terapii.
- Należy monitorować czynność nerek u pacjentów:
  - u których wykonano rozległy zabieg chirurgiczny;
  - z rozpoznaną niewydolnością serca;
  - leczonych jednocześnie diuretykami lub lekami o przypuszczalnym lub potwierdzonym działaniu uszkodzającym nerki (patrz punkt 4.5).
- Zaburzeniami krzepnięcia krwi: zaleca się uważne kontrolowanie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych (np. APTT).
- Zaburzeniami czynności wątroby (np. marskość wątroby): zaleca się monitorowanie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ podczas leczenia dobowymi dawkami  $12\text{-}16 \text{ mg}$  istnieje ryzyko podwyższonego stężenia lornoksykamu (zwiększenie AUC) (patrz punkt 5.2). Prawdopodobnie pozostałe

parametry farmakokinetyczne lornoksykamu stosowanego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są porównywalne do parametrów u zdrowych osób.

- U pacjentów w podeszłym wieku powyżej 65 lat: zaleca się monitorowanie czynności nerek i wątroby. Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku w okresie pooperacyjnym.

### Jednoczesne stosowanie NLPZ

Należy unikać jednoczesnego stosowania lornoksykamu i NLPZ (w tym selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2) (patrz punkt 4.5).

### Ograniczanie działań niepożądanych

Działania niepożądane można ograniczyć, stosując najmniejszą skuteczną dawkę w najkrótszym okresie niezbędnym do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz ryzyko działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego i układu krążenia poniżej).

### 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 (patrz punkt 4.2). Należy rozważyć podawanie leków o działaniu gastroprotektynnym (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) zarówno w tych grupach pacjentów, jak i u osób wymagających skojarzonego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego lub innymi produktami leczniczymi 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 zostać poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkich nietypowych objawów dotyczących przewodu pokarmowego (zwłaszcza krwawienie), szczególnie w początkowym etapie leczenia.

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

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

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

### Osoby w podeszłym wieku

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 4.2).

## Wpływ na układ sercowo-naczyniowy i mózgowo-naczyniowy

Opisywano związek pomiędzy stosowaniem NLPZ oraz retencją płynów i występowaniem obrzęków. Dlatego konieczne jest monitorowanie leczenia i wydawanie właściwych zaleceń pacjentom, u których w przeszłości lub obecnie 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 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).

## Zaburzenia skórne

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

## Zaburzenia układu oddechowego

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.

## Toczeń rumieniowaty układowy i mieszana choroba tkanki łącznej

Należy zachować ostrożność u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (ang. SLE - *Systemic Lupus Erythematosus*) lub mieszaną chorobą tkanki łącznej, ponieważ może wystąpić podwyższone ryzyko jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

## Nefrotoksyczność

Równoczesne leczenie NLPZ i takrolimusem może zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego ze względu na zmniejszenie wywarzania prostacyklin w nerkach. Z tego powodu konieczne jest ściśle monitorowanie stanu pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (patrz punkt 4.5).

## Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

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 lornoksykaniem i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne.

### Płodność

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 (patrz punkt 4.6).

### Ospa wietrzna

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, które może zwiększać ryzyko działań niepożądanych (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 fenprokumonomem.
- Heparyna: jednoczesne podawanie NLPZ i heparyny podczas znieczulenia podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego zwiększa ryzyko wystąpienia krwawienia i krwiaka 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 (zwiększone ryzyko hiperkaliemii i nefrotoksyczności).
- Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne: zmniejszenie działania hipotensyjnego.
- Leki blokujące receptor angiotensyny II: zmniejszenie działania hipotensyjnego.
- Digoksyna: zmniejszenie klirensu nerkowego digoksyny, co zwiększa ryzyko toksyczności digoksyny.
- Kortykosteroidy: zwiększenie ryzyka krwawień lub owrzodzeń przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Antybiotyki chinolonowe (np. lewofloksacyna, ofloksacyna): zwiększenie ryzyka napadów padaczkowych.
- Leki przeciwplatekcyjne (np. klopidoogrel): zwiększenie ryzyka krwawień (patrz punkt 4.4).
- Inne NLPZ: zwiększenie ryzyka krwawienia lub owrzodzenia 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 (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  $T_{max}$  (patrz punkt 5.2).

