

## **1. IME ZDRAVILA**

Xefo 8 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 8 mg lornoksikama.

Pomožne snovi: laktoza monohidrat 90 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta

Bela do rumenkasta podolgovata filmsko obložena tableta z odtisom „L08“.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

- Kratkotrajno lajšanje akutne blage do zmerne bolečine
- Simptomatsko lajšanje bolečine in vnetja pri osteoartrozi
- Simptomatsko lajšanje bolečine in vnetja pri revmatoidnem artritisu

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Pri vseh bolnikih režim odmerjanja prilagodimo odzivu posameznika na zdravljenje.

#### Bolečine

8-16 mg lornoksikama na dan, razdeljenega na 2 ali 3 odmerke. Največji priporočeni dnevni odmerek je 16 mg.

#### Osteoartroza in revmatoidni artritis

Začetni priporočeni odmerek je 12 mg lornoksikama na dan, razdeljen na 2 ali 3 odmerke. Vzdrževalni odmerek ne sme biti večji od 16 mg lornoksikama na dan.

Zdravilo Xefo filmsko obložene tablete je namenjeno peroralni uporabi in ga mora bolnik vzeti z zadostno količino tekočine.

#### Dodatni podatki o posebnih populacijah

##### Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Xefo filmsko obložene tablete pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

##### Starostniki

JAZMP-IA/050/G-01.04.2013

Za bolnike, starejše od 65 let in brez okvare delovanja ledvic in jeter, ni potrebno prilagajati odmerjanja. Pri teh bolnikih zdravilo Xefo filmsko obložene tablete dajemo previdno, saj slabše prenašajo gastrointestinalne neželene učinke zdravila (glejte poglavje 4.4).

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je največji priporočeni dnevni odmerek 12 mg, razdeljen na 2 ali 3 odmerke (glejte poglavje 4.4).

#### Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je največji dnevni odmerek 12 mg, razdeljen na 2 ali 3 odmerke (glejte poglavje 4.4).

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.4).

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za lornoksikam ali katerokoli pomožno snov
- Trombocitopenija
- Preobčutljivost (simptomi, podobni astmi; rinitis; angioedem ali urtikarija) za druga nesteroidna protivnetna zdravila, vključno z acetilsalicilno kislino
- Hudo srčno popuščanje
- Krvavitev v prebavilih, cerebrovaskularna krvavitev ali druge bolezni s krvavitvijo
- Anamneza perforacije ali krvavitve v prebavilih, povezane s predhodnim zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili
- Aktivna peptična razjeda/krvavitev ali anamneza takšne rekurentne bolezni (najmanj dve ločeni epizodi dokazane razjede ali krvavitve)
- Huda okvara jeter
- Huda okvara ledvic (serumski kreatinin >700 µmol/l)
- Tretje tromesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6)

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri naslednjih boleznih lahko lornoksikam dajete le po natančnem vrednotenju tveganj in koristi:

- Okvara ledvic: Pri bolnikih z blago (serumski kreatinin 150-300 µmol/l) do zmerno (serumski kreatinin 300-700 µmol/l) okvaro ledvic zaradi odvisnosti ohranjanja ledvičnega krvotoka od ledvičnih prostaglandinov lornoksikam uporabite previdno. Zdravljenje z lornoksikamom morate prekiniti, če se med zdravljenjem delovanje ledvic poslabša.
- Ledvično funkcijo morate spremljati pri bolnikih po večjih kirurških posegih, bolnikih s srčnim popuščanjem, bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki ali sočasno jemljejo zdravila, ki nedokazano ali dokazano poškodujejo ledvice.
- Bolniki z boleznimi strjevanja krvi: Priporočamo natančno klinično spremljanje in opravljanje laboratorijskih preiskav (npr. aktivirani parcialni tromboplastinski čas).
- Okvara jeter (npr. ciroza jeter): Pri bolnikih z okvaro jeter je morda potrebno klinično spremljanje in opravljanje laboratorijskih preiskav, saj lahko pri zdravljenju z dnevnimi odmerki 12-16 mg pride do kopičenja lornoksikama (zvišanje AUC). Vendar izgleda, da okvara jeter ne vpliva na farmakokinetične parametre lornoksikama v primerjavi z zdravimi preiskovanci.
- Dolgoročno zdravljenje (daljše od 3 mesecev): Priporočamo redne laboratorijske hematološke preiskave (hemoglobin), preiskave ledvične funkcije (kreatinin) in jetrnih encimov.
- Starostniki, starejši od 65 let: Priporočamo spremljanje ledvične in jetrne funkcije. Pri starostnikih po operacijah priporočamo previdnost.

