

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК НА ИМЕНАТА, ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ФОРМИ, КОЛИЧЕСТВО (АКТИВНО
ВЕЩЕСТВО ЗА ДОЗОВА ЕДЕНИЦА/ОБЕМ/МАСА, КАТО %), ПЪТИЩАТА НА
ВЪВЕЖДАНЕ, ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В СТРАНИТЕ-
ЧЛЕНКИ**

<u>Страна-членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество (активно вещество за дозова единица/обем/маса, като %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание (концентрация)</u>
Австрия	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Artok	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Lornox	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Artok	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Дания	Xefo Rapid	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
Белгия	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Белгия	Xefo	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Белгия	Xefo	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Белгия	Xefo Acute	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Белгия	Xefo	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
България	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg

<u>Страна членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество (активно вещество за дозова единица/обем/маса, като %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание (концентрация)</u>
Чешка Република	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
Дания	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Дания	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Дания	Xefo	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Дания	Lornoxicam "Nycomed"	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Дания	Xefo	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Дания	Xefo Rapid	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Дания	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Дания	Xefo	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
Естония	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Естония	Xefo	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Естония	Xefo	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Естония	Xefo Rapid	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Естония	Xefo	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
Германия	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Дания	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg

<u>Страна членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество (активно вещество за дозова единица/обем/маса, като %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание (концентрация)</u>
Германия	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Германия	Telos	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Дания	Lornoxicam "Nycomed"	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Германия	Telos	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
Гърция	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Гърция	Xefo	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Гърция	Xefo	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Гърция	Xefo Rapid	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Гърция	Xefo	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
Унгария	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
Италия	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Италия	Taigalor	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Италия	Xefo	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Италия	Taigalor	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Италия	Xefo	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg

<u>Страна членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество (активно вещество за дозова единица/обем/маса, като %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание (концентрация)</u>
Латвия	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Естония	Xefo Rapid	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
Литва	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Естония	Xefo Rapid	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
Люксембург	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Белгия	Xefo	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Белгия	Xefo	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Белгия	Xefo Acute	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Белгия	Xefo	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
Португалия	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Португалия	Acabel	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Португалия	Bosporon	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Португалия	Acabel	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Португалия	Bosporon	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg

<u>Страна членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество (активно вещество за дозова единица/обем/маса, като %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание (концентрация)</u>
Португалия	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva nº16, 2610-016 Amadora, Португалия	Acabel Rapid	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva nº16, 2610-016 Amadora, Португалия	Bosporon Rapid	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva nº16, 2610-016 Amadora, Португалия	Acabel	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva nº16, 2610-016 Amadora, Португалия	Bosporon	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
Румъния	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Австрия	Xefo	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
Испания	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Испания	Acabel	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Испания	Bosporon	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Испания	Acabel	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Испания	Bosporon	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Испания	Acabel Rapid	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Испания	Bosporon Rapid	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg

<u>Страна членка</u>	<u>Притежател на разрешението за употреба</u>	<u>Търговско име</u>	<u>Количество (активно вещество за дозова единица/обем/маса, като %)</u>	<u>Лекарствена форма</u>	<u>Път на въвеждане</u>	<u>Съдържание (концентрация)</u>
Швеция	Nucomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Швеция	Xefo	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nucomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Швеция	Xefo	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nucomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Швеция	Xefo Akut	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nucomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Швеция	Xefo	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg
Великобритания	Nucomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, Великобритания	Xefo	4 mg	Филмирана таблетка	Перорален	4 mg
	Nucomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, Великобритания	Xefo	8 mg	Филмирана таблетка	Перорален	8 mg
	Nucomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, Великобритания	Xefo	4 mg/ml	Прах и разтворител за инжекционен разтвор	Интравенозно приложение Интрамускулно приложение	8 mg

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ДАННИТЕ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И
ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
(ЕМЕА)**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ЦЯЛОСТНО ОБОБЩЕНИЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА ХЕФО И СРОДНИТЕ ИМЕНА (вж. Приложение I)

Лорноксикам (Хефо и неговите сродни имена) е нестероидно противовъзпалително средство (НСПВС) от класа на оксикамите, което е одобрено и пуснато на пазара за лечение на умерена до тежка болка. Лорноксикам се предлага под формата на филмирани таблетки от 4 mg и 8 mg, филмирани таблетки с бързо освобождаване от 8 mg, както и като прах и разтворител за инжекционен разтвор 4 mg/ml за интрамускулно и интравенозно инжектиране.

Гореспоменатият продукт Хефо и неговите сродни имена нямат една и съща информация за продукта (кратка характеристика на продукта (SPC)), листовката (PL) и данните върху опаковката) за всички държави-членки на Европейския съюз по отношение например на показанията, дозировката, противопоказанията, нежеланите лекарствени реакции и точките, по които се разглеждат препоръките за употреба.

Поради различните национални решения, взети от държавите-членки по отношение на разрешението за гореспоменатия продукт, Nyscomed Danmark ApS изпраща на Европейската агенция по лекарствата официално искане съгласно член 30 на Директива 2001/83/ЕО и последваща поправка, за да се преодолеят различията между националните одобрени данни за продукта (SPC, PL и данните върху опаковката) относно гореспоменатия продукт и така да се уеднакви информацията за продукта (SPC, PL и данните върху опаковката) и документацията за качеството за целия Европейски съюз.

- **Въпроси, свързани с качеството**

Освен постигането на споразумение върху основната част, засягаща качеството като част от кратката характеристика на продукта (SPC), а именно - срок на годност, условия на съхранение, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) приема и възможността да уеднакви документацията относно качеството по отношение на различни малки разногласия, свързани с лекарственото вещество и производството и контрола на крайния продукт.

- **Въпроси, свързани с ефикасността**

Терапевтично показание – болка

Програмата за клинично развитие за ефекта на лорноксикам срещу болката включва 27 проучвания. Представените данни за ефикасността върху болката се концентрират върху мета-анализите от 12 плацебо-контролирани проучвания върху болката (отчасти са включени и активните контроли) [[вж. таблицата по-долу](#)].

Таблица 4 Проучвания, включени в мета-анализите

Референтен номер на	Път на въвеждане	Използвани параметри			Включени в анализа		
		TOTPAR	SPID	IMP	1.	2.	3.
CT01	Перорално	X	X	X	X	X	X
CT02	Перорално	X	X	X		X	X
CT03	Перорално	X	X	X		X	X
CT14	Перорално	X	X	X	X	X	X
CT25-2	Интрамускулно			X			X
CT32	Перорално	X		X		X	X
CT50	Перорално			X			X
CT51	Перорално			X			X
CT70	Интравенозно		X	X			X
CT78	Перорално	X	X	X	X	X	X
CT85	Интрамускулно/перорално	X	X			X	X
CT87	Интрамускулно	X	X	X			X

TOTPAR = общо облекчаване на болката, SPID = сума от разликите в интензитета на болката, IMP = общо впечатление

За оценка на цялостния обезболяващ ефект на лорноксикам е проведен мета-анализ, състоящ се от три части. Според описанието на притежателя на разрешението за употреба този мета-анализ е ограничен до плацебо-контролирани проучвания, като целта на анализа е да оцени разликата спрямо плацебо [таблица 4].

Цялостно обсъждане на мета-анализите

Мета-анализ 1

Мета-анализът включва само 3 проучвания върху хирургия на третия кътник (CT01, CT14, CT78) с перорално приложение на лорноксикам. Две проучвания върху хирургия на третия кътник са изключени от мета-анализ 1. Причината за изключване на проучването CT32 не е ясна (то е включено в мета-анализ 2; след хирургията са прилагани единични дози). Проучване CTX 87 е изключено, тъй като единични дози от 4-20 mg лорноксикам са прилагани интрамускулно.

За връзката с дозата до 32 mg само едно проучване (CT78) включва дози от 16 mg и 32 mg, което намалява практическото значение на връзката с дозата, например връзката доза-отговор над 8 mg лорноксикам перорално се основава на единично проучване.

Ефектът върху TOTPAR и PPRA с 2 mg и 4 mg при проучване CT01 не се различава значително от този на плацебо. Явно намаляването на интензитета на болката спрямо плацебо е получено само при ≥ 8 mg лорноксикам перорално (доза от 8 mg при проучване CT01). Не са наблюдавани разлики по отношение на параметъра SPID.

Мета-анализ 2

Вторият мета-анализ включва седем проучвания (CT01, CT02, CT03, CT14, CT32, CT78 и CT85) с перорално приложение на лорноксикам, в които участват общо 1581 пациенти. 4 от 7-те проучвания изследват ефикасността върху болката при хирургия на третия кътник (и три от тези проучвания вече са били включени в мета-анализ 1).

Само 2 от 7-те проучвания включват доза от 16 mg и само 1 от 7-те проучвания включва доза от 32 mg. Обяснението на зависимостта от дозата до 16 mg се основава на 2 проучвания. При проучване СТ85 е използвана само единична перорална доза от 8 mg лорноксикам перорално.

