

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DRÓG PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość (stężenie)
Austria	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Artok	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Lornox	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Artok	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dania	Xefo Rapid	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Lornoxicam „Nycomed”	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Belgia	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgia	Xefo	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgia	Xefo	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgia	Xefo Acute	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość (stężenie)
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Bulgaria	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
Bulgaria	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Czechy	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Dania	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dania	Lornoxicam „Nycomed”	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dania	Xefo	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dania	Lornoxicam „Nycomed”	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dania	Xefo	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość (stężenie)
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dania	Xefo Rapid	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dania	Lornoxicam „Nycomed”	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dania	Xefo	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Estonia	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Niemcy	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dania	Lornoxicam „Nycomed”	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
Niemcy	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Niemcy	Telos	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dania	Lornoxicam „Nycomed”	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Niemcy	Telos	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
Grecja	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Grecja	Xefo	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość (stężenie)
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Grecja	Xefo	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Grecja	Xefo Rapid	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Grecja	Xefo	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Węgry	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Włochy	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Włochy	Taigalor	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Włochy	Xefo	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Włochy	Taigalor	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Włochy	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Włochy	Xefo	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Łotwa	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg

Państwo C członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość (stężenie)
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Litwa	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Luksemburg	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgia	Xefo	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgia	Xefo	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgia	Xefo Acute	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgia	Xefo	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Portugalia	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia	Acabel	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość (stężenie)
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia	Bosporon	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia	Acabel	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia	Bosporon	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia	Acabel Rapid	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia	Bosporon Rapid	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia	Acabel	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugalia	Bosporon	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Rumunia	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Hiszpania	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Hiszpania	Acabel	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość (stężenie)
Hiszpania	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Hiszpania	Bosporon	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Hiszpania	Acabel	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Hiszpania	Bosporon	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Hiszpania	Acabel Rapid	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Hiszpania	Bosporon Rapid	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Hiszpania	Acabel	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Szwecja	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Szwecja	Xefo	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Szwecja	Xefo	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Szwecja	Xefo Akut	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Szwecja	Xefo	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg
Wielka Brytania	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, Wielka Brytania	Xefo	4 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	4 mg
	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, Wielka Brytania	Xefo	8 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne	8 mg

Państwo Członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość (stężenie)
Wielka Brytania	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, Wielka Brytania	Xefo	4 mg/ml	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Podanie dożylne Podanie domięśniowe	8 mg

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA
PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE NAUKOWEJ OCENY PREPARATU XEFO POD RÓŻNYMI NAZWAMI (zob. Aneks I)

Lornoksykam (Xefo i inne nazwy) jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) z klasy oksykamów, zarejestrowanym i dopuszczonym do obrotu do leczenia umiarkowanego lub ciężkiego bólu. Lornoksykam jest dostępny w postaci tabletek powlekanych 4 mg i 8 mg, tabletek powlekanych 8 mg o szybkim uwalnianiu, jako proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu 4 mg/ml do wstrzyknięć domięśniowych i dożylnych.

Wyżej wzmiankowany preparat Xefo i leki pokrewne pod różnymi nazwami nie posiadają takich samych informacji o produkcie (Charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), ulotki dla pacjenta (PL) i oznakowania) w państwach członkowskich UE w punktach dotyczących wskazań, dawkowania, przeciwwskazań, działań niepożądanych, a także w punktach zawierających zalecenia dotyczące stosowania.

Ze względu na różne decyzje krajowe podjęte przez państwa członkowskie, dotyczące dopuszczenia wyżej wymienionego produktu, firma Nycomed Danmark ApS powiadomiła EMEA o oficjalnym przekazaniu sprawy na podstawie art. 30 dyrektywy 2001/83/WE w aktualnie obowiązującej wersji w celu wyeliminowania różnic pomiędzy informacjami o produkcie (ChPL, PL i oznakowanie) zatwierdzonymi w poszczególnych krajach dla wyżej wymienionego produktu w celu dokonania harmonizacji informacji o produkcie (ChPL, PL i oznakowania) oraz dokumentacji dotyczącej jakości w UE.

- **Kwestie dotyczące jakości**

Ponadto, w celu osiągnięcia porozumienia co do głównej części ChPL dotyczącej jakości (okres trwałości, warunki przechowywania), CHMP wykorzystuje także okazję do zharmonizowania dokumentacji dotyczącej jakości w odniesieniu do szeregu drobnych kwestii związanych z substancją leczniczą oraz wytwarzaniem i kontrolą produktu gotowego.

- **Kwestie dotyczące skuteczności**

Wskazanie do stosowania – ból

Program rozwoju klinicznego dotyczący działania przeciwbólowego lornoksykamu obejmował 27 badań. Przedstawione dane dotyczące skuteczności przeciwbólowej dotyczą głównie metaanaliz obejmujących 12 kontrolowanych placebo badań zastosowania przeciwbólowego (przy czym w części badań stosowano także aktywne substancje porównawcze) [\[patrz poniższa tabela\]](#).

Tabela 4 Badania objęte metaanalizami

Nr ref. badania	Droga podania	Stosowane parametry			Objęte analizą		
		TOTPAR	SPID	IMP	1.	2.	3.
CT01	Doustna	X	X	X	X	X	X
CT02	Doustna	X	X	X		X	X
CT03	Doustna	X	X	X		X	X
CT14	Doustna	X	X	X	X	X	X
CT25-2	Domięśniowa			X			X
CT32	Doustna	X		X		X	X
CT50	Doustna			X			X
CT51	Doustna			X			X
CT70	Dożylna		X	X			X
CT78	Doustna	X	X	X	X	X	X
CT85	Domięśniowa/ doustna	X	X			X	X
CT87	Domięśniowa	X	X	X			X

TOTPAR = całkowita redukcja bólu, SPID = suma różnic w intensywności bólu, IMP = ogólne wrażenie

Przeprowadzono metaanalizę składającą się z trzech części w celu oceny ogólnego działania przeciwbólowego lornoksykamu. Jak zaznaczył podmiot odpowiedzialny, ta metaanaliza była ograniczona do badań kontrolowanych placebo, gdyż celem analizy było oszacowanie różnic w odniesieniu do placebo [tab. 4].

Ogólne omówienie metaanaliz

Metaanaliza 1.

Metaanaliza ta obejmowała tylko 3 badania dotyczące zabiegów stomatologicznych na trzecich zębach trzonowych (CT01, CT14, CT78), w których lornoksykam podawano doustnie. Dwa badania dotyczące zabiegów stomatologicznych na trzecich zębach trzonowych wyłączono z tej metaanalizy 1. Przyczyna wyłączenia badania CT32 nie jest jasna (zostało ono włączone do metaanalizy 2.; stosowano w nim pojedyncze dawki leku po zabiegu). Badanie CTX 87 wyłączono, gdyż stosowane w nim dawki jednorazowe 4–20 mg LNX były podawane domięśniowo.

Jeżeli chodzi o zależność od dawki do 32 mg, tylko jedno badanie (CT78) obejmowało dawkę 16 mg i 32 mg, co obniżało wiarygodność oceny zależności od dawki, np. zależność odpowiedzi od dawki powyżej 8 mg LNX doustnie jest oparta tylko na jednym badaniu.

Wpływ dawek 2 mg i 4 mg na TOTPAR i PPRA w badaniu CT01 nie różnił się w sposób istotny od placebo. Wyraźną redukcję nasilenia bólu w porównaniu z placebo uzyskano tylko przy dawkach doustnych LNX ≥ 8 mg (dawka 8 mg w badaniu CT01). Nie zaobserwowano różnic dotyczących parametru SPID.

Metaanaliza 2.

Druga metaanaliza obejmowała siedem badań (CT01, CT02, CT03, CT14, CT32, CT78 i CT85), w których lornoksykam podawano doustnie łącznie 1581 pacjentom. W 4 z 7 badań oceniano skuteczność po zabiegach stomatologicznych na trzecich zębach trzonowych (przy czym wszystkie te trzy badania zostały już objęte metaanalizą 1).

Tylko w 2 z 7 badań oceniano dawkę 16 mg, a tylko w 1 z 7 badań oceniano dawkę 32 mg. Konstrukcja zależności od dawki dla dawek do 16 mg jest oparta na 2 badaniach. W badaniu CT85 stosowano tylko pojedynczą dawkę doustną 8 mg LNX doustnie.

Parametr TOTPAR w tej metaanalizie znacznie różnił się od placebo przy dawce 4 mg LNX doustnie oraz przy dawkach >4 mg LNX doustnie; należy jednak zauważyć, że w 2 z 7 badań (CT01, CT03) wpływ LNX w dawce 4 mg na całkowitą redukcję bólu nie różnił się w sposób istotny od grupy placebo. W badaniu CT02 nie zaobserwowano istotnych różnic dotyczących parametru TOTPAR pomiędzy grupami w populacji ITT, lecz wystąpiły różnice pomiędzy placebo i aktywnym leczeniem w populacji PP.

Nie wykonano porównania poziomów istotności w oryginalnych danych oraz w metaanalizie 2. i porównania takiego brakuje w odpowiedzi.

Metaanaliza 3.:

Trzecia metaanaliza dotycząca ogólnego wrażenia w 12 kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, badaniach skuteczności lornoksykamu obejmowała 1 badanie LNX podawanego parenteralnie (domięśniowo) (CT87) oraz 2 badania podawania dożylnego dawek wielokrotnych (CT25-2, CT70). Ze względu na to, że farmakokinetyka po podaniu doustnym różni się od podania domięśniowego i dożylnego, tworzenie puli danych jest kwestionowalne i nie potwierdza zasadności podawania doustnego. Ponadto, stosowanie kryterium oceny, jakim jest ogólne wrażenie, które było wykorzystywane jako dodatkowe kryterium oceny we wszystkich badaniach w metaanalizie 3., nie jest w sposób przekonujący potwierdzić deklaracji podmiotu odpowiedzialnego dotyczącej ogólnego wskazania, jakim jest złagodzenie bólu. A zatem metaanaliza 3. nie potwierdza w sposób zasadniczy deklaracji podmiotu odpowiedzialnego dotyczącej nieograniczonego stosowania lornoksykamu w leczeniu bólu.

Uzasadnienie łączenia danych dotyczących lornoksykamu podawanego doustnie i domięśniowo w metaanalizie 3. jest zatem nieprzekonujące. Ze względu na to, że lornoksykam jest szybciej wchłaniany i osiąga wyższe stężenie C_{max} po podaniu domięśniowym niż po podaniu doustnym, łączenie danych dotyczących skuteczności z badań podawania domięśniowego i dożylnego wydaje się nieuzasadnione. Z drugiej strony, parametr IMP (wrażenie ogólne), analizowany w metaanalizie 3., jest słabym parametrem skuteczności, który można uważać jedynie za wspomagający w analizie TOTPAR, a ocena skuteczności powinna być oparta głównie na metaanalizach 1. i 2. Z tego względu nowa metaanaliza 3., dostarczająca jedynie danych na temat podawania doustnego, nie wnosi wiele do tej dyskusji.

Wskazanie do stosowania – ból reumatyczny (RZS)

Przeprowadzono jedenaście badań klinicznych lornoksykamu z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), w tym dziewięć kontrolowanych i 2 niekontrolowane badania kliniczne fazy II lub III z udziałem pacjentów z RZS.

Z powodu trudności z interpretacją danych na skutek różnic w zastosowanych metodach, takich jak schematy dawkowania, projekty badań i czas trwania leczenia, jedynie 4 z tych badań uznano za możliwe do wykorzystania we właściwej z naukowego punktu widzenia analizie ogólnej danych dotyczących skuteczności – metaanalizie. Badania, w których nie oceniano zalecanych dawek 4 mg trzy razy na dobę lub 8 mg dwa razy na dobę, wyłączono z analizy.

Celem analizy ogólnej (metaanalizy) było porównanie skuteczności różnych dawek lornoksykamu ze skutecznością leków porównawczych lub placebo w grupie pacjentów z RZS.

Ogólne omówienie RZS

W odniesieniu do RZS można dokonać następującego podsumowania:

Lornoksykam w dawkach 4 mg trzy razy na dobę i 8 mg dwa razy na dobę wykazuje skuteczność w leczeniu objawów RZS.

Plateau skuteczności uzyskano przy dawce 8 mg dwa razy na dobę; ten schemat dawkowania został zatem uznany za maksymalną dawkę lornoksykamu w RZS.

Lornoksykam w dawkach 4 mg trzy razy na dobę i 8 mg dwa razy na dobę jest co najmniej tak samo skuteczny jak diklofenak w dawce 50 mg trzy razy na dobę i naproksen w dawce 500 mg dwa razy na dobę.

Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów zatwierdziło 16 z 16 Państw Członkowskich (AT, BE, CZ, DE, DK, EE, ES, GR, HU, IT, LT, LV, PT, SE, UK). Zalecenia dotyczące dawkowania zawarte w ChPL dla tabletek powlekanych 8 mg zostały potwierdzone przez przedstawione dane.

Wskazanie do stosowania – zapalenie kości i stawów (OA)

Przeprowadzono osiem kontrolowanych placebo i (lub) leków porównawczych badań klinicznych z udziałem pacjentów z OA. Ze względu na różnice w projektach badania i schematach dawkowania, tylko 4 z tych badań (CT18, CT33, CT63, CT80) wybrano do retrospektywnej, kompleksowej oceny. Czas leczenia prowadzonego metodą ślepej próby wynosił 4 tygodnie w przypadku badań CT18 i CT80 oraz 12 tygodni w przypadku badań CT33 i CT63. Analiza statystyczna była zatem ograniczona do 4-tygodniowej fazy leczenia, która – zgodnie z wytycznymi międzynarodowymi – jest właściwa do oceny skuteczności terapeutycznej NLPZ w OA. W przypadku przedterminowego zakończenia badania wybierano dane z ostatniej obserwacji.

Podmiot odpowiedzialny uznał za osiowe badanie CT80, porównujące dawki 4 mg dwa razy na dobę i 8 mg dwa razy na dobę z placebo, oraz badanie CT63, porównujące dawki 4 mg trzy razy na dobę i 8 mg dwa razy na dobę oraz diklofenak w dawce 50 mg trzy razy na dobę.

Ogólne omówienie OA

W odniesieniu do OA można dokonać następującego podsumowania:

Lornoksykam w dawce 8 mg dwa razy na dobę (16 mg) jest skuteczniejszy niż placebo.

Lornoksykam w dawce 8 mg dwa razy na dobę jest co najmniej tak samo skuteczny jak diklofenak w dawce 50 mg trzy razy na dobę i naproksen w dawce 500 mg dwa razy na dobę.

Leczenie zapalenia kości i stawów zatwierdziło 14 z 16 państw członkowskich (AT, BE, CZ, DE, DK, ES, GR, HU, LT, LV, PT, SE, UK). Leczenie zapalenia kości i stawów nie zatwierdziło 2 z 16 Państw Członkowskich (EE, IT). Zalecenia dotyczące dawkowania zawarte w ChPL dla tabletek powlekanych 8 mg zostały potwierdzone przez przedstawione dane.

Zalecenia w ChPL

Wskazania do stosowania – punkt 4.1 ChPL

Uzgodniono wskazania do stosowania dla następujących postaci farmaceutycznych i mocy lornoksykamu:

- *Lornoksykam, 4 mg i 8 mg, tabletki powlekane*

- Krótkookresowe łagodzenie ostrego, łagodnego lub umiarkowanego bólu
- Łagodzenie objawów bólu i stanu zapalnego w zapaleniu kości i stawów.
- Łagodzenie objawów bólu i stanu zapalnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

▪ ***Lornoksykam, 8 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzyknięć***

Krótkookresowe łagodzenie ostrego, łagodnego lub umiarkowanego bólu

▪ ***Lornoksykam Rapid, 8 mg, tabletki powlekane***

Krótkookresowe łagodzenie ostrego, łagodnego lub umiarkowanego bólu

Dawkowanie i sposób podawania – punkt 4.2

▪ ***Lornoksykam, 4 mg i 8 mg, tabletki powlekane***

8–16 mg lornoksykamu na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 16 mg.

▪ ***Lornoksykam, 8 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzyknięć***

Zalecana dawka: 8 mg dożylnie lub domięśniowo. Dawka dobową nie powinna przekraczać 16 mg. Niektórzy pacjenci mogą wymagać dodatkowych 8 mg podawanych w ciągu pierwszych 24 godzin.

▪ ***Lornoksykam Rapid, 8 mg, tabletki powlekane***

Zalecenie odnośnie do dawkowania preparatu LNX-QR opiera się na wynikach badań podawania domięśniowego LNX, a także badania porównawczego soli potasowej diklofenaku w ostrym bólu w dolnej części pleców, LO-030-IN. Częstą praktyką przy rozpoczynaniu leczenia ostrego bólu za pomocą NLPZ jest rozpoczęcie leczenia wysoką pierwszą dawką (np. dawką podwójną) w celu uzyskania istotnej redukcji bólu już od początku leczenia.