Jemanju lornoksikama sočasno z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, se morate izogniti.

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.2 in tveganja za neželene učinke na prebavilih in srčno-žilne dogodke v nadaljevanju).

Gastrointestinalna krvavitev, razjeda in perforacija: Za vsa nesteroidna protivnetna zdravila so ugotovili, da se lahko kadarkoli med zdravljenjem z ali brez opozorilnih simptomov ali anamneze resnih bolezni prebavil pojavijo gastrointestinalna krvavitev, razjeda ali perforacija, ki ima lahko smrtni izid.

Tveganje gastrointestinalne krvavitve, razjede ali perforacije je višje pri večjih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil, pri bolnikih z anamnezo razjede, zlasti če je prišlo do zapleta s krvavitvijo ali perforacijo (glejte poglavje 4.3) in pri starostnikih. Zdravljenje morate začeti z najnižjim možnim odmerkom. Pri teh bolnikih in pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z nizkimi odmerki acetilsalicilne kisline ali drugimi zdravilnimi učinkovinami, ki povečajo tveganje za gastrointestinalne pojave, je treba preučiti možnost uvedbe kombiniranega zdravljenja z zaščitnimi zdravili (npr. misoprostolom ali zaviralci protonskih črpalk; glejte besedilo v nadaljevanju in poglavje 4.5). Priporočamo redno klinično spremljanje.

Bolniki z anamnezo toksičnosti za prebavila, zlasti starostniki, morajo sporočiti vse nenavadne abdominalne simptome (zlasti krvavitve v prebavilih), še posebej v začetnih fazah zdravljenja. Zdravilo moramo dajati previdno bolnikom, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki lahko zvišajo tveganje nastanka razjed ali krvavitve, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulantni, npr. varfarin, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina ali antitrombotiki, npr. acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

Če se pri bolnikih, ki jemljejo lornoksikam, pojavijo gastrointestinalne krvavitve ali razjede, morate zdravljenje prekiniti.

Nesteroidna protivnetna zdravila morate previdno dajati bolnikom z anamnezo gastrointestinalnih bolezni (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), saj lahko poslabšajo bolezensko stanje (glejte poglavje 4.8).

Pri starostnikih je pogostnost neželenih reakcij pri zdravljenju z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili zvišana, zlasti pogostnost gastrointestinalne krvavitve in perforacije, ki sta lahko smrtni (glejte poglavje 4.3).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo hipertenzije in/ali srčnega popuščanja, saj so v povezavi z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili poročali o zadrževanju tekočin in nastajanju edemov.

Pri bolnikih z anamnezo hipertenzije in/ali blagega kongestivnega srčnega popuščanja sta potrebna ustrezno spremljanje in svetovanje, saj so poročali o povezavi med zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in zadrževanjem tekočin in nastajanjem edemov.

Podatki kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih nesteroidnih protivnetnih zdravil (zlasti v visokih odmerkih in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. miokardnega infarkta ali možganske kapi). Za lornoksikam ni dovolj podatkov, da bi takšno tveganje izključili.

Pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem, dokazano ishemično srčno boleznijo, boleznijo perifernih arterij in/ali cerebrovaskularno boleznijo je treba zdravljenje z lornoksikamom uvesti po natančni preučitvi primera. Skrbna presoja je potrebna pred uvedbo dolgotrajnega zdravljenja pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje).