При мета-анализа TOTPAR се различава значително от плацебо при 4 mg лорноксикам перорално и при дози >4 mg лорноксикам перорално, но трябва да се отбележи, че при 2 от 7-те проучвания (СТ01, СТ03), ефектът на 4 mg лорноксикам върху общото облекчение на болката не се различава значително от групата на плацебо. При проучване СТ02 няма значима разлика в TOTPAR между групите на включената за лечение ИТТ популация, а само между приложението на плацебо и активното лечение в популацията по протокол (PP – Per-Protocol).

В оригиналните данни и в мета-анализ 2 не е направено сравнение на значимите нива, така че то липсва в отговора.

Мета-анализ 3:

Третият мета-анализ върху цялостното впечатление от 12-те плацебо контролирани, двойно слепи проучвания върху ефикасността на лорноксикам включва 1 проучване с парентерално (интрамускулно) приложение на лорноксикам (СТ87) и 2 проучвания с много интравенозни дози (СТ25-2, СТ70). Поради разликите във фармакокинетиката между пероралното приложение и интрамускулното или интравенозното приложение, обединяването на данните се поставя под въпрос и не подкрепя пероралното приложение. Освен това, използването на резултата от цялостното впечатление, който е използван като второстепенен резултат при всички проучвания в мета-анализ 3, не може да даде убедителна подкрепа на подхода на притежателя на разрешението за употреба за общо показание за облекчаване на болката. По този начин мета-анализ 3 не допринася значително за обосноваване претенциите на притежателя на разрешението за употреба за неограничено използване на лорноксикам при лечение на болката.

Слаба е обосновката за комбинирането на данните от пероралното и интрамускулно приложение на лорноксикам в мета-анализ 3. Тъй като след интрамускулно приложение лорноксикам се абсорбира по-бързо и достига по-висока C_{max} , отколкото след перорално приложение, обединяването на данните за ефикасността от интрамускулното и пероралното приложение явно не е обосновано. От друга страна, параметърът IMP (общо впечатление), анализиран в мета-анализ 3, е слаб параметър за ефикасността, който може да се разглежда само като подкрепящ анализа на общото облекчение на болката (TOTPAR), и оценката на ефективността трябва да се основава главно на мета-анализ 1 и 2. Поради тази причина, един нов мета-анализ 3, с данни само от пероралното приложение, няма да допринесе много за обсъждането.

Терапевтично показание – ревматична болка (РА)

Единадесет проучвания с лорноксикам са проведени при пациенти, страдащи от ревматоиден артрит (РА), в това число девет контролирани и 2 неконтролирани проучвания на клинична фаза II или III при пациенти с РА.

В резултат на затрудненията в интерпретацията на данните, дължащи се на разлики в прилаганата методология като дозови режими, дизайни на проучванията и продължителност на лечението, е прието, че само 4 от тези проучвания могат да бъдат използвани за научно обоснован цялостен анализ на данните за ефикасността – мета-анализ. Проучванията, които не са изследвали препоръчаните дози от 4 mg три пъти дневно или 8 mg два пъти дневно, са изключени от анализа.

Целта на цялостния анализ (мета-анализ) е да сравни ефикасността на различните дози лорноксикам с медикаменти за сравняване със стандарта или с плацебо, в групата на пациентите с РА.

Цялостно обсъждане при РА

По отношение на РА може да се обобщи:

В дози от 4 mg три пъти дневно и 8 mg два пъти дневно Lornoxicam показва ефективност при симптоматичното лечение на РА.

С дози от 8 mg два пъти дневно е получено плато на ефикасността; поради това този дозов режим се смята за максимална доза на лорноксикам при РА.

Lornoxicam 4 mg три пъти дневно или 8 mg два пъти дневно е поне толкова ефективен, колкото и диклофенак 50 mg три пъти дневно и напроксен 500 mg два пъти дневно.

Лечението на ревматоидния артрит е одобрено от 16/16 държави-членки (АТ, ВЕ, СЗ, ДЕ, ДК, ЕЕ, ЕС, GR, HU, IT, LT, LV, PT, SE, UK). Дозовите препоръки в кратката характеристика на продукта (SPC) за филмирани таблетки от 8 mg се подкрепят от представените данни.

Терапевтично показание - остеоартрит (ОА)

Осем плацебо контролирани и/или контролирани с продукт-еталон клинични проучвания са проведени при пациенти, страдащи от ОА. Поради разликите в дизайните и дозовите режими на проучванията за изчерпателната ретроспективна оценка са били избрани само 4 от тези проучвания (СТ18, СТ33, СТ63, СТ80). Продължителността на сляпото лечение е била 4 седмици при проучванията СТ18 и СТ80 и 12 седмици - при СТ33 и СТ63. Поради това статистическият анализ е ограничен до 4-седмична терапевтична фаза, което въз основа на международните указания е подходящо за оценка на терапевтичната ефикасност на НСПВС (NSAID) при ОА. В случай на преждевременно прекъсване са избирани данните от последното наблюдение.

Притежателят на разрешението за употреба приема проучване СТ80, сравняващо 4 mg два пъти дневно и 8 mg два пъти дневно с плацебо, и проучване СТ63, сравняващо 4 mg три пъти дневно и 8 mg два пъти дневно с 50 mg диклофенак три пъти дневно, за основни.

Общо обсъждане при ОА

По отношение на ОА може да се обобщи:

- Lornoxicam 8 mg два пъти дневно (16 mg) е по-ефикасен от плацебо.
- Lornoxicam 8 mg два пъти дневно е поне толкова ефективен, колкото и диклофенак 50 mg три пъти дневно и напроксен 500 mg два пъти дневно.
- Лечението на остеоартрита е одобрено от 14/16 държави-членки (АТ, ВЕ, СЗ, ДЕ, ДК, ЕС, GR, HU, LT, LV, PT, SE, UK). Лечението на остеоартрита не е одобрено от 2/16 държави-членки (ЕЕ, IT). Дозовите препоръки в кратката характеристика на продукта за филмирани таблетки от 8 mg се подкрепят от представените данни.

Препоръки относно кратката характеристика на продукта (SPC)

Терапевтични показания – точка 4.1 от кратката характеристика на продукта (SPC)

Терапевтичните показания са съгласувани за следните лекарствени форми и количество на активното вещество в дозова единица лорноксикам

- **Lornoxicam, 4 mg и 8 mg, филмирани таблетки**
 - *краткосрочно облекчаване на остра лека до умерена болка*
 - *симптоматично облекчаване на болката и възпалението при остеоартрит.*
 - *симптоматично облекчаване на болката и възпалението при ревматоиден артрит*
- **Lornoxicam, 8 mg, прах и разтворител за инжекционен разтвор**
 - *краткосрочно облекчаване на лека до умерена остра болка*
- **Lornoxicam Rapid, 8 mg, филмирани таблетки**

краткосрочно облекчаване на остра лека до умерена болка

Дозировка – точка 4.2

- **Lornoxicam, 4 mg и 8 mg, филмирани таблетки**

8-16 mg лорноксикам дневно, разделен на 2 или 3 дози. Максимално препоръчаната дневна доза е 16 mg.

- **Lornoxicam, 8 mg, прах и разтворител за инжекционен разтвор**

препоръчана доза: 8 mg интравенозно или интрамускулно. Дневната доза не трябва да надвишава 16 mg. При някои пациенти може да има нужда от допълнителни 8 mg през първите 24 часа..

- **Lornoxicam Rapid, 8 mg, филмирани таблетки**

Препоръките за дозиране на лорноксикам-QR се основават на проследяване на проучванията при интрамускулно приложение на лорноксикам и сравнителното проучване с диклофенак калий при остра болка ниско в гърба, LO-030-IN. Честа практика е в началото на лечението на остра болка с НСПВС да се започва с висока първа доза (например, двойна доза), за да се получи значително намаляване на болката още в началото на лечението.

Не е напълно доказано, че първоначална доза Lornoxicam Rapid (QR) от 16 mg, последвана от 8 mg 12 часа по-късно през първия ден от лечението, има значително по-добър ефект от даването на lornoxicam rapid 8 mg два пъти дневно. (Фармакокинетичният профил на единична доза лорноксикам от 8 mg интрамускулно е сравним с този на 8 mg перорална доза лорноксикам – QR).

Доказани са ефективността и безопасността на първоначалната доза от 16 mg лорноксикам, приложена интрамускулно, последвана от втора доза от 8 mg, при пациентите с болка след хирургична интервенция (проучване CT89). По подобен начин е установена ефективността и безопасността на първоначална перорална доза от 16 mg лорноксикам, давана в проучване LD-030-IN, последвана от 8 mg втора доза през първия ден от лечението при пациентите с остра болка ниско в гърба. Въз основа на тези данни става ясно, че по-високата първоначална доза лорноксикам – QR може да бъде обоснована. Отговорът на притежателя на разрешението за употреба се счита за положителен и не се изискват допълнителни данни.

Одобрената дозировка при остра болка е:

8-16 mg лорноксикам, давани в дози от 8 mg. През първия ден от лечението може да бъде дадена първоначална доза от 16 mg, последвана от 8 mg 12 часа по-късно. След първия ден от лечението, максималната препоръчвана дневна доза е 16 mg.