Nie wykazano do końca, że wstępna dawka 16 mg lornoksykamu w postaci rapid (QR), a następnie 8 mg 12 godzin później w pierwszym dniu leczenia, jest znacznie korzystniejsza niż podawanie preparatu lornoksykam rapid w dawce 8 mg dwa razy na dobę. (Profil farmakokinetyczny jednorazowej dawki domięśniowej 8 mg lornoksykamu jest porównywalny z profilem dawki doustnej 8 mg lornoksykamu – QR).

Wykazano, że wstępna dawka 16 mg lornoksykamu podawanego domięśniowo, a następnie kolejna dawka 8 mg są skuteczne i bezpieczne u pacjentów z bólem pozabiegowym (badanie CT89). Podobnie, w badaniu LD-030-IN zaobserwowano, że wstępna dawka 16 mg lornoksykamu, a następnie kolejna dawka 8 mg w dniu pierwszym są skuteczne i bezpieczne u pacjentów z bólem w dolnej części pleców. Na podstawie tych danych wydaje się, że może być uzasadniona wyższa dawka początkowa lornoksykamu – QR. Odpowiedź podmiotu odpowiedzialnego uznano za akceptowalną i nie zwracano się do niego o dodatkowe dane.

Uzgodnione dawkowanie w ostrym bólu jest następujące:

8–16 mg lornoksykamu podawane w dawkach 8 mg. W pierwszym dniu leczenia można podać wstępną dawkę 16 mg, a następnie 8 mg 12 godzin później. Po pierwszym dniu leczenia maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 16 mg.

Tabletki powlekane preparatu Lornoksykam Rapid są przeznaczone do podawania doustnego i powinny być popijane szklanką płynu.

▪ ***Dla wszystkich postaci farmaceutycznych i mocy lornoksykamu***

Dodano następujące sformułowanie jako uzgodnione przez PhVWP w styczniu 2007 r.:

Działania niepożądane można ograniczyć do minimum, stosując najniższą skuteczną dawkę przez najkrótszy czas niezbędny do zredukowania objawów (patrz punkt 4.4).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania – punkt 4.4

▪ ***Dla wszystkich postaci farmaceutycznych i mocy lornoksykamu***

Wstawiono następujące sformułowanie jako uzgodnione przez PhVWP w październiku 2006 r. i w styczniu 2007 r.:

Działania niepożądane można ograniczyć do minimum, stosując najniższą skuteczną dawkę przez najkrótszy czas niezbędny do zredukowania objawów (patrz punkt 4.2, a także przedstawione poniżej zagrożenia dotyczące przewodu pokarmowego i układu krążenia).

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacja przewodu pokarmowego: Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacja przewodu pokarmowego, które mogą mieć skutek śmiertelny, opisywano w przypadku wszystkich NLPZ na dowolnym etapie leczenia, przy czym zdarzenia te mogą, lecz nie muszą być poprzedzone objawami ostrzegawczymi lub poważnymi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzeń lub perforacji przewodu pokarmowego jest większe w przypadku rosnących dawek NLPZ, u pacjentów z owrzodzeniami w wywiadzie, szczególnie w przypadku powikłań w postaci krwotoku lub perforacji (patrz punkt 4.3), a także u osób starszych. U pacjentów tych leczenie należy rozpoczynać od najniższej dostępnej dawki. U tych pacjentów, a także u pacjentów wymagających równoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego w niskich dawkach lub innych leków, które mogą zwiększać ryzyko dotyczące przewodu pokarmowego, należy rozważać leczenie skojarzone lekami ochronnymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz poniżej oraz punkt 4.5). Zaleca się monitorowanie kliniczne w regularnych odstępach czasu.

Pacjenci z objawami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie osoby w podeszłym wieku, winny zgłaszać wszystkie nietypowe objawy dotyczące jamy brzusznej (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego), zwłaszcza w początkowej fazie leczenia.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących leczenie towarzyszące z zastosowaniem leków, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzeń lub krwawień, takich jak kortykosteroidy podawane doustnie, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

W razie wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzeń przewodu pokarmowego u pacjentów otrzymujących lornoksykam, leczenie należy przerwać.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania NLPZ u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna), gdyż ich stan może ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

U osób starszych działania niepożądane NLPZ występują częściej; dotyczy to w szczególności krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.3).

.....

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) łagodną lub umiarkowaną zastoinową niewydolnością serca zaleca się odpowiednie monitorowanie oraz poradnictwo, gdyż po zastosowaniu NLPZ w tej grupie pacjentów obserwowano zatrzymanie płynów i obrzęki.

Badania kliniczne i dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie niektórych NLPZ (szczególnie w wysokich dawkach i w leczeniu przewlekłym) może być związane z niewielkim, podwyższonym ryzykiem tętniczych powikłań zakrzepowych (na przykład zawału serca lub udaru). Dostępne dane nie są wystarczające do tego, aby w przypadku lornoksykamu wykluczyć takie zagrożenia.

Pacjenci ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, utrwaloną chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą

naczyniowo-mózgową mogą otrzymywać leczenie lornoksykamem jedynie po starannym rozważeniu opcji alternatywnych. Podobne względy należy mieć na uwadze przy rozpoczynaniu dłuższej trwającego leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

Ciąża i laktacja – punkt 4.6

Uzgodniono, że należy umieścić w ulotce następujące stwierdzenie:

Lornoksykam jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży; nie należy też stosować tego leku w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, a także podczas porodu, gdyż nie ma dostępnych danych na temat przebiegu ciąży po ekspozycji na ten lek.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu – punkt 4.7

Uzgodniono, że należy umieścić w ulotce następujące stwierdzenie:

Pacjenci z zawrotami głowy i (lub) sennością podczas leczenia lornoksykamem powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Właściwości farmakodynamiczne – punkt 5.1

Zharmonizowano różnice pomiędzy państwami członkowskimi w sformułowaniu opisu właściwości farmakodynamicznych.

Właściwości farmakokinetyczne – punkt 5.2

Zharmonizowano różnice pomiędzy państwami członkowskimi w sformułowaniu opisu właściwości farmakokinetycznych. W ChPL opisano efekt kumulowania się lornoksykamu u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby po zastosowaniu wyższych dawek (12 mg/dobę lub 16 mg/dobę), jaki zaobserwowano w badaniu CT13:

Nie występują istotne zmiany profilu kinetycznego lornoksykamu u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby, z wyjątkiem kumulacji u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby po 7 dniach leczenia z zastosowaniem dawek dobowych 12 i 16 mg.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie – punkt 5.3

Zharmonizowano różnice pomiędzy państwami członkowskimi.

• Kwestie dotyczące bezpieczeństwa

Baza danych na temat bezpieczeństwa, liczba pacjentów i ekspozycja

Baza danych na temat bezpieczeństwa (SDB) obejmuje wszystkie badania lornoksykamu kontrolowane przez Nycomed Pharma (wyłączono z niej badania prowadzone przez niezależne podmioty), w których uczestniczyło łącznie 12 570 pacjentów, wśród których 7 427 osób otrzymywało lornoksykam.

Do SDB włączono dane ze 103 badań klinicznych, w tym 57 badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, 4 badań prowadzonych metodą pojedynczo ślepej próby i 50 badań prowadzonych metodą otwartej próby, z czego 8 badań stanowiło kontynuację badań randomizowanych.

W tych 103 badaniach uczestniczyło ponad 12 000 pacjentów; 43 badania zostały sklasyfikowane jako badania fazy I – uczestniczyło w nich 810 pacjentów. Lornoksykam oceniano w 34 badaniach bólu z udziałem 7 761 pacjentów. Klasyczne zaburzenia reumatologiczne oceniano w 26 badaniach, w których uczestniczyło 3 621 pacjentów: 12 badań dotyczyło reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), 8 badań – zapalenia kości i stawów (OA), 3 badania – obu tych wskazań i 3 badania – innych wskazań reumatologicznych (tj. zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), chorób

reumatycznych bez zajęcia stawów oraz ostrej dny). Wśród wszystkich pacjentów 57,8% (7 046/12 192) przyjmowało lornoksykam (patrz tabela poniżej).

Tabela Liczby pacjentów według wskazania i leczenia

Wskazanie	(liczba)	Lornoksykam	Placebo	Substancje porównawcze	Razem
Faza I	(43)	626	62	122	810
Ból	(34)	4 065	718	2 978	7 761
Reumatologia	(26)	2 355	474	792	3 621
Razem	(103)	7 046	1 254	3 892	12 192

Dane z załącznika

[Tabela 2.7.4.1.1](#)

Zdarzenia niepożądane

Poniższa tabela przedstawia odsetki pacjentów z ADR na podstawie częstości występowania według klasyfikacji układu narządów (SOC, WHO), dawkę lornoksykamu i wskazanie. Co najmniej jedno ADR wystąpiło łącznie u 21% pacjentów. Częstość występowania według dawek wynosiła: 17,0% (8 mg), 27,0% (12 mg) i 22,7% (16 mg). Podobnie jak w przypadku wszystkich NLPZ, najczęściej występowały zdarzenia dotyczące przewodu pokarmowego (14%), a następnie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), obwodowego układu nerwowego (ObwUN), zaburzenia psychiatryczne (6%), inne (2%), objawy ogólnoustrojowe (2%) i objawy dotyczące skóry (1%). Reakcje dotyczące innych układów narządów (SOC) występowały u mniej niż 1% pacjentów.

Tabela Częstość występowania ADR zaobserwowanych po podaniu lornoksykamu według SOC, wskazania i dawki

Wskazanie dawka lornoksykamu	Ból						Reumatologia						Razem
	Niska	8mg	12mg	16mg	Wyso ka	Raze m	Niska	8mg	12mg	16mg	Wyso ka	Raze m	Razem
Liczba pacjentów otrzymujących lek	604	1,265	587	1,054	467	3,908	285	841	575	698	167	2,352	6,260
% pacjentów z ADR	14	14	24	21	22	18	20	22	30	26	22	26	21
Przewód pokarmowy	5	7	19	14	15	11	12	15	21	21	15	18	14
OUN, ObwUN, Psych.	9	5	6	6	4	6	6	6	8	3	1	6	6
Inne	1	1	1	2	4	2	0.4	1	2	2	3	2	2
Ogólnoustrojowe	3	2	2	2	1	2	2	1	2	1	2	2	2
Skóra	0.2	0.6	0.3	1	1	0.7	3	2	3	2	4	3	1
Układ krążenia	0.5	0.6	0.3	0.4	0.2	0.4		0.5	1	0.6		0.5	0.5
Hematologiczne	0.2	0.2	0.2	0.1	0.4	0.2	0.4	0.2	0.5	1		0.6	0.4
Układ moczowy		0.1	0.2	0.4	0.2	0.2		0.8	0.9	0.3		0.6	0.3
Metaboliczne/endokrynologiczne			0.2			0.0	0.7	0.6	1	0.6	0.6	0.8	0.3
Układ oddechowy	0.3		0.2	0.2	0.2	0.2		0.4	0.7	0.4	0.6	0.5	0.3
Wątroba		0.2				0.1		0.5	0.7	0.1	0.6	0.4	0.2

Dane z tabeli 2.13 w Raporcie o bezpieczeństwie klinicznym z dnia 21 grudnia 2001 r.

Poważne zdarzenia niepożądane/zgony/inne istotne zdarzenia

■ Ciężkie niepożądane reakcje na lek

Ogólna częstość występowania ciężkich ADR (SADR) po zastosowaniu lornoksykamu wynosiła 0,6%. Wzrastała ona wraz z czasem leczenia (0,3%, 0,5% i 1,9% odpowiednio w leczeniu krótko-, średnio- i długoterminowym) i była uzależniona od wrażliwości pacjentów z przewlekłymi chorobami w leczeniu długotrwałym: Większość pacjentów z SADR chorowała na RZS lub były to osoby w podeszłym wieku włączone do badań bólu po operacjach takich jak alloplastyka stawu biodrowego.

W literaturze częstość występowania SADR po zastosowaniu NLPZ waha się od 0,3% do 4,7%, co wskazuje na to, że ryzyko wystąpienia SADR po zastosowaniu lornoksykamem jest podobne jak w przypadku innych NLPZ.

Choć do tej pory lornoksykam podawano już znacznej liczbie pacjentów, wystąpiło wśród nich jedynie kilka ciężkich reakcji obserwowanych po zastosowaniu innych NLPZ. Nie obserwowano ciężkich reakcji dotyczących układu moczowego, OUN i reakcji skórnych. Wszystkie reakcje dotyczące wątroby oraz reakcje hematologiczne miały łagodny przebieg.

▪ Zgony

Ośmiu pacjentów zmarło po leczeniu lornoksykamem, a trzech pacjentów – po leczeniu lekami porównawczymi; nie obserwowano przypadków śmiertelnych po parenteralnym podaniu lornoksykamem. Częstość zgonów na pacjenta na rok po zastosowaniu lornoksykamem wynosiła 0,007; w przypadku leczenia preparatami porównawczymi liczba ta była niemal trzykrotnie wyższa (0,020).

Trzech pacjentów otrzymujących lornoksykam uczestniczyło w badaniu, w którym oceniano skuteczność lornoksykamem w leczeniu bólu spowodowanego przerzutami do kości w raku prostaty, co było przyczyną zgonu dwóch osób. Trzeci pacjent zmarł w wyniku zawału serca. Inne trzy przypadki były spowodowane zdarzeniami dotyczącymi układu krążenia i wystąpiły one u pacjentów z zaburzeniami reumatologicznymi uczestniczących w długotrwałych badaniach. Wszystkie zgony opisane po leczeniu lornoksykamem zostały uznane za niezwiązane z leczeniem przez odpowiedzialnego badacza i mogą one odzwierciedlać występowanie wielu chorób u pacjentów uczestniczących w tych badaniach.

Zalecenia w ChPL

Przeciwwskazania – punkt 4.3

- *Dla wszystkich postaci farmaceutycznych i mocy lornoksykamem*
Uzgodniono, że należy włączyć następujące przeciwwskazania:
 - Trzeci trymestr ciąży (patrzy punkt 4.6)

Ponadto dodano następujące sformułowanie jako uzgodnione przez PhVWP w październiku 2005 r. i w styczniu 2007 r.:

- Krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego w wywiadzie, związane z wcześniejszym leczeniem z zastosowaniem NLPZ
- *Nawracające owrzodzenia przewodu pokarmowego/krwawienia z przewodu pokarmowego obecnie lub w wywiadzie (dwa lub więcej odrębne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia)*
- Ciężka niewydolność serca

Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji – punkt 4.5

W przypadku szeregu leków wykazujących interakcje, które mogą potencjalnie zwiększać ryzyko toksyczności w połączeniu z NLPZ/lornoksykamem, do ChPL włączono zalecenia dotyczące monitorowania leków (w przypadku metotreksatu, litu i cyklosporyny).

- *Dla wszystkich postaci farmaceutycznych i mocy lornoksykamem*
Uzgodniono, że należy umieścić w ulotce następujące stwierdzenie:
 - *Metotreksat: Podwyższone stężenie metotreksatu w surowicy. Może wystąpić nasilenie działań niepożądanych. W przypadku stosowania leczenia towarzyszącego należy prowadzić uważne monitorowanie.*
 - *Lit: NLPZ hamują eliminację litu przez nerki; dlatego też stężenie litu w surowicy może wzrastać powyżej poziomu toksyczności. W związku z tym konieczne jest monitorowanie poziomu litu w surowicy, szczególnie przy rozpoczynaniu, zmianie lub odstawianiu leczenia.*
 - *Cyklosporyna: Podwyższone stężenie cyklosporyny w surowicy. Nefrotoksyczność cyklosporyny może ulegać nasileniu na skutek działań dotyczących prostaglandyn. Podczas stosowania leczenia skojarzonego należy monitorować czynność nerek.*

Działania niepożądane – punkt 4.8

- *Dla wszystkich postaci farmaceutycznych i mocy lornoksykamu*

Uzgodniono następujące dodatkowe działania niepożądane: zmiana masy ciała, wybroczyny, wydłużenie czasu krwawienia, skurcz oskrzeli, nieżyt nosa, perforacja wrzodu trawiennego, plamica, wzrost poziomu azotu mocznika we krwi oraz poziomu kreatyniny.

Ponadto dodano następujące sformułowanie jako uzgodnione przez PhVWP w październiku 2005 r. i w styczniu 2007 r.:

Najczęstsze zdarzenia niepożądane zaobserwowane podczas stosowania NLPZ dotyczyły przewodu pokarmowego. Mogą wystąpić wrzody trawienne, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasem prowadzące do zgonu, szczególnie u osób starszych (patrz punkt 4.4).

W związku z leczeniem NLPZ opisywano obrzęki, nadciśnienie i niewydolność serca.