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

##### Ciąża

Stosowanie lornoksykamu jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3). 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 nadeśnienie 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).

##### Karmienie piersią

Brak jest danych dotyczących przenikania lornoksykamu do mleka kobiet karmiących piersią. Lornoksyam przenika do mleka karmiących samic szczurów we względnie dużych stężeniach. Nie należy podawać lornoksykamu kobietom karmiącym piersią.

##### Płodność

Stosowanie lornoksykamu, podobnie jak w przypadku każdego leku, o którym wiadomo, że hamuje cyklooksygenazę / syntezę prostaglandyn, może upośledzać płodność i nie jest zalecane jego stosowanie u kobiet planujących ciążę. Należy rozważyć przerwanie stosowania lornoksykamu u kobiet, u których istnieją trudności z zajściem w ciążę lub prowadzona jest diagnostyka niepłodności.

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

Pacjenci, którzy w trakcie leczenia lornoksykamem odczuwają zawroty głowy i (lub) senność, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### 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 lornoksykamem. 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 w tabeli 1 działania niepożądane, wystąpiły u ponad 0,05% z 6417 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych II, III i IV fazy.

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej według następującej klasyfikacji częstości występowania: 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).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
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, w tym reakcje rzekomoalergiczne i anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Jadłowstręt, zmiany masy ciała
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna, depresja
	Rzadko	Dezorientacja, zdenerwowanie, pobudzenie

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
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 (SLE) i mieszaną chorobą tkanki łącznej (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek
	Rzadko	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy, szумы uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca, częstoskurcz, obrzęk, niewydolność serca (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe	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, wyprysk, plamica
	Bardzo rzadko	Reakcje pęcherzowe i przebiegające z obrzękiem, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie 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



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
		nerczycowy charakterystyczne dla leków z grupy NLPZ.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Złe samopoczucie, obrzęk twarzy
	Rzadko	Oslabienie

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl). Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **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 w przypadku przedawkowania lornoksykamu można zaobserwować następujące objawy: nudności, wymioty, objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia widzenia). W przypadkach o ciężkim przebiegu mogą wystąpić również objawy, takie jak ataksja (przechodząca w śpiączkę i 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 przewodzenia pokarmowego można stosować np. analogi prostaglandyn lub ranitydynę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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.

#### Działanie farmakodynamiczne

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

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 lornoksykadem oraz innymi lekami z grupy NLPZ.

W badaniu klinicznym dotyczącym pacjentów z bólem po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego (zęb 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 lornoksykamu w tabletkach powlekanych Xefo Rapid jest większa niż  $C_{max}$  dla lornoksykamu w tabletkach powlekanych i jest równoważna  $C_{max}$  dla postaci pozajelitowej lornoksykamu. Całkowita dostępność biologiczna dla lornoksykamu w tabletkach powlekanych Xefo Rapid wynosi 90-100%, co odpowiada wartości dla lornoksykamu w tabletkach powlekanych. Nie obserwowano efektu pierwszego przejścia.

Brak jest danych na temat zażywania lornoksykamu w tabletkach powlekanych Xefo Rapid z posiłkami, jednak na podstawie danych dotyczących lornoksykamu w tabletkach powlekanych można przyjąć, że zmniejszy się  $C_{max}$ , zwiększy się  $T_{max}$  i zmniejszy się 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. Występuje również w płynie stawowym po wielokrotnym dawkowaniu.

### 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.

### Eliminacja

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 w przybliżeniu 9 godzin. Brak dowodów na to, że szybkość eliminacji zmienia się po wielokrotnym podaniu dawki.

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 lornoksykamu u kilku gatunków zwierząt stwierdzono działanie nefrotoksyczne i owrzodzenie przewodu pokarmowego.

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.

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.

## **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 (E171)  
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**

Blister OPA-Aluminium-PVC/Aluminium.

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 specjalnych wymagań.

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

Takeda Pharma sp. z o.o.  
ul. Prosta 68  
00-838 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

15430

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 czerwca 2011

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

03 października 2019