Lornoxicam Rapid филмирани таблетки се дават за перорално приложение и трябва да се приемат с чаша течност.

- За всички лекарствени форми и количества на активното вещество в дозова единица лорноксикам

е била включена следната формулировка като одобрена от PhVWP през януари 2007 г.:

нежеланите реакции могат да бъдат сведени до минимум, като се използва най-малката ефективна доза за най-краткия период от време, необходим да се постигне контрол над симптомите (вж. точка 4.4).

Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба – точка 4.4

- За всички лекарствени форми и количества на активното вещество в дозова единица лорноксикам

е включена следната формулировка като одобрена от PhVWP през октомври 2005 г. и януари 2007 г.:

нежеланите реакции могат да бъдат сведени до минимум, като се използва най-малката ефективна доза за най-краткия период от време, необходим да се постигне контрол над симптомите (вж. точка 4.2, както и стомашно-чревните и сърдечносъдовите рискове по-долу).

Стомашно-чревно кървене, язва и перфорация: стомашно-чревно кървене, язва или перфорация, които могат да бъдат фатални, са наблюдавани при всички НСПВС по всяко време на лечението, със или без предупредителни симптоми, или предишна анамнеза за сериозни стомашно-чревни инциденти.

Рискът от стомашно-чревно кървене, язва или перфорация, е по-висок при повишаване на дозите на НСПВС при пациенти с анамнеза за язва особено ако е била усложнена с кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3), и при по-възрастните пациенти. Тези пациенти трябва да започват лечението с най-ниската възможна доза. При тези пациенти, както и при пациентите, при които се налага съпътстващо лечение с ниски дози ацетилсалицилова киселина или други лекарства, които има вероятност да повишат стомашно-чревния риск (вж. по-надолу и точка 4.5), трябва да се мисли за комбинирана терапия с протективни агенти (напр, мизопростол или инхибитори на протонната помпа). Препоръчва се клинично проследяване през определен интервал от време.

Пациентите с анамнеза за стомашно-чревна токсичност особено когато са по-възрастни, трябва да съобщават всички необичайни коремни симптоми (по-специално стомашно-чревното кървене), особено в началните етапи на лечението.

Препоръчва се повишено внимание при пациентите, получаващи едновременно лекарства, които могат да повишат риска от язва или кървене, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти, например варфарин, отделни инхибитори на обратния захват на серотонина или тромбоцитните антиагреганти, например ацетилсалициловата киселина (вж. точка 4.5).

Когато при пациентите, получаващи лорноксикам, се появи стомашно-чревно кървене или язва, лечението трябва да бъде прекратено.

НСПВС трябва да бъдат давани с повишено внимание на пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцеративен колит, болест на Крон), тъй като тяхното състояние може да се обостри (вж. точка 4.8).

При по-възрастните има повишена честота на нежеланите реакции към НСПВС, по-специално стомашно-чревното кървене и перфорацията, които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.3).

.....

При пациентите с анамнеза за хипертония и/или лека, до умерена застойна сърдечна недостатъчност, се изисква съответно проследяване и съвет, тъй като има съобщения за задържане на течности и оток във връзка с терапията с НСПВС.

Според данните от клиничните проучвания и епидемиологичните наблюдения употребата на някои НСПВС, особено във високи дози и при продължително лечение, може да бъде свързано с малко по-голям риск от артериални тромбоемболични инциденти (например миокарден инфаркт или удар). Няма достатъчно данни, за да се изключи такъв риск при лорноксикам.

Пациентите с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, болест на периферните артерии и/или мозъчносъдово заболяване, трябва да бъдат лекувани с лорноксикам само след внимателна преценка. Подобна преценка трябва да бъде направена преди започването на дългосрочно лечение и при пациенти

с рискови фактори за сърдечносъдово заболяване (например, хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене).

Бременност и кърмене – точка 4.6

Постигнато е съгласие да бъде включено следното:

Лорноксикам е противопоказан през третото тримесечие на бременността и не трябва да се използва по време на първото и второто тримесечие на бременността, като и по време на раждането, тъй като няма клинични данни за подложени на изследване бременности.

Влияние върху способността за шофиране и работа с машини – точка 4.7

Постигнато е съгласие да бъде включено следното:

Пациентите, които проявяват замаяност и/или сънливост при лечение с лорноксикам, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

Фармакодинамични свойства – точка 5.1

Различията между държавите-членки във формулировката на описанието на фармакодинамичните свойства са уеднаквени.

Фармакокинетични свойства – точка 5.2

Различията между държавите-членки във формулировката на описанието на фармакокинетичните свойства са уеднаквени. Натрупването на лорноксикам при пациентите с хронично чернодробно заболяване, когато са прилагани по-високи дози (12 mg/ден или 16 mg/ден), наблюдавано в проучване СТ13, е описано в кратката характеристика на продукта (SPC):

При пациентите с бъбречна или чернодробна недостатъчност няма значима промяна в кинетичния профил на лорноксикам, освен акумулирането при пациенти с хронично чернодробно заболяване след 7-ия ден от лечението, при дневни дози от 12 и 16 mg.

Предклинични данни за безопасност – част 5.3

Различията между държавите-членки са уеднаквени.

- **Въпроси, свързани с безопасността**

База данни за безопасността, брой на пациентите и експозиция

Базата данни за безопасността включва всички проучвания на лорноксикам под контрола на Nuscomed Pharma (изключени са проучванията, проведени от трети страни), обхващащи общо 12 570 пациенти, от които 7 427 са приемали лорноксикам.

Данните от 103 клинични проучвания са включени в базата данни за безопасността, в това число 57 двойно слепи проучвания, 4 единично слепи проучвания и 50 отворени проучвания, от които в 8 са проследявани случайно избрани проучвания.

Повече от 12 000 пациенти участват в 103-те проучвания, от които 43 са класифицирани като фаза I с 810 пациенти. Лорноксикам е бил изследван при 34 проучвания върху болката със 7 761 пациенти. Класическите ревматологични разстройства са изследвани в 26 проучвания с 3 621 пациенти: 12 проучвания при ревматоиден артрит (РА), 8 проучвания при остеоартрит (ОА), 3 и при двете показания и 3 при други ревматологични показания (т.е., анкилозиращ спондилит (АКС), извънставен ревматизъм и остра подагра). 57,8% от общия брой на пациентите (7 046/12 192) са получавали лорноксикам (вж. таблицата по-надолу).

Таблица Брой на пациентите според индикацията и лечението

Показание (брой)	Лорноксикам	Плацебо	Медикамент за сравняване със стандарта	Общо
Фаза I (43)	626	62	122	810
Болка (34)	4 065	718	2 978	7 761
Ревматология (26)	2 355	474	792	3 621
Общо (103)	7 046	1 254	3892	12 192

Данни от Таблица 2.7.4.1.1 от приложението

Нежелани реакции

Таблицата по-долу представя процентът на пациентите с нежелани лекарствени реакции по честотата на появата им според системно-органната класификация (СОК, СЗО), дозата на лорноксикам и позаканието. Общо 21% от пациентите имат поне една нежелана реакция. Честотата според дозата е: 17,0% (8 mg), 27,0% (12 mg) и 22,7% (16 mg). Както при всички НСПВС, стомашно-чревните реакции са най-чести (14%), последвани от тези на централната нервна система, периферната нервна система, психиатрични (6%), други (2%), на целия организъм (2%) и кожата (1%). Реакции, свързани с други системи и органи (системно-органна класификация), се появяват при по-малко от 1% от пациентите.

Таблица Честота на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при лорноксикам, според системно-органната класификация, показанието и дозата

Показание доза лорноксикам	Болка						Ревматология						Общо
	Ниска	8 mg	12 mg	16 mg	Висока	Общо	Ниска	8 mg	12 mg	16 mg	Висока	Общо	Общо
Брой експозирани пациенти	604	1,265	587	1,054	467	3,908	285	841	575	698	167	2,352	6,260
% от пациентите с нежелани лекарствени реакции	14	14	24	21	22	18	20	22	30	26	22	26	21
Стомашно-чревни	5	7	19	14	15	11	12	15	21	21	15	18	14
ЦНС, ПНС, психични	9	5	6	6	4	6	6	6	8	3	1	6	6
Други	1	1	1	2	4	2	0.4	1	2	2	3	2	2
На целия организъм	3	2	2	2	1	2	2	1	2	1	2	2	2
Кожата	0.2	0.6	0.3	1	1	0.7	3	2	3	2	4	3	1
Сърдечносъдови	0.5	0.6	0.3	0.4	0.2	0.4		0.5	1	0.6		0.5	0.5
Хематология	0.2	0.2	0.2	0.1	0.4	0.2	0.4	0.2	0.5	1		0.6	0.4
Пикочна система		0.1	0.2	0.4	0.2	0.2		0.8	0.9	0.3		0.6	0.3
Метаболитни/Ендокринни			0.2			0.0	0.7	0.6	1	0.6	0.6	0.8	0.3
Дихателни	0.3		0.2	0.2	0.2	0.2		0.4	0.7	0.4	0.6	0.5	0.3
Чернодробни		0.2				0.1		0.5	0.7	0.1	0.6	0.4	0.2

Данни от таблица 2.13 на доклада за клиничната безопасност от 21 декември 2001 г.