Badania kliniczne i dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie niektórych NLPZ (szczególnie w wysokich dawkach i w leczeniu przewlekłym) może być związane z podwyższonym ryzykiem tętniczych powikłań zakrzepowych (na przykład zawału serca lub udaru) (patrz punkt 4.4).

• Wnioski

Podsumowując, Wnioskodawca odpowiedział na pytania zadane w trakcie procedury w sposób zadowalający, choć baza danych podmiotu odpowiedzialnego dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa wykazuje pewne braki, głównie związane z małymi, krótkotrwałymi badaniami klinicznymi przeprowadzonymi 15–20 lat temu.

Podmiot odpowiedzialny zastosował informacje podstawowe PhVWP na temat NLPZ dotyczące bezpieczeństwa dla przewodu pokarmowego, reakcji skórnych i bezpieczeństwa dla układu krążenia (październik 2005 r.). Zostały także uwzględnione najnowsze informacje podstawowe PhVWP dotyczące bezpieczeństwa NLPZ dla układu krążenia (styczeń 2007 r.).

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

Mając na uwadze, że

- celem procedury arbitrażu była harmonizacja Charakterystyk produktu leczniczego, oznakowań i ulotek dla pacjenta,
- Charakterystyka Produktu Leczniczego, oznakowanie i ulotka dla pacjenta zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny zostały ocenione na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej z Komitetem,

CHMP zalecił dokonanie zmian w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, dla którego Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w Aneksie III dla preparatu Xefo pod różnymi nazwami (patrz Aneks I).

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xefo oraz inne nazwy własne (patrz Aneks I) 4 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 4 mg lornoksykamu.

Substancje pomocnicze: laktoza 94 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletka powlekana, podłużna, o barwie białej do białozółtej, z nadrukiem „L04”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Doraźne leczenie ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.
- Leczenie objawowe bólu i zmian zapalnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów.
- Leczenie objawowe bólu i zmian zapalnych w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dolegliwości bólowe

8-16 mg lornoksykamu na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 16 mg.

Choroba zwyrodnieniowa stawów oraz reumatoidalne zapalenie stawów

Początkowa zalecana dawka lornoksykamu wynosi 12 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Dawka podtrzymująca nie powinna przekraczać 16 mg na dobę.

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

Dodatkowe informacje na temat szczególnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności nie zaleca się stosowania lornoksykamu u dzieci i młodzieży przed 18. rokiem życia.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku ponad 65 lat, jednak w tej grupie pacjentów tolerancja działań niepożądanych jest obniżona, dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania lornoksykamu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

W przypadku pacjentów z upośledzeniem czynności nerek w stopniu od łagodnego do umiarkowanego maksymalna zalecana dawka wynosi 12 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

W przypadku pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby maksymalna zalecana dawka wynosi 12 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych (patrz punkt 4.4).

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, nieżyt nosa, obrzęk naczyniowy 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.
- Nawracające owrzodzenie trawienne lub nawracające krwawienie z owrzodzenia aktualnie lub w przeszłości (co najmniej dwukrotne rozpoznanie owrzodzenia bądź krwawienia).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenie 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 możliwe korzyści i zagrożenia przed zastosowaniem lornoksykamu w następujących zaburzeniach:

- Zaburzenie czynności nerek. Zachować ostrożność podczas podawania lornoksykamu pacjentom z zaburzeniem 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. Leczenie lornoksykadem należy przerwać, jeżeli w jego trakcie dojdzie do pogorszenia czynności nerek.
- Należy monitorować czynność nerek u pacjentów, u których wykonano rozległy zabieg chirurgiczny, rozpoznano niewydolność serca lub leczonych diuretykami, względnie środkami o przypuszczalnym lub potwierdzonym działaniu nefrotoksycznym.
- Pacjenci z zaburzeniami krzepnięcia krwi. Zaleca się baczne śledzenie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych (np. APTT).
- Zaburzenie czynności wątroby (np. marskość wątroby). Ponieważ podczas leczenia dobowymi dawkami $12\text{--}16 \text{ mg}$ istnieje ryzyko nagromadzenia lornoksykamu (zwiększenie AUC) u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby należy rozważyć regularne monitorowanie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych. Prawdopodobnie pozostałe parametry farmakokinetyczne lornoksykamu są porównywalne u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i zdrowych osób.
- Leczenie długotrwale (ponad 3 miesiące). Zaleca się regularne laboratoryjne badania hematologiczne (hemoglobina), czynności nerek (kreatynina) i badania aktywności enzymów wątrobowych.
- Pacjenci w podeszłym wieku (ponad 65 lat). Zaleca się monitorowanie czynności nerek i wątroby. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku w okresie pooperacyjnym.

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

Działania niepożądane można ograniczyć, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres niezbędny do opanowania objawów (patrz poniżej – punkt 4.2 oraz ryzyko działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego).

Krwawienie, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego: We wszystkich fazach leczenia NLPZ opisywano krwawienia, owrzodzenia lub perforacje przewodu pokarmowego o potencjalnie

śmiertelnym przebiegu. Te powikłania występowały również u pacjentów bez poważnych chorób przewodu pokarmowego i nie zawsze były poprzedzone objawami zwiastunowymi.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego wzrasta w przypadku stosowania większych dawek NLPZ, u osób w podeszłym wieku i u których rozpoznano w przeszłości chorobę wrzodową, szczególnie powikłaną krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3). W takich przypadkach należy rozpoczynać leczenie od najmniejszej dostępnej dawki. Należy rozważyć dołączenie leków o działaniu gastroprotekcyjnym (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) zarówno w tej grupie pacjentów, jak i u osób wymagających skojarzonego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych substancji czynnych zwiększających ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz poniżej oraz punkt 4.5). Zaleca się monitorowanie objawów klinicznych w regularnych odstępach czasu.

Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły objawy toksyczne ze strony przewodu pokarmowego (szczególnie osoby w podeszłym wieku), powinni zgłaszać wszelkie podejrzane objawy ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza krwawienie. Dotyczy to przede wszystkim początkowej fazy leczenia.

Zaleca się ostrożność podczas terapii pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko owrzodzeń lub krwawienia, np. doustnymi kortykosteroidami, lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryna), selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny oraz lekami przeciwplatekcyjnymi (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 obserwuje się większą częstość występowania reakcji niepożądanych na NLPZ, szczególnie krwawień i perforacji przewodu pokarmowego. Niekiedy tego rodzaju powikłania mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.3).

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

U pacjentów leczonych NLPZ opisywano retencję płynów. Dlatego konieczne jest monitorowanie leczenia i poradnictwo u pacjentów, u których rozpoznano nadciśnienie i (lub) zastoinową niewydolność serca o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Wyniki badań klinicznych i epidemiologicznych wskazują, że NLPZ (szczególnie podawane długoterminowo w dużych dawkach) mogą nieznacznie nasilać ryzyko zatorowości tętniczej (np. zawału serca lub udaru naczyniowego mózgu). Dostępne ograniczone dane nie pozwalają wykluczyć takiego zagrożenia w przypadku lornoksykamu.

Leczenie lornoksykamem można rozpocząć dopiero po starannej analizie wskazań u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, stabilną chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń obwodowych i (lub) mózgowych. Należy również wnikliwie rozważyć wskazania do długotrwałego leczenia, jeżeli występują czynniki ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (np. nadciśnienie, 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 opisywano bardzo rzadkie przypadki, niekiedy śmiertelnych, poważnych reakcji skórnych, np. złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa i Johnsona oraz toksyczną nekrolizę naskórka (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że największe ryzyko występuje we wczesnej fazie leczenia, a objawy najczęściej rozpoczynają się w pierwszym miesiącu terapii. Leczenie lornoksykamem należy przerwać po pierwszych objawach osutki, zmianach śluzówkowych lub innych objawach nadwrażliwości.

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

Leczenie skojarzone NLPZ i takrolimusem może powodować zmniejszenie wywarzania prostacyklin w nerkach, nasilając ryzyko działań nefrotoksycznych. Z tego powodu konieczne jest skrupulatne monitorowanie stanu pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone.

Podobnie jak w przypadku innych NLPZ opisywano okresowe zwiększenie aktywności aminotransferaz i innych prób wątrobowych w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny, mocznika i kreatyniny w surowicy oraz nieprawidłowe wyniki innych badań laboratoryjnych. Jeżeli tego rodzaju zaburzenia będą się utrzymywać lub osiągną znaczne nasilenie, należy przerwać leczenie lornoksykamem i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne.

Pacjenci z rzadkimi chorobami dziedzicznymi (nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy) nie powinni stosować opisywanego leku.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Charakterystyka leczenia skojarzonego lornoksykamem oraz następujących leków.

- Cymetydyna: zwiększenie stężenia lornoksykamu w osoczu (nie wykazano interakcji lornoksykamu i ranitydyny ani lornoksykamu i leków zobojętniających kwas solny).
- Leki przeciwzakrzepowe: NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny (patrz punkt 4.4). Należy skrupulatnie kontrolować wartości INR.
- Fenpropionon: zmniejszenie skuteczności leczenia fenpropiononem.
- Heparyna: jednoczesne podawanie NLPZ i heparyny podczas znieczulenia podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego zwiększa ryzyko wystąpienia krwaka śródrdzeniowego bądź nadtwardówkowego.
- Inhibitory konwertazy angiotensyny: działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitora ACE może ulec osłabieniu.
- Diuretyki: osłabienie działania diuretycznego i przeciwnadciśnieniowego diuretyków pętlowych i tiazydowych.
- Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne: osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.
- Digoksyna: zmniejszenie klirensu nerkowego digoksyny.
- Kortykosteroidy: zwiększenie ryzyka krwawień lub owrzodzeń przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Antybiotyki chinolonowe: zwiększenie ryzyka napadów padaczkowych.
- Leki przeciwplótkowe: 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 wychwyty zwrotnego serotoniny: zwiększenie ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Lit: NLPZ zmniejszają klirens nerkowy litu. Może to prowadzić do wzrostu 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. Nefrotoksyczność cyklosporyny mogą nasilać zmiany zachodzące w nerkach za pośrednictwem prostaglandyn. Podczas leczenia skojarzonego należy monitorować czynność nerek.
- Pochodne sulfonilomocznika: 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 Przemiany biologiczne).
- Takrolimus: zmniejszenie wywarzania prostacyklin w nerkach nasilające wzrost ryzyka działań nefrotoksycznych. Podczas leczenia skojarzonego należy monitorować czynność nerek.

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

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Stosowanie lornoksykamu jest przeciwwskazane w III trymestrze ciąży. Ponadto nie zaleca się podawania leku w I i II trymestrze oraz podczas porodu z uwagi na brak badań dotyczących ekspozycji ogólnoustrojowej płodów.

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

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Na podstawie wyników badań epidemiologicznych ustalono, że stosowanie inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży może zwiększać ryzyko poronień i wad wrodzonych serca. 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 I i II trymestrze ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn w III trymestrze ciąży może zwiększać ryzyko działań toksycznych na układ sercowo-naczyniowy 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 III trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej opisywane działania niepożądane NLPZ dotyczą układu pokarmowego. Istnieje ryzyko owrzodzeń trawiennych, perforacji lub krwawienia z przewodu pokarmowego, 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, bóle 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 ok. 20% pacjentów leczonych lornoksykamem. Najczęstsze działania niepożądane lornoksykamu — nudności, niestrawność, ból brzucha, wymioty oraz biegunka — obserwowano u mniej niż 10% uczestników dostępnych badań klinicznych.

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

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

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

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: zapalenie gardła.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Bardzo rzadko: wybroczyny krwawe.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt, zmiany masy ciała.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność, depresja.

Rzadko: splątanie, zdenerwowanie, pobudzenie.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: łagodne, przemijające bóle głowy, zawroty głowy.

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

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zapalenie spojówek.

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy, szum w uszach.

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie skóry, obrzęk.

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: nieżyt nosa.

Rzadko: duszność, kaszel, skurcz oskrzeli.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, bóle brzucha, objawy dyspeptyczne, biegunka, wymioty.

Niezbyt często: zaparcia, wzdęcia, odbijania, suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzód żołądka, ból nadbrzusza, wrzód 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.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, ALT lub AST.

Rzadko: zaburzenia czynności wątroby.

Bardzo rzadko: uszkodzenie komórek wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: osutka, świąd, nadmierne pocenie się, wysypka rumieniowa, pokrzywka, łysienie.

Rzadko: zapalenie skóry, plamica.

Bardzo rzadko: reakcje pęcherzowe i przebiegające z obrzękiem, zespół Stevensa i Johnsona, toksyczna epidermoliza naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów.

Rzadko: bóle kości, kurcze i bóle mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: nocne oddawanie moczu, zaburzenia oddawania moczu, zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego i kreatyniny we krwi.

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 ustalić następstw przedawkowania ani zaleceń dotyczących swoistych metod leczenia. Niemniej jednak wydaje się, że przedawkowanie lornoksykamu może wywoływać następujące objawy: nudności, wymioty, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia widzenia). W przypadkach o ciężkim przebiegu może wystąpić ataksja przechodząca w śpiączkę, skurcze mięśniowe, uszkodzenie wątroby i nerek oraz, przypuszczalnie, zaburzenia krzepnięcia krwi.

W przypadku rozpoznania lub podejrzenia przedawkowania należy przerwać podawanie produktu leczniczego. Okres półtrwania lornoksykamu jest krótki. Lek jest szybko wydalany. Lornoksykam nie jest usuwany podczas dializy. Aktualnie nie jest znana swoista odtrutka. Należy rozważyć zastosowanie zwykłych doraźnych metod, w tym płukania żołądka. W zasadzie wchłanianie preparatu można ograniczyć, podając węgiel aktywowany jedynie bezpośrednio po zażyciu lornoksykamu. W chorobach przewodu pokarmowego 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 poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn (inhibicja 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 leku.

Hamowanie syntezy prostaglandyn prowadzi do podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego i wykazuje ogólnoustrojowe działanie zwiększające ryzyko owrzodzeń. Dlatego działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego stanowią częste działania niepożądane leczenia lornoksykadem oraz innymi NLPZ.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lornoksykam ulega szybkiemu i niemal pełnemu wchłonięciu z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie leku w osoczu występuje po około 1-2 godzinach od podania. Całkowita dostępność biologiczna lornoksykamu wynosi 90-100%. Nie obserwowano efektu pierwszego przejścia. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 3-4 godziny.

Zażywanie lornoksykamu z posiłkiem powoduje zmniejszenie C_{max} o około 30 % i wydłużenie T_{max} o około 1,5-2,3 godziny. Wchłanianie lornoksykamu (na podstawie pola pod krzywą) może ulec zmniejszeniu nawet o 20%.

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.

Przemiany biologiczne

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 ten enzym 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 metabolizowany w całości do postaci nieaktywnej. Około 2/3 leku jest wydalone przez wątrobę, a 1/3 przez nerki.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że lornoksykam nie powoduje indukcji enzymów wątrobowych. W badaniach naukowych nie wykazano gromadzenia lornoksykamu po wielokrotnym podaniu dawek, zgodnych z zaleceniami. Te wyniki potwierdzono przy użyciu danych uzyskanych po rocznym monitorowaniu działania leków.

Wydalenie

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

U pacjentów w wieku ponad 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 nerkowego lornoksykamu z wyjątkiem nagromadzenia leku po 7 dniach leczenia dawkami 12 mg i 16 mg pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby.

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 nasila śmiertelność zarodków (przed implantacją) i płodów (po implantacji w ścianie macicy). Ponadto w badaniach na zwierzętach otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn opisywano zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych, w tym dotyczących układu sercowo-naczyniowego w okresie organogenezy.

U szczurów lornoksykam powodował obniżenie płodności (poprzez 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:

Monohydrat laktozy

Celuloza mikrokryształiczna

Powidon K 30

Kroskarmeloza sodowa

Stearynian magnezu

Otoczka:

Makrogol

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Hipromeloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Opakowanie blistrowe: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Opakowanie na tabletki: Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie blistrowe:

Nieprzezroczyste PCV i aluminium. Każdy blister dawek jednostkowych zawiera 10 tabletek powlekanych.

Rozmiary opakowań: 10, 20, 30, 50 i 100 tabletek powlekanych.

Opakowanie na tabletki:

Szkło brązowe (III klasa odporności hydrolitycznej), zamknięcie aluminiową nakrętką.

Rozmiary opakowań: 250 i 500 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xefo oraz inne nazwy własne (patrz Aneks I) 8 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 8 mg lornoksykamu.

Substancje pomocnicze: laktoza 90 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletka powlekana, podłużna, o barwie białej do białozółtej, z nadrukiem „L08”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Doraźne leczenie ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.
- Leczenie objawowe bólu i zmian zapalnych w chorobie zwyrodnieniowej stawów.
- Leczenie objawowe bólu i zmian zapalnych w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dolegliwości bólowe

8-16 mg lornoksykamu na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 16 mg.