Sočasno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in heparinom v primeru spinalne ali epiduralne anestezije zviša tveganje nastanka spinalnega/epiduralnega hematoma (glejte poglavje 4.5).

V zelo redkih primerih so opazili hude kožne reakcije (med katerimi so bile nekatere s smrtnim izidom), med drugim eksfoliativni dermatitis, sindrom Stevens-Johnson in toksično epidermalno nekrolizo, ki so bile povezane z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (glejte poglavje 4.8). Največja nevarnost za pojav teh reakcij je v zgodnji fazi zdravljenja, saj se v večini primerov reakcija pojavi v prvem mesecu zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Xefo filmsko obložene tablete morate prekiniti ob prvem pojavu kožnih izpuščajev, lezij na sluznicah ali drugih znakov preobčutljivostne reakcije.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli bronhialno astmo, saj lahko nesteroidna protivnetna zdravila pri takšnih bolnikih izzovejo bronhospazem.

Pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) in mešano vezivnotkivno boleznijo se lahko pojavi povečano tveganje za aseptični meningitis.

Zdravilo Xefo filmsko obložene tablete zmanjša sposobnost agregacije trombocitov in podaljša čas krvavitve, zato je potrebna previdnost pri predpisovanju zdravila bolnikom, ki so nagnjeni h krvavitvam.

Sočasno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in takrolimusom lahko zviša tveganje nefrotoksičnosti zaradi zmanjšane sinteze prostaciklina v ledvicah. Pri bolnikih, ki prejemajo kombinirano zdravljenje s takrolimusom, morate zato natančno spremljati funkcijo ledvic.

Večina nesteroidnih protivnetnih zdravil povzroča občasna zvišanja ravni serumskih transaminaz, serumskega bilirubina in povečanje drugih parametrov jetrne funkcije, kot tudi občasna zvišanja ravni kreatinina v serumu in dušika iz sečnine v krvi ter druge nenormalne laboratorijske teste. Če ugotovite, da so takšne nenormalnosti pomembne, če ne izzvenijo, morate zdravljenje z lornoksikamom prekiniti in izvesti ustrezne preiskave.

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Lornoksikam, kakor tudi druga zdravila, ki zavirajo sintezo ciklooksigenaze/prostaglandina, lahko zmanjšajo plodnost, zato uporaba ni priporočljiva pri ženskah, ki želijo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave pri zanositvi ali opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je treba preučiti prekinitvev zdravljenja z lornoksikamom.

Izjemoma so lahko norice izvor resnih infekcijskih komplikacij kože in mehkih tkiv. Do danes doprinos nesteroidnih protivnetnih zdravil k poslabšanju teh infekcij ne more biti izključen. Zato je priporočljivo, da se ob pojavu noric izogibamo uporabi lornoksikama.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba lornoksikama in