Сериозни нежелани реакции (смъртни случаи), други значими инциденти

■ Сериозни нежелани лекарствени реакции

Общата честота на сериозните нежелани лекарствени реакции при лорноксикам е 0,6%. Тя нараства с продължителността на лечението (0,3%, 0,5% и 1,9% съответно при кратко-, средно- и дългосрочно лечение) и е повлияна от уязвимостта на пациентите с хронични заболявания при дългосрочно лечение: мнозинството от пациентите със сериозни нежелани лекарствени реакции са имали РА или са били по-възрастни пациенти, включени в проучвания на следоперативната болка, например замяна на тазобедрената става.

В литературата честотата на сериозните нежелани лекарствени реакции при НСПВС се движи между 0,3% и 4,7%, което показва, че рискът от развитието на сериозни нежелани лекарствени реакции при лечение с лорноксикам, е подобен на този при другите НСПВС.

Въпреки, че досега значителен брой пациенти са лекувани с лорноксикам, само малко от известните сериозни реакции към другите НСПВС, са съобщени при лечението с лорноксикам. Не са съобщавани тежки реакции на пикочната система, централната нервна система и кожата. Всички чернотроубни и хематологични реакции са били леки.

▪ Смъртни случаи

Осем пациенти са починали след лечение с лорноксикам и трима - след лечение с продукти за сравняване със стандарта, като няма съобщения за смъртен случай след парентерално приложение на лорноксикам. Честотата на смъртните случаи за пациент на година при лорноксикам е 0,007; съответният брой при активното лечение с продукти за сравняване със стандарта е бил почти три пъти по-висок (0,020).

Трима от пациентите на лорноксикам са участвали в проучване, в което е изследвана ефикасността на лорноксикам при болка, дължаща се на костни метастази при рак на простатата, който е бил причина за смъртта на двама от тях. Третият е починал от миокарден инфаркт. Другите три случая са били причинени от сърдечносъдови инциденти и са възникнали при пациенти с ревматологични нарушения, участващи в дългосрочни проучвания. Всички смъртни случаи, съобщавани при лорноксикам, са преценени от изследователя, отговорен за проучването, като несвързани с лечението, и могат да отразяват да мултиморбидността на пациентите, участващи в тези проучвания.

Препоръки относно кратката характеристика на продукта (SPC)

Противопоказания – точка 4.3

- За всички лекарствени форми и количества на активното вещество в дозова единица лорноксикам

постигнато е съгласие да бъдат включени следните противопоказания:

- *третото тримесечие на бременността (вж. точка 4.6).*

В допълнение следната формулировка е включена като одобрена от PhVWP през октомври 2005 г. и януари 2007 г.:

- *анамнеза за стомашно-чревна кървене или перфорация, свързани с предшестващо лечение с НСПВС*
- *активна или анамнеза за рецидивираща пептична язва/кръвоизлив (два или повече отделни епизода на доказана язва или кървене)*
- *тежка сърдечна недостатъчност*

Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие – точка 4.5

За няколко лекарствени продукта, при които се наблюдава взаимодействие и които могат да повишат риска от токсичност в комбинация с НСПВС/лорноксикам, в кратката характеристика на продукта (SPC) е включена препоръка за контрол на лекарствения продукт (за метотрексат, литий и циклоспорин).

- За всички лекарствени форми и количества на активното вещество в дозова единица лорноксикам

Постигнато е съгласие да бъде включено следното:

- *метотрексат: повишена серумна концентрация на метотрексат. Може да доведе до повишена токсичност. Когато се налага да се използва едновременно лечение, трябва да се извършва внимателно проследяване.*
- *литий: НСПВС потискат бъбречния клирънс на литий, така че серумните концентрации на лития могат да се повишат над границите на токсичността. Поради това се изисква*

проследяване на серумните нива на лития, особено по време на започването, коригирането и спирането на лечението.

- циклоспорин: повишена серумна концентрация на циклоспорин. Нефротоксичността на циклоспорина може да се повиши посредством ефектите, осъществявани с намесата на бъбречните простагландини. По време на комбинираното лечение, бъбречната функция трябва да бъде проследявана.

Нежелани реакции – точка 4.8

- За всички лекарствени форми и количества на активното вещество в дозова единица лорноксикам

Постигнато е съгласие за следните допълнителни нежелани ефекти: промени в теллото, екхимоза, удължено време на кървене, бронхоспазъм, ринит, перфорирала пептична язва, пурпура, повишаване на нивата на уреята, азота и креатитина в кръвта.

В допълнение, следната формулировка е включена като одобрена от PhVWP през октомври 2005 г. и януари 2007 г.:

Най-често наблюдаваните нежелани реакции на НСПВС са стомашно-чревни по природа. Може да се появят пептични язви, перфорация или стомашно-чревно кървене, понякога фатални, особено при по-възрастни пациенти (вж. точка 4.4).

Има съобщения за оток, хипертония и сърдечна недостатъчност във връзка с лечението с НСПВС.

Според данните от клиничните проучвания и епидемиологичните наблюдения употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и като продължително лечение) може да бъде свързано с повишен риск от артериални тромбоемболични инциденти, например, миокарден инфаркт или удар (вж. точка 4.4).

• Изводи

Като цяло заявителят отговаря задоволително на въпросите, възникнали по време на процедурата, въпреки че са налице малки дефицити в базата данни за ефикасността и безопасността на притежателя на разрешението за употреба, свързани главно с малките, краткосрочни клинични проучвания, проведени преди 15-20 години.

Притежателят на разрешението за употреба е приложил основната информация на PhVWP за НСПВС във връзка със стомашно-чревната безопасност, кожните реакции и сърдечносъдовата безопасност (октомври 2005 г.). Последната основна за PhVWP информация относно сърдечносъдовата безопасност на НСПВС (януари 2007 г.) също е взета под внимание.

ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ДАННИТЕ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Като се има предвид, че

- целта на изпращането е да се постигне уеднаквяване на кратката характеристика на продукта, данните върху опаковката и листовката,

- кратката характеристика на продукта, данните върху опаковката и листовката, предложени от притежателя на разрешението за употреба, са оценени въз основа на представената документация и научното обсъждане в рамките на СНМР,

Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (СНМР) препоръчва изменението на Разрешението(ята) за употреба, за което в Приложение III са представени кратката характеристика на продукта (SPC), данните върху опаковката и листовката за Хефо и неговите сродни имена (вж. Приложение I).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хефо и свързани с него имена (вж. Приложение I), 4 mg, филмирани таблетки
[Вж. [Приложение I](#) – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 4 mg лорноксикам

Помощни вещества: лактоза 94 mg

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла до жълтеникава, продълговата, филмирана таблетка с отпечатано “L04”

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Краткосрочно облекчаване на остра лека до умерена болка
- Симптоматично облекчаване на болка и възпаление при остеоартрит
- Симптоматично облекчаване на болка и възпаление при ревматоиден артрит.

4.2 Дозировка и начин на приложение

При всички пациенти подходящата схема на приложение трябва да се определя въз основа на индивидуалния отговор на лечението.

Болка

8-16 mg лорноксикам дневно, разделен на 2 или 3 приема. Препоръчваната максимална дневна доза е 16 mg.

Остеоартрит и ревматоиден артрит

Препоръчваната начална доза е 12 mg лорноксикам дневно, разделена на 2 или 3 приема. Поддържащата доза не трябва да надвишава 16 mg лорноксикам дневно.

Хефо филмирани таблетки са предназначени за перорално приложение и трябва да се приемат с достатъчно количество течност.