Choroba zwyrodnieniowa stawów oraz reumatoidalne zapalenie stawów

Początkowa zalecana dawka lornoksykamu wynosi 12 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Dawka podtrzymująca nie powinna przekraczać 16 mg na dobę.

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

Dodatkowe informacje na temat szczególnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności nie zaleca się stosowania lornoksykamu u dzieci i młodzieży przed 18. rokiem życia.

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

W przypadku pacjentów z upośledzeniem czynności nerek w stopniu od łagodnego do umiarkowanego maksymalna zalecana dawka wynosi 12 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

W przypadku pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby maksymalna zalecana dawka wynosi 12 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych (patrz punkt 4.4).

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, nieżyt nosa, obrzęk naczyniowy 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.
- Nawracające owrzodzenie trawienne lub nawracające krwawienie z owrzodzenia aktualnie lub w przeszłości (co najmniej dwukrotne rozpoznanie owrzodzenia bądź krwawienia).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenie 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 możliwe korzyści i zagrożenia przed zastosowaniem lornoksykamu w następujących zaburzeniach:

- Zaburzenie czynności nerek. Zachować ostrożność podczas podawania lornoksykamu pacjentom z zaburzeniem 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 lornoksykamem należy przerwać, jeżeli w jego trakcie dojdzie do pogorszenia czynności nerek.
- Należy monitorować czynność nerek u pacjentów, u których wykonano rozległy zabieg chirurgiczny, rozpoznano niewydolność serca lub leczonych diuretykami, względnie środkami o przypuszczalnym lub potwierdzonym działaniu nefrotoksycznym.
- Pacjenci z zaburzeniami krzepnięcia krwi. Zaleca się baczne śledzenie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych (np. APTT).
- Zaburzenie czynności wątroby (np. marskość wątroby). Ponieważ podczas leczenia dobowymi dawkami 12-16 mg istnieje ryzyko nagromadzenia lornoksykamu (zwiększenie AUC) u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby należy rozważyć regularne monitorowanie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych. Prawdopodobnie pozostałe parametry farmakokinetyczne lornoksykamu są porównywalne u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i zdrowych osób.
- Leczenie długotrwałe (ponad 3 miesiące). Zaleca się regularne laboratoryjne badania hematologiczne (hemoglobina), czynności nerek (kreatynina) i badania aktywności enzymów wątrobowych.
- Pacjenci w podeszłym wieku (ponad 65 lat). Zaleca się monitorowanie czynności nerek i wątroby. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku w okresie pooperacyjnym.

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

Działania niepożądane można ograniczyć, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres niezbędny do opanowania objawów (patrz poniżej – punkt 4.2 oraz ryzyko działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego).

Krwawienie, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego: We wszystkich fazach leczenia NLPZ opisywano krwawienia, owrzodzenia lub perforacje przewodu pokarmowego o potencjalnie

śmiertelnym przebiegu. Te powikłania występowały również u pacjentów bez poważnych chorób przewodu pokarmowego i nie zawsze były poprzedzone objawami zwiastunowymi.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego wzrasta w przypadku stosowania większych dawek NLPZ, u osób w podeszłym wieku i u których rozpoznano w przeszłości chorobę wrzodową, szczególnie powikłaną krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3). W takich przypadkach należy rozpoczynać leczenie od najmniejszej dostępnej dawki. Należy rozważyć dołączenie leków o działaniu gastroprotekcyjnym (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) zarówno w tej grupie pacjentów, jak i u osób wymagających skojarzonego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych substancji czynnych zwiększających ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz poniżej oraz punkt 4.5). Zaleca się monitorowanie objawów klinicznych w regularnych odstępach czasu.

Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły objawy toksyczne ze strony przewodu pokarmowego (szczególnie osoby w podeszłym wieku), powinni zgłaszać wszelkie podejrzane objawy ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza krwawienie. Dotyczy to przede wszystkim początkowej fazy leczenia.

Zaleca się ostrożność podczas terapii pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko owrzodzeń lub krwawienia, np. doustnymi kortykosteroidami, lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryna), selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny oraz lekami przeciwplatekcyjnymi (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 obserwuje się większą częstość występowania reakcji niepożądanych na NLPZ, szczególnie krwawień i perforacji przewodu pokarmowego. Niekiedy tego rodzaju powikłania mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.3).

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

U pacjentów leczonych NLPZ opisywano retencję płynów. Dlatego konieczne jest monitorowanie leczenia i poradnictwo u pacjentów, u których rozpoznano nadciśnienie i (lub) zastoinową niewydolność serca o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Wyniki badań klinicznych i epidemiologicznych wskazują, że NLPZ (szczególnie podawane długoterminowo w dużych dawkach) mogą nieznacznie nasilać ryzyko zatorowości tętniczej (np. zawału serca lub udaru naczyniowego mózgu). Dostępne ograniczone dane nie pozwalają wykluczyć takiego zagrożenia w przypadku 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, jeżeli występują czynniki ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (np. nadciśnienie, 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 opisywano bardzo rzadkie przypadki, niekiedy śmiertelnych, poważnych reakcji skórnych, np. złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa i Johnsona oraz toksyczną nekrolizę naskórka (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że największe ryzyko występuje we wczesnej fazie leczenia, a objawy najczęściej rozpoczynają się w pierwszym miesiącu terapii. Leczenie lornoksykamem należy przerwać po pierwszych objawach osutki, zmianach śluzówkowych lub innych objawach nadwrażliwości.

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

Leczenie skojarzone NLPZ i takrolimusem może powodować zmniejszenie wywarzania prostacyklin w nerkach, nasilając ryzyko działań nefrotoksycznych. Z tego powodu konieczne jest skrupulatne monitorowanie stanu pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone.

Podobnie jak w przypadku innych NLPZ opisywano okresowe zwiększenie aktywności aminotransferaz i innych prób wątrobowych w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny, mocznika i kreatyniny w surowicy oraz nieprawidłowe wyniki innych badań laboratoryjnych. Jeżeli tego rodzaju zaburzenia będą się utrzymywać lub osiągną znaczne nasilenie, należy przerwać leczenie lornoksykamem i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne.

Pacjenci z rzadkimi chorobami dziedzicznymi (nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy) nie powinni stosować opisywanego leku.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Charakterystyka leczenia skojarzonego lornoksykamem oraz następujących leków.

- Cymetydyna: zwiększenie stężenia lornoksykamu w osoczu (nie wykazano interakcji lornoksykamu i ranitydyny ani lornoksykamu i leków zobojętniających kwas solny).
- Leki przeciwzakrzepowe: NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny (patrz punkt 4.4). Należy skrupulatnie kontrolować wartości INR.
- Fenpropion: zmniejszenie skuteczności leczenia fenpropionem.
- Heparyna: jednoczesne podawanie NLPZ i heparyny podczas znieczulenia podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego zwiększa ryzyko wystąpienia krwaka śródrzeniowego bądź nadtwardówkowego.
- Inhibitory konwertazy angiotensyny: działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitora ACE może ulec osłabieniu.
- Diuretyki: osłabienie działania diuretycznego i przeciwnadciśnieniowego diuretyków pętlowych i tiazydowych.
- Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne: osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.
- 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 wychwyty zwrotnego serotoniny: zwiększenie ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Lit: NLPZ zmniejszają klirens nerkowy litu. Może to prowadzić do wzrostu 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. Nefrotoksyczność cyklosporyny mogą nasilać zmiany zachodzące w nerkach za pośrednictwem prostaglandyn. Podczas leczenia skojarzonego należy monitorować czynność nerek.
- Pochodne sulfonilomocznika: 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 Przemiany biologiczne).
- Takrolimus: zmniejszenie wywarzania prostacyklin w nerkach nasilające wzrost ryzyka działań nefrotoksycznych. Podczas leczenia skojarzonego należy monitorować czynność nerek.

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

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Stosowanie lornoksykamu jest przeciwwskazane w III trymestrze ciąży. Ponadto nie zaleca się podawania leku w I i II trymestrze oraz podczas porodu z uwagi na brak badań dotyczących ekspozycji ogólnoustrojowej płodów.

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

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Na podstawie wyników badań epidemiologicznych ustalono, że stosowanie inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży może zwiększać ryzyko poronień i wad wrodzonych serca. 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 I i II trymestrze ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn w III trymestrze ciąży może zwiększać ryzyko działań toksycznych na układ sercowo-naczyniowy 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 III trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej opisywane działania niepożądane NLPZ dotyczą przewodu pokarmowego. Istnieje ryzyko owrzodzeń trawiennych, perforacji lub krwawienia z przewodu pokarmowego, 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, bóle 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 ok. 20% pacjentów leczonych lornoksykamem. Najczęstsze działania niepożądane lornoksykamu — nudności, niestrawność, ból brzucha, wymioty oraz biegunka — obserwowano u mniej niż 10% uczestników dostępnych badań klinicznych.

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

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

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

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: zapalenie gardła.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Bardzo rzadko: wybroczyny krwawe.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt, zmiany masy ciała.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność, depresja.

Rzadko: splątanie, zdenerwowanie, pobudzenie.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: łagodne, przemijające bóle głowy, zawroty głowy.

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

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zapalenie spojówek.

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy, szum w uszach.

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie skóry, obrzęk.

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: nieżyt nosa.

Rzadko: duszność, kaszel, skurcz oskrzeli.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, bóle brzucha, objawy dyspeptyczne, biegunka, wymioty.

Niezbyt często: zaparcia, wzdęcia, odbijania, suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzód żołądka, ból nadbrzusza, wrzód 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.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, ALT lub AST.

Rzadko: zaburzenia czynności wątroby.

Bardzo rzadko: uszkodzenie komórek wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: osutka, świąd, nadmierne pocenie się, wysypka rumieniowa, pokrzywka, łysienie.

Rzadko: zapalenie skóry, plamica.

Bardzo rzadko: reakcje pęcherzowe i przebiegające z obrzękiem, zespół Stevensa i Johnsona, toksyczna epidermoliza naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów.

Rzadko: bóle kości, kurcze i bóle mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: nocne oddawanie moczu, zaburzenia oddawania moczu, zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego i kreatyniny we krwi.

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 ustalić następstw przedawkowania ani zaleceń dotyczących swoistych metod leczenia. Niemniej jednak wydaje się, że przedawkowanie lornoksykamu może wywoływać następujące objawy: nudności, wymioty, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia widzenia). W przypadkach o ciężkim przebiegu może wystąpić ataksja przechodząca w śpiączkę, skurcze mięśniowe, uszkodzenie wątroby i nerek oraz, przypuszczalnie, zaburzenia krzepnięcia krwi.

W przypadku rozpoznania lub podejrzenia przedawkowania należy przerwać podawanie produktu leczniczego. Okres półtrwania lornoksykamu jest krótki. Lek jest szybko wydalany. Lornoksykam nie jest usuwany podczas dializy. Aktualnie nie jest znana swoista odtrutka. Należy rozważyć zastosowanie zwykłych doraźnych metod, w tym płukania żołądka. W zasadzie wchłanianie preparatu można ograniczyć, podając węgiel aktywowany jedynie bezpośrednio po zażyciu lornoksykamu. W chorobach przewodu pokarmowego 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 poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn (inhibicja 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 leku.

Hamowanie syntezy prostaglandyn prowadzi do podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego i wykazuje ogólnoustrojowe działanie zwiększające ryzyko owrzodzeń. Dlatego działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego stanowią częste działania niepożądane leczenia lornoksykadem oraz innymi NLPZ.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lornoksykam ulega szybkiemu i niemal pełnemu wchłonięciu z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie leku w osoczu występuje po około 1-2 godzinach od podania. Całkowita dostępność biologiczna lornoksykamu wynosi 90-100%. Nie obserwowano efektu pierwszego przejścia. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 3-4 godziny.

Zażywanie lornoksykamu z posiłkiem powoduje zmniejszenie C_{max} o około 30% i wydłużenie T_{max} o około 1,5-2,3 godziny. Wchłanianie lornoksykamu (na podstawie pola pod krzywą) może ulec zmniejszeniu nawet o 20%.

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.

Przemiany biologiczne

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 ten enzym 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 metabolizowany w całości do postaci nieaktywnej. Około 2/3 leku jest wydalone przez wątrobę, a 1/3 przez nerki.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że lornoksykam nie powoduje indukcji enzymów wątrobowych. W badaniach naukowych nie wykazano gromadzenia lornoksykamu po wielokrotnym podaniu dawek, zgodnych z zaleceniami. Te wyniki potwierdzono przy użyciu danych uzyskanych po rocznym monitorowaniu działania leków.

Wydalenie

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

U pacjentów w wieku ponad 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 nerkowego lornoksykamu z wyjątkiem nagromadzenia leku po 7 dniach leczenia dawkami 12 mg i 16 mg pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby.

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.

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

U szczurów lornoksykam powodował obniżenie płodności (poprzez 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:

Monohydrat laktozy

Celuloza mikrokryształiczna

Powidon K30

Kroskarmeloza sodowa

Stearynian magnezu.

Otoczka:

Makrogol

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Hipromeloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie blistrowe:

Nieprzezroczyste PCV i aluminium. Każdy blister dawek jednostkowych zawiera 10 tabletek powlekanych.

Rozmiary opakowań: 10, 20, 30, 50 i 100 tabletek powlekanych.

Opakowanie na tabletki:

Szkło brązowe (III klasa odporności hydrolitycznej), zamknięcie aluminiową nakrętką.

Rozmiary opakowań: 250 i 500 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xefo Rapid oraz inne nazwy własne (patrz Aneks I) 8 mg, tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 8 mg lornoksykamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Okrągła, dwustronnie wypukła powlekana o barwie białej do białozółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doraźne leczenie ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Ostre dolegliwości bólowe

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

Tabletki powlekane Xefo Rapid są przeznaczone do podawania doustnego. Tabletki należy popić odpowiednią ilością płynu.

Dodatkowe informacje na temat szczególnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności nie zaleca się stosowania lornoksykamu u dzieci i młodzieży przed 18. rokiem życia.

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zaleca się zmniejszenie częstotliwości dawkowania i podawanie preparatu Xefo Rapid raz dziennie.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby zaleca się zmniejszenie częstotliwości dawkowania i podawanie preparatu Xefo Rapid raz dziennie.

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, nieżyt nosa, obrzęk naczyniowy 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.
- Nawracające owrzodzenie trawienne lub nawracające krwawienie z owrzodzenia aktualnie lub w przeszłości (co najmniej dwukrotne rozpoznanie owrzodzenia bądź krwawienia).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenie 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 możliwe korzyści i zagrożenia przed zastosowaniem lornoksykamu w następujących zaburzeniach:

- Zaburzenie czynności nerek. Zachować ostrożność podczas podawania lornoksykamu pacjentom z zaburzeniem 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. Leczenie lornoksykadem należy przerwać, jeżeli w jego trakcie dojdzie do pogorszenia czynności nerek.
- Należy monitorować czynność nerek u pacjentów, u których wykonano rozległy zabieg chirurgiczny, rozpoznano niewydolność serca lub leczonych diuretykami, względnie środkami o przypuszczalnym lub potwierdzonym działaniu nefrotoksycznym.
- Pacjenci z zaburzeniami krzepnięcia krwi. Zaleca się baczne śledzenie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych (np. APTT).
- Zaburzenie czynności wątroby (np. marskość wątroby). Ponieważ podczas leczenia dobowymi dawkami $12\text{--}16 \text{ mg}$ istnieje ryzyko nagromadzenia lornoksykamu (zwiększenie AUC) u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby należy rozważyć regularne monitorowanie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych. Prawdopodobnie pozostałe parametry farmakokinetyczne lornoksykamu są porównywalne u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i zdrowych osób.
- Leczenie długotrwałe (ponad 3 miesiące). Zaleca się regularne laboratoryjne badania hematologiczne (hemoglobina), czynności nerek (kreatynina) i badania aktywności enzymów wątrobowych.
- Pacjenci w podeszłym wieku (ponad 65 lat). Zaleca się monitorowanie czynności nerek i wątroby. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku w okresie pooperacyjnym.

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

Działania niepożądane można ograniczyć, stosując najmniejszą skuteczną dawkę w jak najkrótszym okresie pozwalającym na opanowanie objawów (patrz poniżej – punkt 4.2 oraz ryzyko działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego).

Krwawienie, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego: We wszystkich fazach leczenia NLPZ opisywano krwawienia, owrzodzenia lub perforacje przewodu pokarmowego o potencjalnie śmiertelnym przebiegu. Te powikłania występowały również u pacjentów bez poważnych chorób przewodu pokarmowego i nie zawsze były poprzedzone objawami zwiastunowymi.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego wzrasta w przypadku stosowania większych dawek NLPZ u osób w podeszłym wieku i u których rozpoznano w przeszłości chorobę wrzodową, szczególnie powikłaną krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3). W takich

przypadkach należy rozpoczynać leczenie od najmniejszej dostępnej dawki. Należy rozważyć dołączenie leków o działaniu gastroprotekcyjnym (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) zarówno w tej grupie pacjentów, jaki i wymagających skojarzonego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych substancji czynnych zwiększających ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz poniżej oraz punkt 4.5). Zaleca się monitorowanie objawów klinicznych w regularnych odstępach czasu.

Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły objawy toksyczne ze strony przewodu pokarmowego (szczególnie osoby w podeszłym wieku), powinni zgłaszać wszelkie podejrzane objawy ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza krwawienie. Dotyczy to przede wszystkim początkowej fazy leczenia.

Zaleca się ostrożność podczas terapii pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko owrzodzeń lub krwawienia, np. doustnymi kortykosteroidami, lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryna), selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny oraz lekami przeciwplatekcyjnymi (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 obserwuje się większą częstość występowania reakcji niepożądanych na NLPZ, szczególnie krwawień i perforacji przewodu pokarmowego. Niekiedy tego rodzaju powikłania mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.3).

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

U pacjentów leczonych NLPZ opisywano retencję płynów. Dlatego konieczne jest monitorowanie leczenia i poradnictwo u pacjentów, u których rozpoznano nadciśnienie i (lub) zastoinową niewydolność serca o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Wyniki badań klinicznych i epidemiologicznych wskazują, że NLPZ (szczególnie podawane długoterminowo w dużych dawkach) mogą nieznacznie nasilać ryzyko zatorowości tętniczej (np. zawału serca lub udaru naczyniowego mózgu). Dostępne ograniczone dane nie pozwalają wykluczyć takiego zagrożenia w przypadku 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, jeżeli występują czynniki ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (np. nadciśnienie, 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 opisywano bardzo rzadkie przypadki, niekiedy śmiertelnych, poważnych reakcji skórnych, np. złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa i Johnsona oraz toksyczną nekrolizę naskórki (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że największe ryzyko występuje we wczesnej fazie leczenia, a objawy najczęściej rozpoczynają się w pierwszym miesiącu terapii. Leczenie lornoksykamem należy przerwać po pierwszych objawach osutki, zmianach śluzówkowych lub innych objawach nadwrażliwości.

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

Leczenie skojarzone NLPZ i takrolimusem może powodować zmniejszenie wywarzania prostacyklin w nerkach, nasilając ryzyko działań nefrotoksycznych. Z tego powodu konieczne jest skrupulatne monitorowanie stanu pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone.

Podobnie jak w przypadku innych NLPZ opisywano okresowe zwiększenie aktywności aminotransferaz i innych prób wątrobowych w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny, mocznika i kreatyniny w surowicy oraz nieprawidłowe wyniki innych badań laboratoryjnych. Jeżeli tego rodzaju zaburzenia będą się utrzymywać lub osiągną znaczne nasilenie, 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 leku u kobiet planujących ciążę. Należy rozważyć przerwanie stosowania lornoksykamu, jeżeli istnieją trudności z zajściem w ciążę lub prowadzona jest diagnostyka niepłodności.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Charakterystyka leczenia skojarzonego lornoksykamem oraz następujących leków.

- Cymetydyna: zwiększenie stężenia lornoksykamu w osoczu (nie wykazano interakcji lornoksykamu i ranitydyny ani lornoksykamu i leków zobojętniających kwas solny).
- Leki przeciwzakrzepowe: NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny (patrz punkt 4.4). Należy skrupulatnie kontrolować wartości INR.
- Fenpropion: zmniejszenie skuteczności leczenia fenpropionem.
- Heparyna: jednoczesne podawanie NLPZ i heparyny podczas znieczulenia podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego zwiększa ryzyko wystąpienia krwaka śródrzeniowego bądź nadtwardówkowego.
- Inhibitory konwertazy angiotensyny: działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitora ACE może ulec osłabieniu.
- Diuretyki: osłabienie działania diuretycznego i przeciwnadciśnieniowego diuretyków pętlowych i tiazydowych.
- Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne: osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.
- Digoksyna: zmniejszenie klirensu nerkowego digoksyny.
- Kortykosteroidy: zwiększenie ryzyka krwawień lub owrzodzeń przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Antybiotyki chinolonowe: zwiększenie ryzyka napadów padaczkowych.
- Leki przeciwplytkowe: 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 wychwyty zwrotnego serotoniny: zwiększenie ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Lit: NLPZ zmniejszają klirens nerkowy litu. Może to prowadzić do wzrostu 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. Nefrotoksyczność cyklosporyny mogą nasilać zmiany zachodzące w nerkach za pośrednictwem prostaglandyn. Podczas leczenia skojarzonego należy monitorować czynność nerek.
- Pochodne sulfonilomocznika: 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 Przemiany biologiczne).
- Takrolimus: zmniejszenie wywarzania prostacyklin w nerkach nasilające wzrost ryzyka działań nefrotoksycznych. Podczas leczenia skojarzonego należy monitorować czynność nerek.

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

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Stosowanie lornoksykamu jest przeciwwskazane w III trymestrze ciąży. Ponadto nie zaleca się podawania leku w I i II trymestrze oraz podczas porodu z uwagi na brak badań dotyczących ekspozycji ogólnoustrojowej płodów.

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

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Na podstawie wyników badań epidemiologicznych ustalono, że stosowanie inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży może zwiększać ryzyko poronień i wad wrodzonych serca. 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 I i II trymestrze ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn w III trymestrze ciąży może zwiększać ryzyko działań toksycznych na układ sercowo-naczyniowy 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 III trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej opisywane działania niepożądane NLPZ dotyczą układu pokarmowego. Istnieje ryzyko owrzodzeń trawiennych, perforacji lub krwawień z przewodu pokarmowego, 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, bóle 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 ok. 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 również opisywano obrzęki, nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca.

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

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

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/10\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: zapalenie gardła.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Bardzo rzadko: wybroczyny krwawe.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt, zmiany masy ciała.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność, depresja.

Rzadko: splątanie, zdenerwowanie, pobudzenie.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: łagodne, przemijające bóle głowy, zawroty głowy.

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

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zapalenie spojówek.

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy, szum w uszach.

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie skóry, obrzęk.

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: nieżyt nosa.

Rzadko: duszność, kaszel, skurcz oskrzeli.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, bóle brzucha, objawy dyspeptyczne, biegunka, wymioty.

Niezbyt często: zaparcia, wzdęcia, odbijania, suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzód żołądka, ból nadbrzusza, wrzód 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.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, ALT lub AST.

Rzadko: zaburzenia czynności wątroby.
Bardzo rzadko: uszkodzenie komórek wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: osutka, świąd, nadmierne pocenie się, wysypka rumieniowa, pokrzywka, łysienie.
Rzadko: zapalenie skóry, plamica.
Bardzo rzadko: reakcje pęcherzowe i przebiegające z obrzękiem, zespół Stevensa i Johnsona, toksyczna epidermoliza naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów.
Rzadko: bóle kości, kurcze i bóle mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: nocne oddawanie moczu, zaburzenia oddawania moczu, zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego i kreatyniny we krwi.

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 ustalić następstw przedawkowania ani zaleceń dotyczących swoistych metod leczenia. Niemniej jednak wydaje się, że przedawkowanie lornoksykamu może wywoływać następujące objawy: nudności, wymioty, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia widzenia). W przypadkach o ciężkim przebiegu może wystąpić ataksja przechodząca w śpiączkę, skurcze mięśniowe, uszkodzenie wątroby i nerek oraz, przypuszczalnie, zaburzenia krzepnięcia krwi.

W przypadku rozpoznania lub podejrzenia przedawkowania należy przerwać podawanie produktu leczniczego. Okres półtrwania lornoksykamu jest krótki. Lek jest szybko wydalany. Lornoksykam nie jest usuwany podczas dializy. Aktualnie nie jest znana swoista odtrutka. Należy rozważyć zastosowanie zwykłych doraźnych metod, w tym płukania żołądka. W zasadzie wchłanianie preparatu można ograniczyć, podając węgiel aktywowany jedynie bezpośrednio po zażyciu lornoksykamu. W chorobach przewodu pokarmowego 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 poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn (inhibicja 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 przeciwbólne lornoksykamu wykazano w kilku próbach klinicznych w fazie badań leku.

Hamowanie syntezy prostaglandyn prowadzi do podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego i wykazuje ogólnoustrojowe działanie zwiększające ryzyko owrzodzeń. Dlatego działania niepożądane

ze strony przewodu pokarmowego stanowią częste działania niepożądane leczenia lornoksykamem oraz innymi NLPZ.

W badaniu klinicznym obejmującym pacjentów z dolegliwościami bólowymi ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego wykazano szybszy początek działania tabletek powlekanych lornoksykam Rapid w porównaniu z tabletkami powlekanyymi lornoksykam.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Lornoksykam ulega szybkiemu i niemal pełnemu wchłonięciu z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 30 minutach od podania. Wartość C_{max} tabletek powlekanych Xefo Rapid przewyższa C_{max} tabletek powlekanych Xefo i jest równoważna C_{max} postaci pozajelitowej lornoksykamu. Całkowita dostępność biologiczna 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 dojdzie do zmniejszenia C_{max} , T_{max} i pola powierzchni pod krzywą 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.

Przemiany biologiczne

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 ten enzym 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 metabolizowany w całości do postaci nieaktywnej. Około 2/3 leku jest wydalone przez wątrobę, a 1/3 przez nerki.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że lornoksykam nie powoduje indukcji enzymów wątrobowych. W badaniach naukowych nie wykazano gromadzenia lornoksykamu po wielokrotnym podaniu dawek, zgodnych z zaleceniami. Te wyniki potwierdzono przy użyciu danych uzyskanych po rocznym monitorowaniu działania leków.

Wydalenie

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

U pacjentów w wieku ponad 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 nerkowego lornoksykamu z wyjątkiem nagromadzenia leku po 7 dniach leczenia dawkami 12 mg i 16 mg pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby.

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 nasila śmiertelność zarodków (przed implantacją) i płodów (po implantacji w ścianie macicy). Ponadto w badaniach na zwierzętach otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn opisywano zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych, w tym dotyczących układu sercowo-naczyniowego w okresie organogenezy.

U szczurów lornoksykam powodował obniżenie płodności (poprzez 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

Wodorowęglan sodu

Wodorofosforan (V) wapnia (bezwodny)

Hydroksypropyloceluloza o niewielkim stopniu podstawienia

Hydroksypropyloceluloza

Wapnia stearynian

Otoczka:

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Glikol propylenowy

Hipromeloza.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister aluminiowo-aluminiowy.

Rozmiary opakowań: 6, 10, 20, 30, 50, 100, 250 tabletek powlekanych

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>
<{e-mail}>

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xefo oraz inne nazwy własne (patrz Aneks I) 8 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 8 mg lornoksykamu. Po przygotowaniu zgodnie z zaleceniami produkt zawiera 4 mg lornoksykamu w 1 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek: substancja stała o barwie żółtej

Rozpuszczalnik: klarowny roztwór

Osmolarność roztworu po przygotowaniu: ok. 328 mOsm/kg, pH: ok. 8,7

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doraźne leczenie ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dolegliwości bólowe

Zalecana dawka: 8 mg dożylnie lub domięśniowo. Dawka dobową nie powinna przekraczać 16 mg. U niektórych pacjentów konieczne jest podanie dodatkowo 8 mg w ciągu pierwszych 24 godzin leczenia.

Droga podawania: wstrzyknięcie dożylne (*iv.*) lub domięśniowe (*im.*). Wstrzyknięcia dożylne należy wykonywać przez co najmniej 15 s, a domięśniowe — przez co najmniej 5 s.

Po przygotowaniu roztworu należy zmienić igłę. Wstrzyknięcia domięśniowe należy wykonywać odpowiednio długą igłą do głębokich wstrzyknięć domięśniowych.

Dodatkowe instrukcje na temat przygotowywania produktu przed podaniem, patrz punkt 6.1.

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Dodatkowe informacje na temat szczególnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież

Z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności nie zaleca się stosowania lornoksykamu u dzieci i młodzieży przed 18. rokiem życia.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku ponad 65 lat, u których nie stwierdzono zaburzenia czynności nerek lub wątroby. W tej grupie pacjentów tolerancja działań niepożądanych jest obniżona. Dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania lornoksykamu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (patrz punkt 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.4).

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, nieżyt nosa, obrzęk naczyniowy 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.
- Nawracające owrzodzenie trawienne lub nawracające krwawienie z owrzodzenia aktualnie lub w przeszłości (co najmniej dwukrotne rozpoznanie owrzodzenia bądź krwawienia).
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenie 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 możliwe korzyści i zagrożenia przed zastosowaniem lornoksykamu w następujących zaburzeniach:

- Zaburzenie czynności nerek. Zachować ostrożność podczas podawania lornoksykamu pacjentom z zaburzeniem 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 prostaglandyn. Leczenie lornoksykadem należy przerwać, jeżeli w jego trakcie dojdzie do pogorszenia czynności nerek.
- Należy monitorować czynność nerek u pacjentów, u których wykonano rozległy zabieg chirurgiczny, rozpoznano niewydolność serca lub leczonych diuretykami, względnie środkami o przypuszczalnym lub potwierdzonym działaniu nefrotoksycznym.
- U pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi zaleca się baczne śledzenie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych (np. APTT).
- Zaburzenie czynności wątroby (np. marskość wątroby). Ponieważ podczas leczenia dobowymi dawkami $12\text{--}16 \text{ mg}$ istnieje ryzyko nagromadzenia lornoksykamu (zwiększenie AUC) u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, należy rozważyć regularne monitorowanie objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych. Prawdopodobnie pozostałe parametry farmakokinetyczne lornoksykamu są porównywalne u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i zdrowych osób.
- Leczenie długotrwałe (ponad 3 miesiące). Zaleca się regularne laboratoryjne badania hematologiczne (hemoglobina), czynności nerek (kreatynina) i badania aktywności enzymów wątrobowych.
- Pacjenci w podeszłym wieku (ponad 65 lat). Zaleca się monitorowanie czynności nerek i wątroby. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku w okresie pooperacyjnym.

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

Działania niepożądane można ograniczyć, stosując najmniejszą skuteczną dawkę w jak najkrótszym okresie pozwalającym na opanowanie objawów (patrz niżej — punkt 4.2 oraz ryzyko działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego).

Krwawienie, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego: We wszystkich fazach leczenia NLPZ opisywano krwawienia, owrzodzenia lub perforacje przewodu pokarmowego o potencjalnie śmiertelnym przebiegu. Te powikłania występowały również u pacjentów bez poważnych chorób przewodu pokarmowego i nie zawsze były poprzedzone objawami zwiastunowymi.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego wzrasta w przypadku stosowania większych dawek NLPZ u osób w podeszłym wieku i u których rozpoznano w przeszłości chorobę wrzodową, szczególnie powikłaną krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3). W takich przypadkach należy rozpoczynać leczenie od najmniejszej dostępnej dawki. Należy rozważyć dołączenie leków o działaniu gastroprotekcyjnym (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) zarówno w tej grupie pacjentów, jak i u osób wymagających skojarzonego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych substancji czynnych zwiększających ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz poniżej oraz punkt 4.5). Zaleca się monitorowanie objawów klinicznych w regularnych odstępach czasu.

Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiły objawy toksyczne ze strony przewodu pokarmowego (szczególnie osoby w podeszłym wieku), powinni zgłaszać wszelkie podejrzane objawy ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza krwawienie. Dotyczy to przede wszystkim początkowej fazy leczenia.

Zaleca się ostrożność podczas terapii pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone preparatami zwiększającymi ryzyko owrzodzeń lub krwawienia, np. doustnymi kortykosteroidami, lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryna), selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny oraz lekami przeciwplatekcyjnymi (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 obserwuje się większą częstość występowania reakcji niepożądanych na NLPZ, szczególnie krwawień i perforacji przewodu pokarmowego. Niekiedy tego rodzaju powikłania mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.3).

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

U pacjentów leczonych NLPZ opisywano retencję płynów. Dlatego konieczne jest monitorowanie leczenia i poradnictwo u pacjentów, u których rozpoznano nadciśnienie i (lub) zastoinową niewydolność serca o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Wyniki badań klinicznych i epidemiologicznych wskazują, że NLPZ (szczególnie podawane długoterminowo w dużych dawkach) mogą nieznacznie nasilać ryzyko zatorowości tętniczej (np. zawału serca lub udaru naczyniowego mózgu). Dostępne ograniczone dane nie pozwalają wykluczyć takiego zagrożenia w przypadku 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, jeżeli występują czynniki ryzyka choroby sercowo-naczyniowej (np. nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

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

U pacjentów leczonych NLPZ opisywano bardzo rzadkie przypadki, niekiedy śmiertelnych, poważnych reakcji skórnych, np. złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa i Johnsona oraz toksyczną nekrolizę naskórka (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że największe ryzyko występuje we wczesnej fazie leczenia, a objawy najczęściej rozpoczynają się w pierwszym miesiącu terapii. Leczenie lornoksykamem należy przerwać po pierwszych objawach osutki, zmianach śluzówkowych lub innych objawach nadwrażliwości.