- Cimetidina: Zvišane plazemske koncentracije lornoksikama. (Ni dokazanih interakcij med lornoksikamom in ranitidinom ali med lornoksikamom in antacidi).
- Antikoagulantov: Nesteroidna protivnetna zdravila lahko povečajo učinek antikoagulantov, npr. varfarina (glejte poglavje 4.4). Uvesti morate natančno spremljanje mednarodno umerjenega razmerja INR.
- Fenprokumona: Zmanjšan učinek zdravljenja s fenprokumonom.
- Heparina: Nesteroidna protivnetna zdravila pri sočasnem dajanju heparina zvišajo tveganje nastanka spinalnega ali epiduralnega hematoma v primeru spinalne ali epiduralne anestezije (glejte poglavje 4.4).
- Zaviralcev angiotenzinske konvertaze: Lahko se zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralca angiotenzinske konvertaze.
- Diuretikov: Zmanjšan diuretični in antihipertenzivni učinek diuretikov Henlejeve zanke, tiazidnih diuretikov in diuretikov, ki varčujejo kalij.
- Zaviralcev beta-adrenergičnih receptorjev: Zmanjšana antihipertenzivna učinkovitost.
- Zaviralca angiotenzin II receptorja: Zmanjšana antihipertenzivna učinkovitost.
- Digoksina: Zmanjšan ledvični očistek digoksina.
- Kortikosteroidov: Zvišano tveganje gastrointestinalne razjede ali krvavitve (glejte poglavje 4.4).
- Kinolonskih antibiotikov: Zvišano tveganje krčev.
- Antitrombotikov: Zvišano tveganje gastrointestinalne krvavitve (glejte poglavje 4.4).
- Drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil: Zvišano tveganje gastrointestinalne krvavitve.
- Metotreksata: Zvišane serumske koncentracije metotreksata. Lahko pride do povečane toksičnosti. V primeru sočasnega zdravljenja morate bolnika skrbno spremljati.
- Selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI): Zvišano tveganje gastrointestinalne krvavitve (glejte poglavje 4.4).
- Litija: Nesteroidna protivnetna zdravila zavirajo očistek litija, zato se lahko serumske koncentracije litija zvišajo nad mejno vrednost toksičnosti. V teh primerih morate spremljati serumske ravni litija, zlasti med uvedbo zdravljenja, prilagajanjem odmerka in med prekinitvijo zdravljenja.
- Ciklosporina: Zvišane serumske koncentracije ciklosporina. Nefrotoksičnost ciklosporina je lahko povečana preko učinkov, ki so povezani z delovanjem ledvičnih prostaglandinov. V primeru kombiniranega zdravljenja morate spremljati ledvično funkcijo.
- Sulfonilsečnine (npr. glibenklamid): Zvišano tveganje hipoglikemije.
- Znanih induktorjev in zaviralcev izoencimov CYP2C9: Lornoksikam (kakor druga nesteroidna protivnetna zdravila, ki so odvisna od citokroma P450 2C9 (izoencim CYP2C9)) ima interakcije z znanimi induktorji in zaviralci izoencimov CYP2C9 (glejte poglavje 5.2 Biotransformacija).
- Takrolimusa: Zvišanje tveganja nefrotoksičnosti zaradi zmanjšane sinteze prostaciklina v ledvicah. V primeru kombiniranega zdravljenja morate spremljati ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.4).
- Pemetrekseda: Nesteroidna protivnetna zdravila lahko zmanjšajo ledvični očistek pemetrekseda, kar lahko poveča toksičen učinek na ledvice in prebavila ter povzroči mielosupresijo.

Jemanje zdravila Xefo filmsko obložene tablete skupaj s hrano povzroči počasnejšo absorpcijo lornoksikama. Zato se zdravila Xefo filmsko obložene tablete ne sme vzeti s hrano, kadar je potrebno, da začne hitro učinkovati (lajšanje bolečine).

Hrana lahko zmanjša absorpcijo zdravila za približno 20 % in podaljša  $T_{max}$ .

#### 4.6 Nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Zdravilo Xefo filmsko obložene tablete je kontraindicirano v tretjem trimesečju nosečnosti, bolnice ga ne smejo jemati tudi v prvem in drugem trimesečju in pri porodu, ker za lornoksikam ni na voljo kliničnih podatkov o izpostavljenosti zdravilu med nosečnostjo.

Ni zadostnih podatkov o uporabi lornoksikama pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale toksični vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko škodljivo vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka/ploda. Podatki iz epidemioloških študij kažejo zvišano tveganje splava in srčnih okvar po uporabi zaviralca sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Tveganje naj bi se povečevalo v odvisnosti od odmerka in trajanja zdravljenja. Pri živalih dajanje zaviralca sinteze prostaglandinov povzroči večjo pogostnost izgube pred in po nidaciji ter smrtnosti zarodka/ploda. Nosečnice ne smejo jemati zaviralcev sinteze prostaglandinov v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, razen če je nujno potrebno.