Допълнителна информация при специални популации

Деца и юноши

Лорноксикам не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Старческа възраст

Не се изискват специални промени в дозата при възрастни пациенти над 65-годишна възраст, но лорноксикам трябва да се прилага с повишено внимание, тъй като гастроинтестиналните нежелани реакции се понасят по-тежко от тази възрастова група (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

При пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане препоръчваната максимална дневна доза е 12 mg, разделена на 2 или 3 приема (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

При пациентите с умерено чернодробно увреждане препоръчваната максимална дневна доза е 12 mg, разделена на 2 или 3 приема (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции могат да бъдат сведени до минимум чрез прилагане на най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим за контрол на симптоматиката (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лорноксикам или някое от помощните вещества;
- Тромбоцитопения;
- Свръхчувствителност (симптоми като астма, ринит, ангиоедем или уртикария) към други НСПВС, в това число ацетилсалицилова киселина;
- Тежка сърдечна недостатъчност;
- Стомашно-чревно кървене, мозъчно-съдов кръвоизлив или нарушения на кръвосъсирването;
- Анамнеза за стомашно-чревно кървене или перфорация, свързани с предшестващо лечение с НСПВС;
- Активна или анамнеза за рецидивираща пептична язва/кръвоизлив (два или повече отделни епизода на доказана язва или кървене);
- Тежко чернодробно увреждане;
- Тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин $> 700 \mu\text{mol/l}$);
- Третия триместър на бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При следните нарушения, лорноксикам трябва да се прилага само след внимателна оценка на съотношението риск-полза:

- Бъбречно увреждане: лорноксикам трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко (серумен креатинин $150\text{-}300 \mu\text{mol/l}$) до умерено (серумен креатинин $300\text{-}700 \mu\text{mol/l}$) бъбречно увреждане, поради зависимостта на бъбречния кръвоток от бъбречните простагландини. Ако по време на лечението бъбречната функция се влоши, лечението с лорноксикам трябва да бъде преустановено.
- Бъбречните функции трябва да бъдат проследявани при пациенти, подлагани на големи хирургични интервенции, при такива със сърдечна недостатъчност, получаващи лечение с диуретици, получаващи съпътстващо лечение с лекарства, за които се предполага или се знае, че могат да причинят бъбречно увреждане.
- Пациенти с нарушения в кръвосъсирването: препоръчва се внимателно клинично проследяване и лабораторна оценка (напр. АРТТ).
- Чернодробно увреждане (напр. чернодробна цироза): при пациенти с чернодробно увреждане трябва да се има предвид клинично проследяване и лабораторна оценка през определен интервал от време, тъй като след лечение с дневни дози от $12\text{-}16 \text{ mg}$ може да настъпи кумулиране на лорноксикам (повишаване на AUC). Като изключим това, в сравнение със здрави индивиди изглежда, че чернодробното увреждане не повлиява фармакокинетичните параметри на лорноксикам.
- Дългосрочно лечение (по-дълго от 3 месеца): препоръчват се редовни лабораторни оценки на хематологичните показатели (хемоглобин), бъбречната функция (креатинин) и чернодробните ензими.
- Пациенти в старческа възраст над 65 години: препоръчва се проследяване на бъбречната и чернодробната функция. При пациенти в старческа възраст след операция се препоръчва повишено внимание.

Употребата на лорноксикам едновременно с НСПВС, в това число със селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, трябва да се избягва.

Нежеланите реакции могат да бъдат сведени до минимум като се използва най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим да се постигне контрол на симптомите (вж. точка 4.2, както и стомашно-чревни и сърдечно-съдови рискове по-долу).

Стомашно-чревно кървене, язва и перфорация: стомашно-чревно кървене, язва или перфорация, които могат да бъдат фатални, са съобщавани при всички НСПВС по всяко време на лечението, с или без предупредителни симптоми или предишна анамнеза за сериозни стомашно-чревни инциденти.

Рискът от стомашно-чревно кървене, язва или перфорация при повишаване на дозите на НСПВС е по-висок при пациентите с анамнеза за язва, особено, ако е била усложнена с кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3), както и при пациенти в старческа възраст. Тези пациенти трябва да започват лечението с възможно най-ниската доза. При тези пациенти, както и при пациентите, при които се налага съпътстващо лечение с ниски дози ацетилсалицилова киселина или други активни вещества, които има вероятност да повишат стомашно-чревния риск (вж. по-надолу и точка 4.5), трябва да се обмисли комбинирана терапия с протективни средства (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа). Препоръчва се клинично проследяване през определен интервал от време.

Пациентите с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено когато са в старческа възраст, трябва да съобщават всички необичайни коремни симптоми (по-специално стомашно-чревно кървене), особено в началните етапи на лечението.

Препоръчва се повишено внимание при пациентите, получаващи едновременно лекарствени продукти, които могат да повишат риска от язва или кървене, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратния захват на серотонина или тромбоцитни антиагреганти като ацетилсалициловата киселина (вж. точка 4.5).

Когато при пациентите, получаващи лорноксикам, се появи стомашно-чревно кървене или язва, лечението трябва да бъде спряно.

НСПВС трябва да бъдат прилагани с повишено внимание при пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцерозен колит, болест на Crohn), тъй като тяхното състояние може да се обостри (вж. точка 4.8).

При пациентите в старческа възраст има повишена честота на нежеланите реакции към НСПВС, по-специално стомашно-чревно кървене и перфорация, които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.3).

При пациентите с анамнеза за хипертония и/или сърдечна недостатъчност се изисква повишено внимание, тъй като има съобщения за задръжка на течности и оток при терапия с НСПВС.

Адекватно проследяване и консултация са необходими при пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за задръжка на течности и оток при терапия с НСПВС.

Данни от клинични изпитвания и епидемиологични проучвания предполагат, че използването на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително лечение) може да е свързано с леко повишен риск от артериални тромботични инциденти (напр. инфаркт на миокарда или инсулт). Няма достатъчно данни за изключване на такъв риск за лорноксикам.

Пациенти с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчно-съдова болест трябва да бъдат лекувани с лорноксикам само след внимателно обмисляне. По подобен начин трябва да бъдат разглеждани и пациенти с рискови фактори за сърдечносъдова болест (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) преди назначаване на дългосрочно лечение.

Едновременното лечение с НСПВС и хепарин във връзка с гръбначно-мозъчна или епидурална анестезия повишава риска от гръбначно-мозъчен/епидурален хематом (вж. точка 4.5).

Сериозни кожни реакции, някои от които фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, са съобщавани много рядко във връзка с употребата на НСПВС (вж. точка 4.8). Изглежда, че при пациентите рискът от развитие на тези реакции е най-висок в началото на лечението, като в повечето случаи реакцията започва през първия месец от лечението. Приемът на лорноксикам трябва да бъде преустановен при първите прояви на кожен обрив, мукозни лезии или други признаци на свръхчувствителност.

Лорноксикам намалява агрегацията на тромбоцитите и удължава времето на кървене, следователно трябва да се внимава, когато се прилага при пациенти с повишена склонност за кървене.

Едновременното лечение с НСПВС и такролимус може да повиши риска от нефротоксичност поради намален синтез на простаглицин в бъбреците. Поради това бъбречната функция трябва да бъде проследявана внимателно при пациенти, получаващи комбинирана терапия.

Както при повечето НСПВС, има съобщения за инцидентно повишаване на нивото на серумните трансаминизи, повишаване на серумния билирубин или други параметри на чернодробната функция, както и повишаване на серумния креатинин и кръвния уреен азот (BUN), както и за други отклонения при лабораторните изследвания. Ако някое от тези отклонения се окаже значимо или персистира, приложението на лорноксикам трябва да се спре и да се назначат необходимите изследвания.

Пациенти с редките наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Както всяко лекарство, за което е известно, че инхибира синтеза на циклооксигеназата/простаглицините, така и при използване на лорноксикам може да се наблюдава нарушение на фертилитета и неговото приложение при жени, правещи опити да забременеят, не се препоръчва. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с лорноксикам при жени, които срещат трудности да забременеят или които са подложени на изследвания за безплодие.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременно приложение на лорноксикам и

- циметидин: повишени плазмени концентрации на лорноксикам. (Не са установени взаимодействия между лорноксикам и ранитидин, или лорноксикам и антиацидни средства);
- антикоагуланти: НСПВС могат да усилят ефектите на антикоагуланти, като варфарин (вж. точка 4.4). Трябва да се започне внимателно проследяване на INR;
- фенпрокумон: намален ефект на лечението с фенпрокумон;
- хепарин: когато се дават едновременно с хепарин във връзка с гръбначно-мозъчна или епидурална анестезия, НСПВС повишават риска от гръбначно-мозъчен или епидурален хематом;
- ACE инхибитори: антихипертензивният ефект на ACE инхибитора може да намалее;
- диуретици: намален диуретичен и антихипертензивен ефект на бримкови и тиазидни диуретици;
- бета-адренергични блокери: намалена антихипертензивна ефикасност;
- дигоксин: намален бъбречен клирънс на дигоксина;
- кортикостероиди: повишен риск от стомашно-чревна язва или кървене (вж. точка 4.4);
- хинолонови антибиотици: повишен риск от гърчове;
- тромбоцитни антиагреганти: повишен риск от стомашно-чревна кървене (вж. точка 4.4);
- други НСПВС: повишен риск от стомашно-чревна кървене;
- метотрексат: повишена серумна концентрация на метотрексат. Може да доведе до повишена токсичност. Когато се налага да се използва едновременно лечение, трябва да се извършва внимателно проследяване;
- селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs): повишен риск от стомашно-чревна кървене (вж. точка 4.4);

- литий: НСПВС потискат бъбречния клирънс на литий, така че серумните концентрации на лития могат да се повишат над границите за токсичност. Поради това е необходимо проследяване на серумните нива на лития, особено по време на започване, адаптиране и спиране на лечението;
- циклоспорин: повишена серумна концентрация на циклоспорин. Нефротоксичността на циклоспорина може да се увеличи чрез ефектите, медиранни от бъбречните простагландини. По време на комбинираното лечение, бъбречната функция трябва да бъде проследявана;
- сулфанилурейни препарати: повишен риск от хипогликемия;
- известни индуктори и инхибитори на CYP2C9 изоензимите: лорноксикам (както и другите НСПВС, зависещи от цитохром P450 2C9 (CYP2C9 изоензима)) взаимодейства с известните индуктори и инхибитори на CYP2C9 изоензимите (вж. точка 5.2 Биотрансформация);
- такролимус: повишава риска от нефротоксичност, поради намален синтез на простагландин в бъбреците. По време на комбинираното лечение, бъбречната функция трябва да бъде проследявана.