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

Leczenie skojarzone NLPZ i takrolimusem może powodować zmniejszenie wywarzania prostacyklin w nerkach, nasilając ryzyko działań nefrotoksycznych. Z tego powodu konieczne jest skrupulatne monitorowanie stanu pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone.

Podobnie jak w przypadku innych NLPZ opisywano okresowe zwiększenie aktywności aminotransferaz i innych prób wątrobowych w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny, mocznika i kreatyniny w surowicy oraz nieprawidłowe wyniki innych badań laboratoryjnych. Jeżeli tego rodzaju zaburzenia będą się utrzymywać lub osiągną znaczne nasilenie, 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 leku u kobiet planujących ciążę. Należy rozważyć przerwanie stosowania lornoksykamu, jeżeli istnieją trudności z zajściem w ciążę lub prowadzona jest diagnostyka niepłodności.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Charakterystyka leczenia skojarzonego lornoksykamem oraz poniższych leków.

- Cymetydyna: zwiększenie stężenia lornoksykamu w osoczu (nie wykazano interakcji lornoksykamu i ranitydyny ani lornoksykamu i leków zobojętniających kwas solny).
- Leki przeciwzakrzepowe: NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny (patrz punkt 4.4). Należy skrupulatnie kontrolować wartości INR.
- Fenpropionon: zmniejszenie skuteczności leczenia fenpropiononem.
- Heparyna: jednoczesne podawanie NLPZ i heparyny podczas znieczulenia podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego zwiększa ryzyko wystąpienia krwaka śródrdzeniowego bądź nadtwardówkowego.
- Inhibitory konwertazy angiotensyny: działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitora ACE może ulec osłabieniu.
- Diuretyki: osłabienie działania diuretycznego i przeciwnadciśnieniowego diuretyków pętlowych i tiazydowych.
- Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne: osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego.
- Digoksyna: zmniejszenie klirensu nerkowego digoksyny.
- Kortykosteroidy: zwiększenie ryzyka krwawień lub owrzodzeń przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Antybiotyki chinolonowe: zwiększenie ryzyka napadów padaczkowych.
- Leki przeciwplatek: 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: zwiększenie ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

- Lit: NLPZ zmniejszają klirens nerkowy litu. Może to prowadzić do wzrostu 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. Nefrotoksyczność cyklosporyny mogą nasilać zmiany zachodzące w nerkach za pośrednictwem prostaglandyn. Podczas leczenia skojarzonego należy monitorować czynność nerek.
- Pochodne sulfonilomocznika: 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 Przemiany biologiczne).
- Takrolimus: zmniejszenie wywarzania prostacyklin w nerkach nasilające wzrost ryzyka działań nefrotoksycznych. Podczas leczenia skojarzonego należy monitorować czynność nerek.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Stosowanie lornoksykamu jest przeciwwskazane w III trymestrze ciąży. Ponadto nie zaleca się podawania leku w I i II trymestrze oraz podczas porodu z uwagi na brak badań dotyczących ekspozycji ogólnoustrojowej płodów.

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

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Na podstawie wyników badań epidemiologicznych ustalono, że stosowanie inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży może zwiększać ryzyko poronień i wad wrodzonych serca. 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 I i II trymestrze ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Stosowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn w III trymestrze ciąży może zwiększać ryzyko działań toksycznych na układ sercowo-naczyniowy 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 III trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej opisywane działania niepożądane NLPZ dotyczą układu pokarmowego. Istnieje ryzyko owrzodzeń trawiennych, perforacji lub krwawienia z przewodu pokarmowego, 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, bóle brzucha, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej,

zaostrenie 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 ok. 20% pacjentów leczonych lornoksykamem. Najczęstsze działania niepożądane lornoksykamu — nudności, niestrawność, ból brzucha, wymioty oraz biegunka — obserwowano u mniej niż 10% uczestników dostępnych badań klinicznych.

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

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

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

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/10\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: zapalenie gardła.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Bardzo rzadko: wybroczyny krwawe.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt, zmiany masy ciała.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność, depresja.

Rzadko: splątanie, zdenerwowanie, pobudzenie.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: łagodne, przemijające bóle głowy, zawroty głowy.

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

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zapalenie spojówek.

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy, szum w uszach.

Zaburzenia serca

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

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: nagłe zaczerwienienie skóry, obrzęk.

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: nieżyt nosa.

Rzadko: duszność, kaszel, skurcz oskrzeli.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, bóle brzucha, objawy dyspeptyczne, biegunka, wymioty.

Niezbyt często: zaparcia, wzdęcia, odbijania, suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzód żołądka, ból nadbrzusza, wrzód 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.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, ALT lub AST.

Rzadko: zaburzenia czynności wątroby.

Bardzo rzadko: uszkodzenie komórek wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: osutka, świąd, nadmierne pocenie się, wysypka rumieniowa, pokrzywka, łysienie.

Rzadko: zapalenie skóry, plamica.

Bardzo rzadko: reakcje pęcherzowe i przebiegające z obrzękiem, zespół Stevensa i Johnsona, toksyczna epidermoliza naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów.

Rzadko: bóle kości, kurcze i bóle mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: nocne oddawanie moczu, zaburzenia oddawania moczu, zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego i kreatyniny we krwi.

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 ustalić następstw przedawkowania ani zaleceń dotyczących swoistych metod leczenia. Niemniej jednak wydaje się, że przedawkowanie lornoksykamu może wywoływać następujące objawy: nudności, wymioty, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia widzenia). W przypadkach o ciężkim przebiegu może wystąpić ataksja przechodząca w śpiączkę, skurcze mięśniowe, uszkodzenie wątroby i nerek oraz, przypuszczalnie, zaburzenia krzepnięcia krwi.

W przypadku rozpoznania lub podejrzenia przedawkowania należy przerwać podawanie leku. Okres półtrwania lornoksykamu jest krótki. Lek jest szybko wydalany. Lornoksykam nie jest usuwany podczas dializy. Aktualnie nie jest znana swoista odtrutka. W chorobach przewodu pokarmowego 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 poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn (inhibicja 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 leku.

Hamowanie syntezy prostaglandyn prowadzi do podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego i wykazuje ogólnoustrojowe działanie zwiększające ryzyko owrzodzeń. Dlatego powikłania ze strony przewodu pokarmowego stanowią częste działania niepożądane leczenia lornoksykalem oraz innymi NLPZ.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lornoksykam 8 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony do podawania dożylnego (*iv.*) lub domięśniowego (*im.*). Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 0,4 godz. od podania *im.* Bezwzględna dostępność biologiczna (obliczona na podstawie pola pod krzywą) po podaniu *im.* wynosi 97%.

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.

Przemiany biologiczne

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 ten enzym 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 metabolizowany w całości do postaci nieaktywnej. Około 2/3 leku jest wydalone przez wątrobę, a 1/3 przez nerki.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że lornoksykam nie powoduje indukcji enzymów wątrobowych. W badaniach naukowych nie wykazano gromadzenia lornoksykamu po wielokrotnym podaniu dawek, zgodnych z zaleceniami. Te wyniki potwierdzono przy użyciu danych uzyskanych po rocznym monitorowaniu działania leków.

Wydalenie

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

U pacjentów w wieku ponad 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 nerkowego lornoksykamu z wyjątkiem nagromadzenia leku po 7 dniach leczenia dawkami 12 mg i 16 mg pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby.

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 nasila śmiertelność zarodków (przed implantacją) i płodów (po implantacji w ścianie macicy). Ponadto w badaniach na zwierzętach otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn opisywano zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych, w tym dotyczących układu sercowo-naczyniowego w okresie organogenezy.

U szczurów lornoksykam powodował obniżenie płodności (poprzez 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

Proszek:

Mannitol

Trometamol

Wersenian disodu

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres trwałości

3 lata

Roztwór po przygotowaniu: wykazano, że gotowy do użycia produkt zachowuje właściwości chemiczne i fizykochemiczne przez 24 godziny w temperaturze 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Uwzględniając uwarunkowania mikrobiologiczne, produkt należy wykorzystać bezpośrednio po przygotowaniu. Jeżeli produkt nie został zużyty natychmiast, odpowiedzialność za ustalenie okresu i warunków przechowywania przed użyciem spoczywa na użytkowniku. Zwykle zaleca się przechowywanie produktu przez nie dłużej niż 24 godz. w temp. 2-8°C, chyba że przygotowanie i rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych, zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym. W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

W skład 1 zestawu wchodzi:

proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 8 mg — fiołka ze szkła brązowego klasy I (4R/8R) z gumowym korkiem, zamknięta aluminiowym zrywalnym kapslem;

woda do wstrzykiwań, 2 ml — ampulka ze szkła przezroczystego.

Rozmiary opakowań: 1, 5, 6, 10 zestawów.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań przygotowuje się przez rozpuszczenie zawartości jednej fiołki w wodzie do wstrzykiwań z jednej załączonej ampulki, bezpośrednio przed użyciem. Produkt po przygotowaniu jest żółtą, przejrzystą cieczą.

Jeżeli produkt wykazuje objawy pogorszenia jakości, należy go wyrzucić zgodnie z obowiązującymi przepisami.

Wykazano zgodność lornoksykamu z 0,9% roztworem NaCl, 5% roztworem glukozy i roztworem Ringera.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNY KARTON NA BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xefo oraz inne nazwy własne (patrz Aneks I) 4 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Lornoksykam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jedna tabletka powlekana zawiera 4 mg lornoksykamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Monohydrat laktozy
Substancje pomocnicze, patrz ulotka informacyjna.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I
BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNY KARTON POJEMNIKA NA TABLETKI I ETYKIETA POJEMNIKA NA
TABLETKI**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xefo oraz inne nazwy własne (patrz Aneks I) 4 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Lornoksykam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletka powlekana zawiera 4 mg lornoksykamu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktozy monohydrat
Pozostałe substancje pomocnicze, patrz ulotka informacyjna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

250 tabletek powlekanych
500 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xefo oraz inne nazwy własne (patrz Aneks I) 4 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Lornoksykam

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

{Nazwa}

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNY KARTON NA BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xefo oraz inne nazwy własne (patrz Aneks I) 8 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Lornoksykam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jedna tabletka powlekana zawiera 8 mg lornoksykamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Monohydrat laktozy
Substancje pomocnicze, patrz ulotka informacyjna.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I
BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNY KARTON POJEMNIKA NA TABLETKI I ETYKIETA POJEMNIKA NA
TABLETKI**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xefo oraz inne nazwy własne (patrz Aneks I) 8 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Lornoksykam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jedna tabletka powlekana zawiera 8 mg lornoksykamu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Laktozy monohydrat
Pozostałe substancje pomocnicze, patrz ulotka informacyjna

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

250 tabletek powlekanych
500 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xefo oraz inne nazwy własne (patrz Aneks I) 8 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Lornoksykam

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

{Nazwa}

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNY KARTON****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xefo Rapid oraz inne nazwy własne 8 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Lornoksykam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jedna tabletka powlekana zawiera 8 mg lornoksykamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze, patrz ulotka informacyjna.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

6 tabletek powlekanych
10 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
250 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xefo Rapid oraz inne nazwy własne (patrz Aneks I) 8 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Lornoksykam

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

{Nazwa}

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNY KARTON

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xefo oraz inne nazwy własne (patrz Aneks I) 8 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Lornoksykam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jedna fiolka zawiera 8 mg lornoksykamu.

Roztwór po przygotowaniu: 1 ml zawiera 4 mg lornoksykamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek:

Mannitol, trometamol, wersenian sodu

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

W skład 1 zestawu wchodzi:

1 fiolka proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

1 ampułka rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Rozmiary opakowań: 1, 5, 6, 10 zestawów

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie domięśniowe lub dożylnie

Należy rozpuścić lornoksykam 8 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 2 ml znajdującego się w zestawie rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Dopiero wówczas można wykonać wstrzyknięcie *iv.* lub *im.* Przygotowany produkt jest żółtą, przejrzystą cieczą.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA SZKLANA Z PROSZKIEM LORNOKSYKAM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Xefo oraz inne nazwy własne (patrz Aneks I) 8 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Lornoksykam

iv.

im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem rozpuścić proszek w rozpuszczalniku wchodzącym w skład zestawu.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

8 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPUŁKA Z ROZPUSZCZALNIKIEM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Woda do wstrzykiwań

iv.
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Xefo oraz inne nazwy własne (patrz Aneks I) 4 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Lornoksykam

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Xefo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem preparatu Xefo
3. Jak stosować Xefo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Xefo
6. Inne informacje

1. CO TO JEST XEFO I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Xefo jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) i przeciwreumatycznym zaliczanym do grupy oksykamów. Lek jest przeznaczony do doraźnego leczenia ostrego bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego oraz leczenia objawowego bólu i odczynu zapalnego w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby zwyrodnieniowej stawów.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM PREPARATU XEFO

Kiedy nie stosować preparatu Xefo:

- jeśli u pacjenta stwierdzono alergię (nadwrażliwość) na lornoksykam lub którykolwiek z pozostałych składników leku Xefo 4 mg (tabletki powlekane),
- jeśli u pacjenta stwierdzono małopłytkowość,
- jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na inne NLPZ, w tym kwas acetylosalicylowy (aspirynę),
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką niewydolność serca,
- jeśli u pacjenta stwierdzono krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z naczyń mózgowych lub inne powikłania krwotoczne,
- jeśli u pacjenta w przeszłości stwierdzono perforację (przeziurawienie) przewodu pokarmowego lub krwawienie z przewodu pokarmowego związane z leczeniem NLPZ,
- jeśli u pacjenta aktualnie lub w przeszłości stwierdzono nawracające owrzodzenie trawienne,
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką niewydolność wątroby,
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką niewydolność nerek,
- jeśli pacjentka jest w ostatnim trymestrze ciąży.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Xefo:

- u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek,
- u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono nadciśnienie tętnicze i (lub) niewydolność serca z zatrzymaniem płynów i obrzękami,
- u pacjentów, u których stwierdzono wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub chorobę Leśniowskiego-Crohna,
- u pacjentów z tendencją do krwawień,

Jeżeli leczenie preparatem Xefo trwa ponad 3 miesiące, lekarz może monitorować (często zlecać badania laboratoryjne) stan pacjentów z zaburzeniem krzepnięcia krwi, zaburzeniem czynności wątroby (np. marskością wątroby) lub w zaawansowanym wieku.

Jeżeli planuje się leczenie preparatem Xefo w skojarzeniu z heparyną lub takrolimusem, pacjent powinien poinformować lekarza o aktualnie przyjmowanych lekach.

Nie należy stosować preparatu Xefo w skojarzeniu z innymi NLPZ, np. kwasem acetylosalicylowym, ibuprofenem lub inhibitorami cyklooksygenazy 2 (COX-2). W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

Pacjent powinien przerwać stosowanie preparatu Xefo i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią nietypowe objawy brzuszne (np. krwawienie z przewodu pokarmowego), reakcje skórne (np. wysypka), zmiany chorobowe na błonach śluzowych lub inne objawy nadwrażliwości.

Leki należące do tej samej grupy co preparat Xefo mogą nieznacznie zwiększać ryzyko zawału serca lub udaru (niedokrwienia) mózgu. Zagrożenie wzrasta w przypadku długotrwałego stosowania dużych dawek leku. Nie należy przekraczać zalecanej dawki ani długości okresu leczenia.

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeżeli rozpoznano u niego chorobę serca, udar mózgowy lub uważa, że jest narażony na te choroby (np. pali tytoń lub cierpi na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę bądź zbyt duże stężenie cholesterolu).

Stosowanie preparatu Xefo z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Preparat Xefo może wpływać na działanie innych leków.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek z następujących leków:

- cymetydyny,
- leków przeciwzakrzepowych (np. heparyna, fenprokumon),
- kortykosteroidów,
- metotreksatu,
- litu,
- leków immunosupresyjnych (np. cyklosporyna, takrolimus),
- leków nasercowych (np. digoksyna, inhibitory konwertazy angiotensyny, beta-blokery),
- leków moczopędnych,
- antybiotyków chinolonowych,
- leków przeciwplatek, w tym przeciwplatek,
- NLPZ (np. ibuprofen, pochodne kwasu acetylosalicylowego),
- selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny,
- pochodnych sulfonilomocznika,
- leków o działaniu pobudzającym lub hamującym układ enzymatyczny CYP2C9.

Stosowanie preparatu Xefo z jedzeniem i piciem

Tabletki powlekane Xefo są przeznaczone do podawania doustnego. Tabletki należy zażywać przed posiłkami, popijając odpowiednią ilością płynu.