Zaradi uporabe zaviralcev sinteze prostaglandinov v tretjem trimesečju nosečnosti se lahko pri plodu razvijejo kardiopulmonalni toksični učinki (prezgodnje zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija) in ledvična disfunkcija, ki lahko povzroči popuščanje ledvic in s tem zmanjšano količino amnijske tekočine. Na koncu nosečnosti lahko zaviralci sinteze prostaglandinov pri materi in plodu povzročijo podaljšanje časa krvavitve ter zavrejo krčenje maternice, kar lahko zakasni ali podaljša porod. Zato je uporaba lornoksikama v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### **Dojenje**

Ni podatkov o izločanju lornoksikama v materino mleko. Pri podganah v obdobju laktacije se lornoksikam izloča v mleko v relativno visokih koncentracijah. Zato lornoksikama doječe matere ne smejo jemati.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Bolniki, pri katerih se med zdravljenjem z lornoksikamom pojavi omotica in/ali zaspanost, ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

### **4.8 Neželeni učinki**

Najpogosteje navedeni neželeni učinki nesteroidnih protivnetnih zdravil so gastrointestinalne narave. Lahko se pojavijo peptični ulkusi, perforacija ali krvavitve v prebavilih, tudi s smrtnimi primeri, zlasti pri starostnikih (glejte poglavje 4.4). Pri uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil so poročali o pojavu navzee, bruhanja, driske, flatulence, obstipacije, dispepsije, trebušnih bolečin, črnega blata, hematemeze, ulceroznega stomatitisa ter poslabšanja kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Redkejša so poročila o pojavu gastritisa.

Neželene učinke lahko pričakujemo pri približno 20 % bolnikov, ki se zdravijo z lornoksikamom. Najpogostejši neželeni učinki lornoksikama so navzea, dispepsija, slaba prebava, trebušne bolečine, bruhanje in driska. V razpoložljivih študijah so se ti simptomi na splošno pojavili pri manj kot 10 % bolnikov.

Med zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so opazili edeme, hipertenzijo in srčno popuščanje.

Podatki kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih nesteroidnih protivnetnih zdravil (zlasti v visokih odmerkih in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana s

povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (npr. za miokardni infarkt ali možgansko kap; glejte poglavje 4.4).

Izjemoma pride pri noricah do resnih infekcijskih komplikacij kože in mehkih tkiv.

V nadaljevanju so naštetih neželenih učinkov, ki so se na splošno pojavili pri več kot 0,05 % od 6.417 bolnikov, ki so prejeli lornoksikam v kliničnih preskusih faze II, III in IV.

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### Infekcijske in parazitske bolezni

redki: faringitis

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

redki: anemija, trombocitopenija, levkopenija, podaljšan čas krvavitve

zelo redki: ekhimoza. Poročali so, da nesteroidna protivnetna zdravila povzročajo potencialno resne hematološke motnje kot so nevtropenija, agranulocitoza, aplastična anemija in hemolitična anemija, kar je značilno za to skupino zdravil.

#### Bolezni imunskega sistema

redki: preobčutljivost, anafilaktična reakcija in anafilaksija

#### Presnovne in prehranske motnje

občasni: anoreksija, spremembe telesne mase

#### Psihiatrične motnje

občasni: nespečnost, depresija

redki: zmedenost, živčnost, agitiranost

#### Bolezni živčevja

pogosti: blag in prehodni glavobol, omotica

redki: somnolenca, parestezije, motnje okušanja, tremor, migrena

zelo redki: aseptični meningitis pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) in mešano vezivnotkivno boleznijo (glejte poglavje 4.4)

#### Očesne bolezni

občasni: konjunktivitis

redki: motnje vida

#### Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni: vrtoglavica, tinitus

#### Srčne bolezni

občasni: palpitacije, tahikardija, edem, srčno popuščanje

#### Žilne bolezni

občasni: zardevanje, edem

redki: hipertenzija, vročinsko obilvanje, krvavitev, hematoma

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

občasni: rinitis

redki: dispneja, kašelj, bronhospazem

#### Bolezni prebavil

pogosti: navzea, trebušne bolečine, dispepsija, driska, bruhanje

občasni: obstipacija, flatulenca, spahovanje, suha usta, gastritis, želodčna razjeda, bolečine v zgornjem predelu trebuha, razjeda dvanajstnika, razjeda v ustih

redki: črno blato, hematemeza, stomatitis, ezofagitis, gastroezofagealni refluks, disfagija, aftozni stomatitis, glositis, perforirajoča peptična razjeda, krvavitev v prebavilih