Храната може да намали резорбцията с около 20% и да повиши T_{max} .

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Лорноксикам е противопоказан през третия триместър на бременността и не трябва да се използва по време на първия и втория триместър на бременността и по време на раждането, тъй като няма клинични данни за експозиция по време на бременност.

Няма достатъчно данни за употребата на лорноксикам при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Инхибирането на простагландиновия синтез може да окаже неблагоприятно влияние върху бременността и/или ембрионалното/феталното развитие. Данните от епидемиологичните проучвания показват повишен риск от спонтанен аборт и сърдечни малформации след употребата на инхибитор на простагландиновия синтез в началото на бременността. Смята се, че рискът нараства с повишаването на дозата и продължителността на лечението. При животни е доказано, че прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез води до увеличени пре- и постимплантационна загуба и ембрио-фетален леталитет. По време на първия и втория триместър на бременността не трябва да бъдат давани инхибитори на простагландиновия синтез, освен ако не са абсолютно необходими.

Инхибиторите на простагландиновия синтез, прилагани по време на третия триместър на бременността, могат да изложат фетуса на кардиопулмонарна токсичност (преждевременно затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония) и бъбречна дисфункция, която може да доведе до бъбречна недостатъчност и отгук до намалено количество на амниотичната течност. В края на бременността инхибиторите на простагландиновия синтез могат да доведат до удължаване на времето на кървене при майката и фетуса, и до потискане на маточните контракции, което може да отложи или да удължи раждането. Поради това употребата на лорноксикам е противопоказана по време на третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Кърмене

Няма данни за отделянето на лорноксикам в кърмата. Лорноксикам се отделя в млякото на кърмещите плъхове в относително високи концентрации. Поради това лорноксикам не трябва да се използва при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, при които се появява замаяване и/или сънливост при лечение с лорноксикам, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани реакции на НСПВС са стомашно-чревни по характер. Могат да се появят пептични язви, перфорация или стомашно-чревно кървене, понякога фатално, особено при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4). След приложението на НСПВС има съобщения за гадене, повръщане, диария, метеоризъм, запек, диспепсия, абдоминална болка, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, обостряне на колит и болест на Crohn (вж. точка 4.4). По-рядко е наблюдаван гастрит.

Може да се очаква, че приблизително 20% от пациентите, лекувани с лорноксикам, ще получат нежелани реакции. Най-честите нежелани ефекти на лорноксикам включват гадене, диспепсия, нарушено храносмилане, коремна болка, повръщане и диария. Според наличните проучвания тези симптоми са се появили общо при по-малко от 10% от пациентите.

Има съобщения за възникване на отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност във връзка с лечение с НСПВС.

Данни от клинични изпитвания и епидемиологични проучвания предполагат, че използването на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително лечение) може да е свързано с повишен риск от артериални тромботични инциденти (напр. инфаркт на миокарда или инсулт)(вж. точка 4.4).

По-надолу са изброени нежеланите реакции, които са се появили общо при повече от 0,05% от 6 417 пациенти, лекувани в клинична фаза II, III и IV на клиничните изпитвания.

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Инфекции и инфестации

Редки: фарингит.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: анемия, тромбоцитопения, левкопения, удължено време на кървене

Много редки: екхимоза.

Нарушения на имунната система

Редки: свръхчувствителност.

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия, промени в теллото.

Психични нарушения

Нечести: безсъние, депресия.

Редки: объркване, нервност, ажитация.

Нарушения на нервната система

Чести: леко и преходно главоболие, замаяване.

Редки: сънливост, парестезия, дисгеузия, тремор, мигрена.

Нарушения на очите

Нечести: конюнктивит

Редки: зрителни нарушения.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: виене на свят, шум в ушите.

Сърдечни нарушения

Нечести: палпитации, тахикардия, оток, сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения

Нечести: зачервяване, оток.

Редки: хипертония, топли вълни, кръвоизлив, хематом.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: ринит.

Редки: диспнея, кашлица, бронхоспазм.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, коремна болка, диспепсия, диария, повръщане.

Нечести: запек, метеоризъм, оригване, сухота в устата, гастрит, стомашна язва, болка в горната част на корема, дуоденална язва, разязвяване на устата.

Редки: мелена, хематемеза, стоматит, езофагит, гастроэзофагеален рефлукс, дисфагия, афтозен стоматит, глосит, перфорирала пептична язва.

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: повишени стойности на показателите на чернодробната функция, СГПТ (АЛТ) или СГОТ (АСАТ).

Редки: абнормна чернодробна функция.

Много редки: хепатоцелуларно увреждане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив, сърбеж, хиперхидроза, еритематозен обрив, уртикария, алоpecia.

Редки: дерматит, пурпура.

Много редки: оток и булозни реакции, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: артралгия

Редки: болка в костите, мускулни спазми, миалгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: никтурия, микционни нарушения, повишаване нивата на кръвния уреен азот и креатинина.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: неразположение, оток на лицето.

Редки: астения.

4.9 Предозиране

Засега няма опит с предозиране, който да позволи определяне на последствията от предозирането или да предложи специфично лечение. Но след предозиране с лорноксикам може да се очаква да бъдат наблюдавани следните симптоми: гадене, повръщане, церебрални симптоми (замайване, нарушения на зрението). Тежките симптоми са атаксия, напредваща до кома и крампи, чернодробни и бъбречни увреждания, и може би нарушения на коагулацията.

В случай на реално предозиране или съмнение за такова, лечението с лекарственото средство трябва да бъде спряно. Поради краткия си полуживот, лорноксикам се отделя бързо. Лорноксикам не се диализира. До днес не е известен специфичен антидот. Трябва да се имат предвид обичайните спешни мерки, включително стомашна промивка. Според правилата, само прилагането на активен въглен веднага след приема на лорноксикам може да доведе до намалена резорбция на препарата. Стомашно-чревните нарушения, например, могат да бъдат лекувани с простагландинов аналог или ранитидин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и антиревматични лекарства, нестероиди, оксиками

АТС код: M01 AC05

Лорноксикам е нестероидно противовъзпалително лекарство с аналгетични свойства, което принадлежи към класа на оксикамите. Начинът на действие на лорноксикама се свързва главно с инхибирането на простагландиновия синтез (инхибиране на ензима циклооксигеназа), което води до десенситизация на периферните ноцицептори и последващо инхибиране на възпалението. Предполага се и централен ефект върху ноцицепцията, който изглежда е независим от противовъзпалителните ефекти.

Лорноксикам не повлиява показателите на жизнените функции (напр., телесна температура, честота на дишане, сърдечна честота, кръвно налягане, ЕКГ, спиromетрия).

Аналгетичните свойства на лорноксикам са доказани успешно в няколко клинични изпитвания по време на разработването на лекарството.

Поради локалното стомашно-чревно дразнене и системния улцерогенен ефект, свързан с инхибирането на простагландиновия (PG)-синтез, стомашно-чревните последици са чести нежелани ефекти след лечение с лорноксикам, както и при другите НСПВС.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Лорноксикам се резорбира бързо и почти напълно от стомашно-чревния тракт. Максимална плазмена концентрация се достигат след около 1-2 часа. Абсолютната бионаличност на лорноксикам е 90 – 100 %. Не се наблюдава ефект на първо преминаване през черния дроб. Средният елиминационен полуживот е 3-4 часа.

Едновременното приемане на лорноксикам с храна намалява C_{max} с приблизително 30 %, а T_{max} се повишава от 1,5 до 2,3 часа. Резорбцията на лорноксикам (изчислена по AUC) може да бъде намалена до 20 %.

Разпределение

Лорноксикам се открива в плазмата в непроменен вид и като неговия хидроксилиран метаболит. Свързването на лорноксикам с плазмените протеини е 99 % и не зависи от концентрацията.

Биотрансформация

Лорноксикам се метаболизира екстензивно в черния дроб, предимно до неактивния 5-хидроксилорноксикам, посредством хидроксилиране. В тази биотрансформация на лорноксикам взема участие CYP2C9. Поради генетичния полиморфизъм, има бавни и бързи метаболитатори на този ензим, което би могло да доведе до подчертано повишени плазмени нива на лорноксикам при бавните метаболитатори. Хидроксилираният метаболит не показва фармакологична активност. Лорноксикам се метаболизира напълно, като приблизително 2/3 се отделят чрез черния дроб и 1/3 чрез бъбреците като неактивно вещество.