Zażywanie podczas posiłków może zmniejszać wchłanianie tego produktu leczniczego.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Kobiety w pierwszych sześciu miesiącach ciąży oraz karmiące piersią nie powinny przyjmować preparatu Xefo. Nie wolno przyjmować preparatu Xefo w ostatnim trymestrze ciąży.

Preparat Xefo może upośledzać płodność, dlatego stosowanie nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. Należy rozważyć przerwanie stosowania preparatu Xefo, jeżeli istnieją trudności z zajściem w ciążę lub prowadzona jest diagnostyka niepłodności.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Xefo nie wpływa lub jedynie nieznacznie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach preparatu Xefo

Xefo 4 mg tabletki zawierają monohydrat laktozy.

Jeżeli uprzednio rozpoznano u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, przed rozpoczęciem zażywania tego leku należy zasięgnąć opinii lekarza.

3. JAK STOSOWAĆ XEFO

Xefo należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dorośli: Zalecana dawka wynosi 8-16 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 16 mg.

Xefo tabletki należy połknąć, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletki należy zażywać przed posiłkami.

Z uwagi na brak wystarczających informacji nie zaleca się stosowania preparatu Xefo u dzieci i młodzieży przed 18. rokiem życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki preparatu Xefo

Jeżeli pacjent otrzyma dawkę preparatu Xefo większą od przepisanej, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia widzenia).

Pominięcie zastosowania preparatu Xefo

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Xefo może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Leki należące do tej samej grupy co preparat Xefo mogą nieznacznie zwiększać ryzyko zawału serca lub udaru (niedokrwienia) mózgu.

Najczęstsze działania niepożądane preparatu Xefo to nudności, objawy dyspeptyczne, niestrawność, ból brzucha, wymioty oraz biegunka.

Często (rzadziej niż u 1 na 10, lecz częściej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów):

łagodny, przejściowy ból głowy, zawroty głowy, nudności, bóle brzucha, objawy dyspeptyczne, biegunka, wymioty.

Niezbyt często (rzadziej niż u 1 na 100 lecz częściej niż u 1 na 1000 leczonych pacjentów):

jadłowstręt, bezsenność, depresja, zapalenie spojówek, zawroty głowy, szum w uszach, kołatanie serca, szybka akcja serca, nagle zaczerwienienie skóry, zaparcia, wzdęcia, odbijania, suchota w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzód żołądka, ból w nadbrzuszu, wrzód dwunastnicy, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zwiększenie aktywności prób wątrobowych (ALT lub AST), wysypka, swędzenie, nadmierne pocenie się, wysypka rumieniowa, pokrzywka, łysienie, bóle stawów,

reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie stawów i kości, zmęczenie, obrzęk twarzy, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, obrzęki, nieżyt nosa.

Rzadko (rzadziej niż u 1 na 1000, lecz częściej niż u 1 na 10 000 leczonych pacjentów):
zapalenie gardła, niedokrwistość, małopłytkowość, zmniejszenie liczby leukocytów, nadwrażliwość, dezorientacja, nerwowość, pobudzenie, nadmierna senność, drętwienia, zaburzenia smaku, drżenia, migrenowe bóle głowy, zaburzenia widzenia, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, krwotok, krwaki, duszność, kaszel, smoliste stolce, krwiste wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej przełyku, refluks żołądkowo-przełykowy, trudności w połykaniu, aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie skóry, bóle kości, silne skurcze mięśni, bóle mięśniowe, nocne oddawanie moczu, zaburzenia oddawania moczu, osłabienie, wydłużenie czasu krwawienia, plamica, skurcz oskrzeli, zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego i kreatyniny, perforacja wrzodu trawiennego.

Bardzo rzadko (rzadziej niż u 1 na 10 000 leczonych pacjentów):
uszkodzenie komórek wątrobowych, zasinienia, obrzęki, odczyny pęcherzowe, zespół Stevensa i Johnsona, toksyczna epidermoliza naskórka.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ XEFO

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Opakowanie blistrowe: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Opakowanie na tabletki: Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie należy stosować Xefo po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartonie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Xefo

- Substancją czynną leku jest lornoksykam.
- Jedna tabletki powlekana zawiera 4 mg lornoksykamu
- Pozostałe składniki:
Rdzeń tabletki: monohydrat laktozy, celuloza mikrokryształiczna, powidon, kroscarmeloza sodowa, stearynian magnezu.
Otoczka: makrogol, tytanu dwutlenek (E171), talk, hipromeloza.

Jak wygląda Xefo i co zawiera opakowanie

Xefo 4 mg tabletki powlekana, podłużna, o barwie białej do białozółtej, z nadrukiem „L04”.

Xefo jest dostarczany w opakowaniach zawierających po 10, 20, 30, 50, 100, 250 i 500 tabletek powlekanych. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Xefo oraz inne nazwy własne (patrz Aneks I) 8 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Lornoksykam

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Xefo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem preparatu Xefo
3. Jak stosować Xefo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Xefo
6. Inne informacje

1. CO TO JEST XEFO I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Xefo jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) i przeciwreumatycznym zaliczanym do grupy oksykamów. Lek jest przeznaczony do krótkotrwałego leczenia nagłych dolegliwości bólowych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego oraz objawów reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby zwyrodnieniowej stawów, np. bólu i zmian zapalnych stawów.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM PREPARATU XEFO

Kiedy nie stosować preparatu Xefo:

- jeśli u pacjenta stwierdzono alergię (nadwrażliwość) na lornoksykam lub którykolwiek z pozostałych składników leku Xefo 8 mg (tabletki powlekane),
- jeśli u pacjenta stwierdzono małopłytkowość,
- jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na inne NLPZ, w tym kwas acetylosalicylowy (aspirynę),
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką niewydolność serca,
- jeśli u pacjenta stwierdzono krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z naczyń mózgowych lub inne powikłania krwotoczne,
- jeśli u pacjenta w przeszłości stwierdzono perforację (przeziurawienie) przewodu pokarmowego lub krwawienie z przewodu pokarmowego związane z leczeniem NLPZ,
- jeśli u pacjenta aktualnie lub w przeszłości stwierdzono nawracające owrzodzenie trawienne,
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką niewydolność wątroby,
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką niewydolność nerek,
- jeśli pacjentka jest w ostatnim trymestrze ciąży.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Xefo:

- u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek,
- u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono nadciśnienie tętnicze i (lub) niewydolność serca z zatrzymaniem płynów i obrzękami,
- u pacjentów, u których stwierdzono wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub chorobę Leśniowskiego-Crohna,
- u pacjentów z tendencją do krwawień.

Jeżeli leczenie preparatem Xefo trwa ponad 3 miesiące, lekarz może monitorować (często zlecać badania laboratoryjne) stan pacjentów z zaburzeniem krzepnięcia krwi, zaburzeniem czynności wątroby (np. marskością wątroby) lub w zaawansowanym wieku.

Jeżeli planuje się leczenie preparatem Xefo w skojarzeniu z heparyną lub takrolimusem, pacjent powinien poinformować lekarza o aktualnie przyjmowanych lekach.

Nie należy stosować preparatu Xefo w skojarzeniu z innymi NLPZ, np. kwasem acetylosalicylowym, ibuprofenem lub inhibitorami cyklooksygenazy 2 (COX-2). W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

Pacjent powinien przerwać stosowanie preparatu Xefo i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią nietypowe objawy brzuszne (np. krwawienie z przewodu pokarmowego), reakcje skórne (np. wysypka), zmiany chorobowe na błonach śluzowych lub inne objawy nadwrażliwości.

Leki należące do tej samej grupy co preparat Xefo mogą nieznacznie zwiększać ryzyko zawału serca lub udaru (niedokrwienia) mózgu. Zagrożenie wzrasta w przypadku długotrwałego stosowania dużych dawek leku. Nie należy przekraczać zalecanej dawki ani długości okresu leczenia.

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeżeli rozpoznano u niego chorobę serca, udar mózgowy lub uważa, że jest narażony na te choroby (np. pali tytoń lub cierpi na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę lub zbyt duże stężenie cholesterolu).

Stosowanie preparatu Xefo z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Preparat Xefo może wpływać na działanie innych leków.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek z następujących leków:

- cymetydyny,
- leków przeciwzakrzepowych (np. heparyna, fenprokumon),
- kortykosteroidów,
- metotreksatu,
- litu,
- leków immunosupresyjnych (np. cyklosporyna, takrolimus),
- leków nasercowych (np. digoksyna, inhibitory konwertazy angiotensyny, beta-blokery),
- leków moczopędnych,
- antybiotyków chinolonowych,
- leków przeciwplatekcyjnych,
- NLPZ (np. ibuprofen, pochodne kwasu acetylosalicylowego),
- selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny,
- pochodnych sulfonilomocznika,
- leków o działaniu pobudzającym lub hamującym układ enzymatyczny CYP2C9.

Stosowanie preparatu Xefo z jedzeniem i piciem

Tabletki powlekane Xefo są przeznaczone do podawania doustnego. Tabletki należy zażywać przed posiłkami, popijając odpowiednią ilością płynu.

Zażywanie podczas posiłków może zmniejszać wchłanianie tego produktu leczniczego.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Kobiety w pierwszych sześciu miesiącach ciąży oraz karmiące piersią nie powinny przyjmować preparatu Xefo. Nie wolno przyjmować preparatu Xefo w ostatnim trymestrze ciąży.

Preparat Xefo może upośledzać płodność, dlatego stosowanie nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. Należy rozważyć przerwanie stosowania preparatu Xefo, jeżeli istnieją trudności z zajściem w ciążę lub prowadzona jest diagnostyka niepłodności.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Xefo nie wpływa lub jedynie nieznacznie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach preparatu Xefo

Xefo 8 mg tabletki zawierają monohydrat laktozy.

Jeżeli uprzednio rozpoznano u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, przed rozpoczęciem zażywania tego leku należy zasięgnąć opinii lekarza.

3. JAK STOSOWAĆ XEFO

Xefo należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dorośli: Zalecana dawka wynosi 8-16 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 16 mg.

Xefo tabletki należy połknąć, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletki należy zażywać przed posiłkami.

Z uwagi na brak wystarczających informacji nie zaleca się stosowania preparatu Xefo u dzieci i młodzieży przed 18. rokiem życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki preparatu Xefo

Jeżeli pacjent otrzyma dawkę preparatu Xefo większą od przepisanej, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia widzenia).

Pominięcie zastosowania preparatu Xefo

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Xefo może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Leki należące do tej samej grupy co preparat Xefo mogą nieznacznie zwiększać ryzyko zawału serca lub udaru (niedokrwienia) mózgu.

Najczęstsze działania niepożądane preparatu Xefo to nudności, objawy dyspeptyczne, niestrawność, ból brzucha, wymioty oraz biegunka.

Często (rzadziej niż u 1 na 10, lecz częściej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów):

łagodny, przejściowy ból głowy, zawroty głowy, nudności, bóle brzucha, objawy dyspeptyczne, biegunka, wymioty.

Niezbyt często (rzadziej niż u 1 na 100 lecz częściej niż u 1 na 1000 leczonych pacjentów):

jadłowstręt, bezsenność, depresja, zapalenie spojówek, zawroty głowy, szum w uszach, kołatanie serca, szybka akcja serca, nagle zaczerwienienie skóry, zaparcia, wzdęcia, odbijania, suchota w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzód żołądka, ból w nadbrzuszu, wrzód dwunastnicy, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zwiększenie aktywności prób wątrobowych (ALT lub AST), wysypka, swędzenie, nadmierne pocenie się, wysypka rumieniowa, pokrzywka, łysienie, bóle stawów,

reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie stawów i kości, zmęczenie, obrzęk twarzy, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, obrzęki, nieżyt nosa.

Rzadko (rzadziej niż u 1 na 1000, lecz częściej niż u 1 na 10 000 leczonych pacjentów):
zapalenie gardła, niedokrwistość, małopłytkowość, zmniejszenie liczby leukocytów, nadwrażliwość, dezorientacja, nerwowość, pobudzenie, nadmierna senność, drętwienia, zaburzenia smaku, drżenia, migrenowe bóle głowy, zaburzenia widzenia, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, krwotok, krwaki, duszność, kaszel, smoliste stolce, krwiste wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej przełyku, refluks żołądkowo-przełykowy, trudności w połykaniu, aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie skóry, bóle kości, silne skurcze mięśni, bóle mięśniowe, nocne oddawanie moczu, zaburzenia oddawania moczu, osłabienie, wydłużenie czasu krwawienia, plamica, skurcz oskrzeli, zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego i kreatyniny, perforacja wrzodu trawiennego.

Bardzo rzadko (rzadziej niż u 1 na 10 000 leczonych pacjentów):
uszkodzenie komórek wątrobowych, zasinienia, obrzęki, odczyny pęcherzowe, zespół Stevensa i Johnsona, toksyczna epidermoliza naskórka.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ XEFO

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie należy stosować preparatu Xefo po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartonie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Xefo

- Substancją czynną leku jest lornoksykam.
- Jedna tabletka powlekana zawiera 8 mg lornoksykamu
- Pozostałe składniki:
Rdzeń tabletki: monohydrat laktozy, celuloza mikrokryształiczna, powidon K30, kroskarmeloza sodowa, stearynian magnezu,
Otoczka: makrogol, tytanu dwutlenek (E171), talk, hipromeloza.

Jak wygląda Xefo i co zawiera opakowanie

Xefo 8 mg tabletka powlekana, podłużna, o barwie białej do białozółtej, z nadrukiem „L08”.

Xefo jest dostarczany w opakowaniach zawierających po 10, 20, 30, 50, 100, 250 i 500 tabletek powlekanych. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szablonie krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Xefo Rapid oraz inne nazwy własne (patrz Aneks I) 8 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

Lornoksykam

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Xefo Rapid i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem preparatu Xefo Rapid
3. Jak stosować Xefo Rapid
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Xefo Rapid
6. Inne informacje

1. CO TO JEST XEFO RAPID I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Xefo Rapid jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) i przeciwreumatycznym zaliczanym do grupy oksykamów. Lek zaleca się w krótkotrwałej terapii ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM PREPARATU XEFO RAPID

Kiedy nie stosować preparatu Xefo Rapid:

- jeśli u pacjenta stwierdzono alergię (nadwrażliwość) na Xefo lub którykolwiek z pozostałych składników leku Xefo 8 mg tabletki powlekane,
- jeśli u pacjenta stwierdzono małopłytkowość,
- jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na inne NLPZ, w tym kwas acetylosalicylowy (aspirynę),
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką niewydolność serca,
- jeśli u pacjenta stwierdzono krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z naczyń mózgowych lub inne powikłania krwotoczne,
- jeśli u pacjenta w przeszłości stwierdzono perforację (przeziurawienie) przewodu pokarmowego lub krwawienie z przewodu pokarmowego związane z leczeniem NLPZ,
- jeśli u pacjenta aktualnie lub w przeszłości stwierdzono nawracające owrzodzenie trawienne,
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką niewydolność wątroby,
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką niewydolność nerek,
- jeśli pacjentka jest w ostatnim trymestrze ciąży.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Xefo Rapid:

- u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek,
- u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono nadciśnienie tętnicze i (lub) niewydolność serca z zatrzymaniem płynów i obrzękami,
- u pacjentów, u których stwierdzono wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub chorobę Leśniowskiego-Crohna,
- u pacjentów z tendencją do krwawień,

Jeżeli leczenie preparatem Xefo Rapid trwa ponad 3 miesiące, lekarz może monitorować (często zlecać badania laboratoryjne) stan pacjentów z zaburzeniem krzepnięcia krwi, zaburzeniem czynności wątroby lub w zaawansowanym wieku.

Jeżeli planuje się leczenie preparatem Xefo Rapid w skojarzeniu z heparyną lub takrolimusem, pacjent powinien poinformować lekarza o aktualnie przyjmowanych lekach.

Nie należy stosować preparatu Xefo Rapid w skojarzeniu z innymi NLPZ, np. kwasem acetylosalicylowym, ibuprofenem lub inhibitorami cyklooksygenazy 2 (COX-2). W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

Pacjent powinien przerwać stosowanie preparatu Xefo Rapid i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią nietypowe objawy brzuszne (np. krwawienie z przewodu pokarmowego), reakcje skórne (np. wysypka), zmiany chorobowe na błonach śluzowych lub inne objawy nadwrażliwości.

Leki należące do tej samej grupy co preparat Xefo mogą nieznacznie zwiększać ryzyko zawału serca lub udaru (niedokrwienia) mózgu. Zagrożenie wzrasta w przypadku długotrwałego stosowania dużych dawek leku. Nie należy przekraczać zalecanej dawki ani długości okresu leczenia.

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeżeli rozpoznano u niego chorobę serca, udar mózgowy lub uważa, że jest narażony na te choroby (np. pali tytoń lub cierpi na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę lub zbyt duże stężenie cholesterolu).