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

občasni: zvišane ravni tastrov jetrne funkcije, SGPT (ALT) ali SGOT (AST)

zelo redki: hepatotoksičnost kot npr.: odpoved jeter, hepatitis, zlatenica in holestaza

#### Bolezni kože in podkožja

občasni: izpuščaj, srbečica, hiperhidroza, eritemski izpuščaj, urtikarija in angioedem, alopecija

redki: dermatitis in ekcem, pupura

zelo redki: edem in mehurjaste reakcije, sindrom Stevens-Johnson, toksična epidermalna nekroliza

#### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni: artralgijs

redki: bolečine v kosteh, mišični krči, mialgijs

#### Bolezni sečil

redki: nikturija, motnje uriniranja, zvišanje ravni dušika iz sečnine in kreatinina v krvi

zelo redki: Lornoksikam lahko izzove akutno odpoved ledvic pri bolnikih z že obstoječo okvaro ledvic, ki so za vzdrževanje pretoka krvi skozi ledvice odvisni od ledvičnih prostoglandinov (glejte poglavje 4.4). Nefrotoksičnost v različnih oblikah vključno z nefritisom in nefrotičnem sindromom je značilna za celo skupino nesteroidnih protivnetnih zdravil.

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni: neugodje, edem obraza

redki: astenija

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Trenutno ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja, kar onemogoča opredelitev posledic prevelikega odmerjanja ali priporočil o specifični obravnavi takšnega stanja. Vendar lahko po prevelikem odmerku lornoksikama pričakujemo naslednje simptome: slabost, bruhanje, cerebralni simptomi (omotica, motnje vida). Resni simptomi so ataksija, ki napreduje do kome in krčev, poškodbe jeter in ledvic ter verjetno tudi motnje strjevanja krvi.

V primeru prevelikega odmerjanja ali suma nanj moramo prekiniti zdravljenje. Lornoksikam se zaradi kratke razpolovne dobe hitro izloča. Lornoksikam se ne odstranjuje z dializo. Do sedaj ni znanega specifičnega antidota. V nujnih primerih je treba preučiti možnost uporabe običajnih ukrepov v nujnih primerih, vključno z izpiranjem želodca. Načeloma lahko zmanjšanje absorpcije lornoksikama dosežemo le z dajanjem aktivnega oglja neposredno po zaužitju pripravka. Prebavne težave lahko na primer zdravimo s prostaglandinskim analogom ali ranitidinom.



## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, oksikami.  
Oznaka ATC: M01AC05

Lornoksikam je nesteroidno protivnetno zdravilo z analgetičnimi lastnostmi in spada v skupino oksikamov. Način delovanja lornoksikama je v glavnem vezan na zaviranje sinteze prostaglandinov (zaviranje enima ciklooksigenaze), ki povzroči desenzibilizacijo perifernih nociceptorjev in posledično zaviranje vnetja. Domnevajo, da ima tudi osrednji nociceptični učinek, ki ni odvisen od protivnetnih učinkov.

Lornoksikam ne vpliva na vitalne znake (npr. telesno temperaturo, hitrost dihanja, hitrost srčnega utripa, krvni tlak, EKG, spirometrijo).

Analgetične lastnosti lornoksikama so uspešno dokazali v več kliničnih preskušanjih v fazah razvoja zdravila.

Ker sta z zaviranjem sinteze prostaglandinov (PG) povezana lokalno draženje v prebavilih in sistemski ulcerogeni učinek, so po zdravljenju z lornoksikamom in tudi z ostalimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili pogosti prav gastrointestinalni neželeni učinki.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Lornoksikam se hitro in skoraj popolnoma absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Najvišje plazemske koncentracije doseže po približno 1-2 urah. Absolutna biološka uporabnost lornoksikama je 90-100 %. Učinka prvega prehoda niso opazili. Povprečna razpolovna doba eliminacije je približno 3-4 ure.