Когато е изследван при животински модели, лорноксикам не е индуцирал чернодробните ензими. Данните от клиничните изпитвания не дават доказателства за кумулиране на лорноксикам при многократно приложение, когато се спазват препоръчаните дози. Това се потвърждава от данните за проследяване на лекарството при едногодишните проучвания.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на основното съединение е 3 до 4 часа. След перорално приложение около 50% се отделя с фекалиите и 42% през бъбреците, главно като 5-

хидроксилорноксикам. Елиминационният полуживот на 5-хидроксилорноксикам е около 9 часа след парентерална доза веднъж или два пъти дневно.

При пациенти в старческа възраст над 65 години, клирънсът е намален с 30-40 %. Освен намаления клирънс, при по-възрастните пациенти няма значима промяна в кинетичния профил на лорноксикам.

При пациентите с бъбречна или чернодробна недостатъчност няма значима промяна в кинетичния профил на лорноксикам, освен кумулирането при пациенти с хронично чернодробно заболяване след 7-ия ден от лечението при дневни дози от 12 и 16 mg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане, лорноксикам е причинил бъбречна токсичност и стомашно-чревна разязвяване при няколко биологични вида.

При животни е доказано, че прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез води до увеличени пре- и постимплантационна загуба и ембрио-фетален леталитет. В допълнение, има съобщения за повишена честота на различните малформации, включително сърдечносъдови, при животни, на които е даван инхибитор на простагландиновия синтез по време на периода на органогенезата.

При плъхове лорноксикам уврежда фертилитета (ефекти върху овулацията и имплантацията) и повлиява бременността и раждането. При зайци и плъхове лорноксикам причинява преждевременно затваряне на *ductus arteriosus*, поради инхибиране на циклооксигеназата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Повидон К 30

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Филмова обвивка:

Макрогол

Титанов диоксид (E171)

Талк

Хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер: Да не се съхранява над 30 °С.

Опаковка за таблетки: Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистер:

Непрозрачен PVC/алуминий. Всеки блистер съдържа 10 филмирани таблетки.
Размер на опаковката: 10, 20, 30, 50 и 100 филмирани таблетки.

Опаковка за таблетки:

Тъмно стъкло, клас III (хидролитичен) с алуминиеви завинтващи се капачки.

Размер на опаковката: 250 и 500 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес }

<{тел.:}>

<{факс:}>

<{e-mail}>

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xeфо и свързаните с него имена (вж. Приложение I), 8 mg, филмирани таблетки
[Вж. [Приложение I](#) – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 8 mg лорноксикам

Помощни вещества: лактоза 90 mg

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла до жълтеникава, продълговата, филмирана таблетка с отпечатано “L08”

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Краткосрочно облекчаване на остра лека до умерена болка
- Симптоматично облекчаване на болка и възпаление при остеоартрит
- Симптоматично облекчаване на болка и възпаление при ревматоиден артрит.

4.2 Дозировка и начин на приложение

При всички пациенти подходящата схема на приложение трябва да се определя въз основа на индивидуалния отговор на лечението.

Болка

8-16 mg лорноксикам дневно, разделен на 2 или 3 приема. Препоръчваната максимална дневна доза е 16 mg.

Остеоартрит и ревматоиден артрит

Препоръчваната начална доза е 12 mg лорноксикам дневно, разделена на 2 или 3 приема. Поддържащата доза не трябва да надвишава 16 mg лорноксикам дневно.

Xeфо филмирани таблетки са предназначени за перорално приложение и трябва да се приемат с достатъчно количество течност.

Допълнителна информация при специални популации

Деца и юноши

Лорноксикам не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Старческа възраст

Не се изискват специални промени в дозата при възрастни пациенти над 65-годишна възраст освен, ако не е увредена бъбречната или чернодробна функция. Лорноксикам трябва да се прилага с повишено внимание, тъй като гастроинтестиналните нежелани реакции се понасят по-тежко от тази възрастова група (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

При пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане препоръчваната максимална дневна доза е 12 mg, разделена на 2 или 3 приема (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

При пациентите с умерено чернодробно увреждане препоръчваната максимална дневна доза е 12 mg, разделена на 2 или 3 приема (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции могат да бъдат сведени до минимум чрез прилагане на най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим за контрол на симптоматиката (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лорноксикам или някое от помощните вещества;
- Тромбоцитопения;
- Свръхчувствителност (симптоми като астма, ринит, ангиоедем или уртикария) към други НСПВС, в това число ацетилсалицилова киселина;
- Тежка сърдечна недостатъчност;
- Стомашно-чревна кървене, мозъчно-съдов кръвоизлив или днарушения на кръвосъсирването;
- Анамнеза за стомашно-чревна кървене или перфорация, свързани с предшестващо лечение с НСПВС;
- Активна или анамнеза за рецидивираща пептична язва/кръвоизлив (два или повече отделни епизода на доказана язва или кървене);
- Тежко чернодробно увреждане;
- Тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин > 700 $\mu\text{mol/l}$);
- Третия триместър на бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При следните нарушения, лорноксикам трябва да се прилага само след внимателна оценка на съотношението риск-полза:

- Бъбречно увреждане: лорноксикам трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко (серумен креатинин 150-300 $\mu\text{mol/l}$) до умерено (серумен креатинин 300-700 $\mu\text{mol/l}$) бъбречно увреждане, поради зависимостта на бъбречния кръвоток от бъбречните простагландини. Ако по време на лечението бъбречната функция се влоши, лечението с лорноксикам трябва да бъде преустановено.
- Бъбречните функции трябва да бъдат проследявани при пациенти, подлагани на големи хирургични интервенции, при такива със сърдечна недостатъчност, получаващи лечение с диуретици, получаващи съпътстващо лечение с лекарства, за които се предполага или се знае, че могат да причинят бъбречно увреждане.
- Пациенти с нарушения в кръвосъсирването: препоръчва се внимателно клинично проследяване и лабораторна оценка (напр. АРТТ).
- Чернодробно увреждане (напр. чернодробна цироза): при пациенти с чернодробно увреждане трябва да се има предвид клинично проследяване и лабораторна оценка през определен интервал от време, тъй като след лечение с дневни дози от 12-16 mg може да настъпи кумулиране на лорноксикам (повишаване на AUC). Като изключим това, в сравнение със здрави индивиди изглежда, че чернодробното увреждане не повлиява фармакокинетичните параметри на лорноксикам.
- Дългосрочно лечение (по-дълго от 3 месеца): препоръчват се редовни лабораторни оценки на хематологичните показатели (хемоглобин), бъбречната функция (креатинин) и чернодробните ензими.
- Пациенти в старческа възраст над 65 години: препоръчва се проследяване на бъбречната и чернодробната функция. При пациенти в старческа възраст след операция се препоръчва повишено внимание.

Употребата на лорноксикам едновременно с НСПВС, в това число със селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, трябва да се избягва.

Нежеланите реакции могат да бъдат сведени до минимум, като се използва най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим да се постигне контрол на симптомите (вж. точка 4.2, както и стомашно-чревни и сърдечно-съдови рискове по-долу).

Стомашно-чревно кървене, язва и перфорация: стомашно-чревно кървене, язва или перфорация, които могат да бъдат фатални, са съобщавани при всички НСПВС по всяко време на лечението, с или без предупредителни симптоми или предишна анамнеза за сериозни стомашно-чревни инциденти.

Рискът от стомашно-чревно кървене, язва или перфорация при повишаване на дозите на НСПВС е по-висок при пациентите с анамнеза за язва, особено, ако е била усложнена с кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3), както и при пациенти в старческа възраст. Тези пациенти трябва да започват лечението с възможно най-ниската доза. При тези пациенти, както и при пациентите, при които се налага съпътстващо лечение с ниски дози ацетилсалицилова киселина или други активни вещества, които има вероятност да повишат стомашно-чревния риск (вж. по-надолу и точка 4.5), трябва да се обмисли комбинирана терапия с протективни средства (напр., мизопростол или инхибитори на протонната помпа). Препоръчва се клинично проследяване през определен интервал от време.

Пациентите с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено когато са в старческа възраст, трябва да съобщават всички необичайни коремни симптоми (по-специално стомашно-чревното кървене), особено в началните етапи на лечението.

Препоръчва се повишено внимание при пациентите, получаващи едновременно лекарствени продукти, които могат да повишат риска от язва или кървене, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратния захват на серотонина или тромбоцитни антиагреганти като ацетилсалициловата киселина (вж. точка 4.5).

Когато при пациентите, получаващи лорноксикам, се появи стомашно-чревно кървене или язва, лечението трябва да бъде спряно.

НСПВС трябва да бъдат прилагани с повишено внимание при пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцерозен колит, болест на Crohn), тъй като тяхното състояние може да се обостри (вж. точка 4.8).

При пациентите в старческа възраст има повишена честота на нежеланите реакции към НСПВС, по-специално стомашно-чревно кървене и перфорация, които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.3).

При пациентите с анамнеза за хипертония и/или сърдечна недостатъчност се изисква повишено внимание, тъй като има съобщения за задръжка на течности и оток при терапия с НСПВС.

Адекватно проследяване и консултация са необходими при пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за задръжка на течности и оток при терапия с НСПВС.