Stosowanie preparatu Xefo Rapid z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Xefo Rapid może wpływać na działanie innych leków.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek z następujących leków:

- cymetydyną,
- leków przeciwzakrzepowych (np. heparyna, fenprokumon),
- kortykosteroidów,
- metotreksatu,
- litu,
- leków immunosupresyjnych (np. cyklosporyna, takrolimus),
- leków nasercowych (np. digoksyna, inhibitory konwertazy angiotensyny, beta-blokery),
- leków moczopędnych,
- antybiotyków chinolonowych,
- leków przeciwplatekcyjnych,
- NLPZ (np. ibuprofen, pochodne kwasu acetylosalicylowego),
- selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny,
- pochodnych sulfonilomocznika,
- leków o działaniu pobudzającym lub hamującym układ enzymatyczny CYP2C9.

Stosowanie preparatu Xefo Rapid z jedzeniem i piciem

Tabletki powlekane Xefo Rapid są przeznaczone do podawania doustnego. Tabletki należy zażywać przed posiłkami, popijając szklanką napoju.

Zażywanie podczas posiłków może zmniejszać wchłanianie tego produktu leczniczego.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Kobiety w pierwszych sześciu miesiącach ciąży oraz karmiące piersią nie powinny przyjmować preparatu Xefo. Nie wolno przyjmować preparatu Xefo w ostatnim trymestrze ciąży.

Preparat Xefo może upośledzać płodność, dlatego stosowanie nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. Należy rozważyć przerwanie stosowania preparatu Xefo, jeżeli istnieją trudności z zajściem w ciążę lub prowadzona jest diagnostyka niepłodności.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Xefo Rapid nie wpływa lub jedynie nieznacznie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ XEFO RAPID

Xefo Rapid należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dorośli: Zalecana dawka wynosi 8-16 mg na dobę w dawkach podzielonych po 8 mg. W pierwszym dniu leczenia podaje się dawkę początkową 16 mg. Po 12 godzinach można dodatkowo podać 8 mg. Po zakończeniu pierwszego dnia leczenia maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 16 mg.

Xefo Rapid tabletki należy połknąć, popijając odpowiednią ilością płynu. Tabletki należy zażywać przed posiłkami.

Z uwagi na brak wystarczających informacji nie zaleca się stosowania preparatu Xefo Rapid u dzieci i młodzieży przed 18. rokiem życia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki preparatu Xefo Rapid

Jeżeli pacjent otrzyma dawkę preparatu Xefo Rapid większą od przepisanej, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia widzenia).

Pominięcie zastosowania preparatu Xefo Rapid

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Xefo Rapid może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Leki należące do tej samej grupy co preparat Xefo mogą nieznacznie zwiększać ryzyko zawału serca lub udaru (niedokrwienia) mózgu.

Najczęstsze działania niepożądane preparatu Xefo to nudności, niestrawność, ból brzucha, wymioty oraz biegunka.

Często (rzadziej niż u 1 na 10, lecz częściej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów):

łagodny, przejściowy ból głowy, zawroty głowy, nudności, bóle brzucha, objawy dyspeptyczne, biegunka, wymioty.

Niezbędnie często (rzadziej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów, częściej niż u 1 na 1000 leczonych pacjentów):

jadłowstręt, bezsenność, depresja, zapalenie spojówek, zawroty głowy, szum w uszach, kołatanie serca, szybka akcja serca, nagle zaczerwienienie skóry, zaparcia, wzdęcia, odbijania, suchota w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzód żołądka, ból w nadbrzuszu, wrzód dwunastnicy, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zwiększenie aktywności prób wątrobowych (ALT lub AST), wysypka, swędzenie, nadmierne pocenie się, wysypka rumieniowa, pokrzywka, łysienie, bóle stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie stawów i kości, zmęczenie, obrzęk twarzy, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, obrzęki, nieżyt nosa.

Rzadko (rzadziej niż u 1 na 1000, lecz częściej niż u 1 na 10 000 leczonych pacjentów):
zapalenie gardła, niedokrwistość, małopłytkowość, zmniejszenie liczby leukocytów, nadwrażliwość, dezorientacja, nerwowość, pobudzenie, nadmierna senność, drętwienia, zaburzenia smaku, drżenia, migrenowe bóle głowy, zaburzenia widzenia, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, krwotok, krwawk, duszność, kaszel, smoliste stolce, krwiste wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej przełyku, refluks żołądkowo-przełykowy, trudności w połykaniu, aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie skóry, bóle kości, silne skurcze mięśni, bóle mięśniowe, nocne oddawanie moczu, zaburzenia oddawania moczu, osłabienie, wydłużenie czasu krwawienia, plamica, skurcz oskrzeli, zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego i kreatyniny, perforacja wrzodu trawiennego.

Bardzo rzadko (rzadziej niż u 1 na 10 000 leczonych pacjentów):
uszkodzenie komórek wątrobowych, zasinienia, obrzęki, odczyny pęcherzowe, zespół Stevensa i Johnsona, toksyczna epidermoliza naskórka.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ XEFO RAPID

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie należy stosować preparatu Xefo Rapid po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartonie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Xefo Rapid

- Substancją czynną leku jest lornoksykam.
- Jedna tabletkę powlekana zawiera 8 mg lornoksykamu
- Pozostałe składniki:
Rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, wodorowęglan sodu, wodorofosforan(V) wapnia (bezwodny), hydroksypropyloceluloza o niewielkim stopniu podstawienia, hydroksypropyloceluloza, wapnia stearynian
Otoczka: tytanu dwutlenek (E171), talk, glikol propylenowy, hipromeloza.

Jak wygląda Xefo Rapid i co zawiera opakowanie

Preparat Xefo Rapid 8 mg tabletkę powlekana, okrągła, dwustronnie wypukła o barwie białej do białozółtej.

Preparat Xefo Rapid jest dostarczany w opakowaniach zawierających po 6, 10, 20, 30, 50, 100 i 250 tabletek powlekanych. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Xefo oraz inne nazwy własne 8 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Lornoksykam

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Xefo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem preparatu Xefo
3. Jak stosować Xefo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Xefo
6. Inne informacje

1. CO TO JEST XEFO I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Xefo jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ) i przeciwreumatycznym zaliczanym do grupy oksykamów. Lek jest przeznaczony do leczenia ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, jeżeli leczenie doustne nie jest wskazane.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM PREPARATU XEFO

Kiedy nie stosować preparatu Xefo:

- jeśli u pacjenta stwierdzono alergię (nadwrażliwość) na preparat Xefo lub którykolwiek z pozostałych składników leku Xefo (proszek lub rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań),
- jeśli u pacjenta stwierdzono małopłytkowość,
- jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na inne NLPZ, w tym kwas acetylosalicylowy (aspirynę),
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką niewydolność serca,
- jeśli u pacjenta stwierdzono krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawienie z naczyń mózgowych lub inne powikłania krwotoczne,
- jeśli u pacjenta w przeszłości stwierdzono perforację (przeziurawienie) przewodu pokarmowego lub krwawienie z przewodu pokarmowego związane z leczeniem NLPZ,
- jeśli u pacjenta aktualnie lub w przeszłości stwierdzono nawracające owrzodzenie trawienne,
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką niewydolność wątroby,
- jeśli u pacjenta stwierdzono ciężką niewydolność nerek,
- jeśli pacjentka jest w ostatnim trymestrze ciąży.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Xefo

- u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek,
- u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono nadciśnienie tętnicze i (lub) niewydolność serca z zatrzymaniem płynów i obrzękami,
- u pacjentów, u których stwierdzono wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub chorobę Leśniowskiego-Crohna,
- u pacjentów z tendencją do krwawień,

Jeżeli leczenie preparatem Xefo trwa ponad 3 miesiące, lekarz może monitorować (często zlecać badania laboratoryjne) stan pacjentów z zaburzeniem krzepnięcia krwi, zaburzeniem czynności wątroby (np. marskością wątroby) lub w zaawansowanym wieku.

Jeżeli planuje się leczenie preparatem Xefo w skojarzeniu z heparyną lub takrolimusem, pacjent powinien poinformować lekarza o aktualnie przyjmowanych lekach.

Nie należy stosować preparatu Xefo w skojarzeniu z innymi NLPZ, np. kwasem acetylosalicylowym, ibuprofenem lub inhibitorami cyklooksygenazy 2 (COX-2). W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

Pacjent powinien przerwać stosowanie preparatu Xefo i bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią nietypowe objawy brzuszne (np. krwawienie z przewodu pokarmowego), reakcje skórne (np. wysypka), zmiany chorobowe na błonach śluzowych lub inne objawy nadwrażliwości.

Leki należące do tej samej grupy co preparat Xefo mogą nieznacznie zwiększać ryzyko zawału serca lub udaru (niedokrwienia) mózgu. Zagrożenie wzrasta w przypadku długotrwałego stosowania dużych dawek leku. Nie należy przekraczać zalecanej dawki ani długości okresu leczenia.

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą, jeżeli rozpoznano u niego chorobę serca, udar mózgowy lub uważa, że jest narażony na te choroby (np. pali tytoń lub cierpi na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę lub zbyt duże stężenie cholesterolu).

Stosowanie preparatu Xefo z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Xefo może wpływać na działanie innych leków.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek z następujących leków:

- cymetydyny,
- leków przeciwzakrzepowych (np. heparyna, fenprokumon),
- kortykosteroidów,
- metotreksatu,
- litu,
- leków immunosupresyjnych (np. cyklosporyna, takrolimus),
- leków nasercowych (np. digoksyna, inhibitory konwertazy angiotensyny, beta-blokery),
- leków moczopędnych,
- antybiotyków chinolonowych,
- leków przeciwpłytkowych,
- NLPZ (np. ibuprofen, pochodne kwasu acetylosalicylowego),
- selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny,
- pochodnych sulfonilomocznika,
- leków o działaniu pobudzającym lub hamującym układ enzymatyczny CYP2C9.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Kobiety w pierwszych sześciu miesiącach ciąży oraz karmiące piersią nie powinny przyjmować preparatu Xefo. Nie wolno przyjmować preparatu Xefo w ostatnim trymestrze ciąży.

Preparat Xefo może upośledzać płodność, dlatego stosowanie nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. Należy rozważyć przerwanie stosowania preparatu Xefo, jeżeli istnieją trudności z zajściem w ciążę lub prowadzona jest diagnostyka niepłodności.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Xefo nie wpływa lub jedynie nieznacznie wpływa na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ XEFO

Xefo należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Dorośli: Zalecana dawka to 8 mg *iv.* lub *im.* Dawka dobową nie powinna przekraczać 16 mg. U niektórych pacjentów w pierwszym dniu leczenia konieczne może być podanie dodatkowych 8 mg. Xefo 8 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań należy przed podaniem rozcieńczyć w 2 ml rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (wchodzącego w skład zestawu).

Xefo 4 mg/ml roztwór do wstrzykiwań jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach domięśniowych (*im.*) lub dożylnych (*iv.*). Wstrzyknięcie dożylnie należy wykonywać powoli, przez co najmniej 15 s, a wstrzyknięcie domięśniowe — przez co najmniej 5 s.

Xefo 4 mg/ml roztwór do wstrzykiwań należy zawsze podawać w oddzielnej strzykawce, o ile jego zgodność z innymi lekami nie została potwierdzona.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki preparatu Xefo

Jeżeli pacjent otrzyma dawkę preparatu Xefo większą od przepisanej, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić następujące objawy: nudności, wymioty, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, zaburzenia widzenia).

Pominięcie zastosowania preparatu Xefo

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Xefo może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one występują. Leki należące do tej samej grupy co preparat Xefo mogą nieznacznie zwiększać ryzyko zawału serca lub udaru (niedokrwienia) mózgu.

Najczęstsze działania niepożądane preparatu Xefo to nudności, niestrawność, ból brzucha, wymioty oraz biegunka.

Często (rzadziej niż u 1 na 10, lecz częściej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów):

łagodny, przejściowy ból głowy, zawroty głowy, nudności, bóle brzucha, objawy dyspeptyczne, biegunka, wymioty.

Niezbyt często (rzadziej niż u 1 na 100 lecz częściej niż u 1 na 1000 leczonych pacjentów):

jadłowstręt, bezsenność, depresja, zapalenie spojówek, zawroty głowy, szum w uszach, kołatanie serca, szybka akcja serca, nagłe zaczerwienienie skóry, zaparcia, wzdęcia, odbijania, suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, wrzód żołądka, ból w nadbrzuszu, wrzód dwunastnicy, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zwiększenie aktywności prób wątrobowych (ALT lub AST), wysypka, swędzenie, nadmierne pocenie się, wysypka rumieniowa, pokrzywka, łysienie, bóle stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie stawów i kości, zmęczenie, obrzęk twarzy, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, obrzęki, nieżyt nosa.

Rzadko (rzadziej niż u 1 na 1000, lecz częściej niż u 1 na 10 000 leczonych pacjentów):

zapalenie gardła, niedokrwistość, małopłytkowość, zmniejszenie liczby leukocytów, nadwrażliwość, dezorientacja, nerwowość, pobudzenie, nadmierna senność, drętwienia, zaburzenia smaku, drżenia, migrenowe bóle głowy, zaburzenia widzenia, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, krwotok, krwiak, duszność, kaszel, smoliste stolce, krwiste wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej przełyku, refluks żołądkowo-przełykowy, trudności w połykaniu, aftowe zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie

skóry, bóle kości, silne skurcze mięśni, bóle mięśniowe, nocne oddawanie moczu, zaburzenia oddawania moczu, osłabienie, wydłużenie czasu krwawienia, plamica, skurcz oskrzeli, zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego i kreatyniny, perforacja wrzodu trawiennego.

Bardzo rzadko (rzadziej niż u 1 na 10 000 leczonych pacjentów):

uszkodzenie komórek wątrobowych, zasinienia, obrzęki, odczyny pęcherzowe, zespół Stevensa i Johnsona, toksyczna epidermoliza naskórka.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ XEFO

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym.

Okres trwałości po przygotowaniu: 24 godziny w temperaturze 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Jeżeli produkt wykazuje objawy pogorszenia jakości, należy go wyrzucić zgodnie z obowiązującymi przepisami.

Wykazano, że gotowy do użycia produkt zachowuje właściwości chemiczne i fizykochemiczne przez 24 godziny w temperaturze 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Uwzględniając uwarunkowania mikrobiologiczne, produkt należy wykorzystać bezpośrednio po przygotowaniu. Jeżeli roztwór nie został zużyty natychmiast, odpowiedzialność za ustalenie okresu i warunków przechowywania przed użyciem spoczywa na użytkowniku. Zwykle zaleca się przechowywanie produktu przez co najwyżej 24 godz. w temp. 2-8°C, chyba że przygotowanie i rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych, zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

Nie należy stosować preparatu Xefo po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartonie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Xefo 4 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

Fiolka:

- Substancją czynną leku jest lornoksykam.
- Jedna fiolka z proszkiem zawiera 8 mg lornoksykamu.
- Roztwór po przygotowaniu: jeden ml zawiera 4 mg lornoksykamu.
- Inne składniki leku to mannitol, trometamol, wersenian sodu.

Ampułka:

- rozpuszczalnik — woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda Xefo i co zawiera opakowanie

Proszek stanowi stałą substancję o barwie żółtej, a rozpuszczalnik jest przejrzystą cieczą.

Przygotowany roztwór do wstrzykiwań jest żółtą, przejrzystą cieczą.

Xefo jest dostarczany jako zestaw, w którym znajduje się 1 fiolka zawierająca proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i 1 ampułka zawierająca rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Opakowania mogą zawierać 1, 5, 6 lub 10 zestawów. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia.

Xefo 8 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań

- Substancją czynną jest lornoksykam
Jedna fiolka zawiera 8 mg lornoksykamu w postaci proszku.
Roztwór po przygotowaniu: 1 ml zawiera 4 mg lornoksykamu.
- Pozostałe składniki: mannitol, trometamol, wersenian sodu.

Rozpuszczalnik:

Jedna ampulka zawierająca 2 ml wody do wstrzykiwań.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Xefo 4 mg/ml roztwór do wstrzykiwań przygotowuje się przez rozpuszczenie proszku z fiolki w ampulce zawierającej 2 ml rozpuszczalnika, bezpośrednio przed użyciem.

Roztwór po przygotowaniu jest żółtą, przejrzystą cieczą.

Po przygotowaniu roztworu należy zmienić igłę.

Wstrzyknięcia domięśniowe należy wykonywać odpowiednio długą igłą do głębokich wstrzyknięć domięśniowych.

Zgodność

Xefo 4 mg/ml roztwór do wstrzykiwań jest zgodny z następującymi roztworami:

roztwór Ringera

0,9% roztwór chlorku sodu

5% roztwór glukozy