Jemanje lornoksikama med obrokom zniža  $C_{max}$  za približno 30 %,  $T_{max}$  pa se podaljša iz 1,5 h na 2,3 h. Absorpcija lornoksikama (izračunana na osnovi AUC) se lahko zmanjša za 20 %.

#### Porazdelitev

Lornoksikam se nahaja v plazmi v nespremenjeni obliki ter kot hidrosiliran presnovek. Vezava lornoksikama na plazemske beljakovine je 99 % in je neodvisna od koncentracije.

#### Biotransformacija

V jetrih poteka obsežna presnova lornoksikama, zlasti v neaktivni presnovek 5-hidroksilornoksikam z reakcijo hidroksilacije. V tem postopku biotransformacije lornoksikama sodeluje CYP2C9. Pri določenih osebah zaradi genskega polimorfizma poteka presnova s tem encimom počasneje, pri drugih pa hitreje. Zaradi tega so lahko pri osebah s počasnejšo presnovo s tem encimom plazemske ravni lornoksikama bistveno višje. Hidrosiliran presnovek ni farmakološko aktiven. Lornoksikam se popolnoma presnovi: približno 2/3 se ga izloči preko jeter, 1/3 pa preko ledvic v obliki neaktivne snovi.

V poskusih na živalskih modelih lornoksikam ni induciral jetrnih encimov. Podatki iz kliničnih preskusov ne kažejo akumulacije lornoksikama po ponovljenem dajanju priporočenih odmerkov. Ti rezultati se ujemajo s podatki o spremljanju zdravila v obdobju enega leta.

#### Izločanje

Povprečna razpolovna doba eliminacije izvirne spojine je 3 do 4 ure. Pri peroralnem dajanju se približno 50 % odmerka izloči z blatom in 42 % preko ledvic, v glavnem kot 5-hidroksilornoksikam. Povprečna razpolovna doba eliminacije 5-hidroksilornoksikama je približno 9 ur po parenteralnem dajanju enkratnega ali dvakratnega dnevnega odmerka.

Pri starostnikih nad 65 let je očistek manjši za 30-40 %. Poleg zmanjšanega očistka drugih pomembnih razlik v kinetičnem profilu lornoksikama pri starostnikih ni.

Pomembnih razlik v kinetičnem profilu lornoksikama pri bolnikih z odpovedovanjem ledvic ali jeter ni, razen akumulacije pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo po 7 dneh zdravljenja z dnevnim odmerkom 12 ali 16 mg.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah toksičnosti pri enem odmerku in ponavljajočih se odmerkih na več živalskih vrstah je lornoksikam povzročil toksične učinke na ledvice in razjede v prebavilih.

Pri živalih dajanje zaviralca sinteze prostaglandinov povzroči večjo pogostnost izgube pred in po nidaciji ter smrtnosti zarodka/ploda. Poleg tega so pri živalih, ki so dobile zaviralec sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze, opazili zvišano pojavljanje različnih malformacij, tudi na srčnožilnem sistemu.

Pri podganah je lornoksikam okvaril plodnost (vpliv na ovulacijo in nidacijo) in vplival na nosečnost ter skotitev. Pri kuncih in podganah je lornoksikam povzročil prezgodnje zaprtje arterioznega duktusa zaradi zaviranja ciklooksigenaze.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro:

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
povidon K 30  
premreženi natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

#### Obloga:

makrogol  
titanov dioksid (E171)  
smukec  
hipromeloza

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot:

neprozoren PVC/aluminij. Vsak pretisni omot vsebuje 10 filmsko obloženih tablet.

Pakiranja: 10, 20, 30, 50 in 100 filmsko obloženih tablet.

Vsebnik za tablete:

steklo, jantarne barve, tipa III (hidrolitski) z aluminijastim navojnim pokrovčkom.

Pakiranja: 250 in 500 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Takeda Pharma A/S

Langebjerg 1

4000 Roskilde

Danska

### **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

5363-I-1287/13

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 05.02.2009

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 01.04.2011

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

01.04.2013