Данни от клинични изпитвания и епидемиологични проучвания предполагат, че използването на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително лечение) може да е свързано с леко повишен риск от артериални тромботични инциденти (напр. инфаркт на миокарда или инсулт). Няма достатъчно данни за изключване такъв риск за лорноксикам.

Пациенти с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчно-съдова болест трябва да бъдат лекувани с лорноксикам само след внимателно обмисляне. По подобен начин трябва да бъдат разглеждани и пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдова болест (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) преди назначаване на дългосрочно лечение.

Едновременното лечение с НСПВС и хепарин във връзка с гръбначно-мозъчна или епидурална анестезия повишава риска от гръбначно-мозъчен/епидурален хематом (вж. точка 4.5).

Сериозни кожни реакции, някои от които фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, са съобщавани много рядко във връзка с употребата на НСПВС (вж. точка 4.8). Изглежда че при пациентите рискът от развитие на тези реакции е най-висок в началото на лечението, като в повечето случаи реакцията започва през първия месец от лечението. Приемът на лорноксикам трябва да бъде преустановен при първите прояви на кожен обрив, мукозни лезии или други признаци на свръхчувствителност.

Лорноксикам намалява агрегацията на тромбоцитите и удължава времето на кървене, следователно трябва да се внимава, когато се прилага при пациенти с повишена склонност за кървене.

Едновременното лечение с НСПВС и такролимус може да повиши риска от нефротоксичност поради намален синтез на простаглицин в бъбреците. Поради това бъбречната функция трябва да бъде проследявана внимателно при пациенти, получаващи комбинирана терапия.

Както при повечето НСПВС, има съобщения за инцидентно повишаване на нивото на серумните трансаминизи, повишаване на серумния билирубин или други параметри на чернодробната функция, както и повишаване на серумния креатинин и кръвния уреен азот (BUN), както и за други отклонения при лабораторните изследвания. Ако някое от тези отклонения се окаже значимо или персистира, приложението на лорноксикам трябва да се спре и да се назначат необходимите изследвания.

Пациенти с редките наследствен заболявания като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Както всяко лекарство, за което е известно, че инхибира синтеза на циклооксигеназата/простагландините, така и при използване на лорноксикам може да се наблюдава нарушение на фертилитета и неговото приложение при жени, правещи опити да забременеят, не се препоръчва. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с лорноксикам при жени, които срещат трудности да забременеят или които са подложени на изследвания за безплодие.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременно приложение на лорноксикам и

- циметидин: повишени плазмени концентрации на лорноксикам. (Не са установени взаимодействия между лорноксикам и ранитидин, или лорноксикам и антиацидни средства);
- антикоагуланти: НСПВС могат да усилят ефектите на антикоагулантите, като варфарин (вж. точка 4.4). Трябва да се започне внимателно проследяване на INR;
- фенпрокумон: намален ефект на лечението с фенпрокумон;
- хепарин: когато се дават едновременно с хепарин във връзка с гръбначно-мозъчна или епидурална анестезия, НСПВС повишават риска от гръбначно-мозъчен или епидурален хематом;
- АСЕ инхибитори: антихипертензивният ефект на АСЕ инхибитора може да намалее;
- диуретици: намален диуретичен и антихипертензивен ефект на бримкови и тиазидни диуретици;
- бета-адренергични блокери: намалена антихипертензивна ефикасност;
- дигоксин: намален бъбречен клирънс на дигоксина;
- кортикостероиди: повишен риск от стомашно-чревна язва или кървене (вж. точка 4.4);
- хинолонови антибиотици: повишен риск от гърчове;
- тромбоцитни антиагреганти: повишен риск от стомашно-чревно кървене (вж. точка 4.4);
- други НСПВС: повишен риск от стомашно-чревно кървене;

- метотрексат: повишена серумна концентрация на метотрексат. Може да доведе до повишена токсичност. Когато се налага да се използва едновременно лечение, трябва да се извършва внимателно проследяване;
- селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs): повишен риск от стомашно-чревно кървене (вж. точка 4.4);
- литий: НСПВС потискат бъбречния клирънс на литий, така че серумните концентрации на лития могат да се повишат над границите за токсичност. Поради това е необходимо проследяване на серумните нива на лития, особено по време на започване, адаптиране и спиране на лечението;
- циклоспорин: повишена серумна концентрация на циклоспорин. Нефротоксичността на циклоспорина може да се увеличи чрез ефектите, медираните от бъбречните простагландини. По време на комбинираното лечение, бъбречната функция трябва да бъде проследявана;
- сулфанилурейни препарати: повишен риск от хипогликемия;
- известни индуктори и инхибитори на CYP2C9 изоензимите: лорноксикам (както и другите НСПВС, зависещи от цитохром P450 2C9 (CYP2C9 изоензима)) взаимодействат с известните индуктори и инхибитори на CYP2C9 изоензимите (вж. точка 5.2 Биотрансформация);
- такролимус: повишава риска от нефротоксичност, поради намален синтез на простагландин в бъбреците. По време на комбинираното лечение, бъбречната функция трябва да бъде проследявана.

Храната може да намали резорбцията с около 20% и да повиши T_{max} .

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Лорноксикам е противопоказан през третия триместър на бременността и не трябва да се използва по време на първия и втория триместър на бременността и по време на раждането, тъй като няма клинични данни за експозиция по време на бременност.

Няма достатъчно данни за употребата на лорноксикам при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Инхибирането на простагландиновия синтез може да окаже неблагоприятно влияние върху бременността и/или ембрионалното/феталното развитие. Данните от епидемиологичните проучвания показват повишен риск от спонтанен аборт и сърдечни малформации след употребата на инхибитор на простагландиновия синтез в началото на бременността. Смята се, че рискът нараства с повишаването на дозата и продължителността на лечението. При животни е доказано, че прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез води до увеличени пре- и постимплантационна загуба и ембрио-фетален леталитет. По време на първия и втория триместър на бременността не трябва да бъдат давани инхибитори на простагландиновия синтез, освен ако не са абсолютно необходими.

Инхибиторите на простагландиновия синтез, прилагани по време на третия триместър на бременността, могат да изложат фетуса на кардиопулмонарна токсичност (преждевременно затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония) и бъбречна дисфункция, която може да доведе до бъбречна недостатъчност и оттук до намалено количество на амниотичната течност. В края на бременността инхибиторите на простагландиновия синтез могат да доведат до удължаване на времето на кървене при майката и фетуса, и до потискане на маточните контракции, което може да отложи или да удължи раждането. Поради това употребата на лорноксикам е противопоказана по време на третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Кърмене

Няма данни за отделянето на лорноксикам в кърмата. Лорноксикам се отделя в млякото на кърмещите плъхове в относително високи концентрации. Поради това лорноксикам не трябва да се използва при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, при които се появява замайване и/или сънливост при лечение с лорноксикам, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани реакции на НСПВС са стомашно-чревни по характер. Могат да се появят пептични язви, перфорация или стомашно-чревно кървене, понякога фатално, особено при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4). След приложението на НСПВС има съобщения за гадене, повръщане, диария, метеоризъм, запек, диспепсия, абдоминална болка, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, обостряне на колит и болест на Crohn (вж. точка 4.4). По-рядко е наблюдаван гастрит.

Може да се очаква, че приблизително 20% от пациентите, лекувани с лорноксикам, ще получат нежелани реакции. Най-честите нежелани ефекти на лорноксикам включват гадене, диспепсия, нарушено храносмилане, коремна болка, повръщане и диария. Според наличните проучвания, тези симптоми са се появили общо при по-малко от 10% от пациентите.

Има съобщения за възникване на отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност във връзка с лечение с НСПВС.

Данни от клинични изпитвания и епидемиологични проучвания предполагат, че използването на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително лечение) може да е свързано с повишен риск от артериални тромботични инциденти (напр. инфаркт на миокарда или инсулт)(вж. точка 4.4)

По-надолу са изброени нежеланите реакции, които са се появили общо при повече от 0,05% от 6 417 пациенти, лекувани в клинична фаза II, III и IV на клиничните изпитвания.

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Инфекции и инфестации

Редки: фарингит.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: анемия, тромбоцитопения, левкопения, удължено време на кървене

Много редки: екхимоза.

Нарушения на имунната система

Редки: свръхчувствителност.

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия, промени в теглото.

Психични нарушения

Нечести: безсъние, депресия.

Редки: объркване, нервност, агитация.

Нарушения на нервната система

Чести: леко и преходно главоболие, замайване.

Редки: сънливост, парестезия, дисгеузия, тремор, мигрена.

Нарушения на очите

Нечести: конюнктивит

Редки: зрителни нарушения.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: виене на свят, шум в ушите.

Сърдечни нарушения

Нечести: палпитации, тахикардия, оток, сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения

Нечести: зачервяване, оток.

Редки: хипертония, топли вълни, кръвоизлив, хематом.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: ринит.

Редки: диспнея, кашлица, бронхоспазм.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, коремна болка, диспепсия, диария, повръщане.

Нечести: запек, метеоризъм, оригване, сухота в устата, гастрит, стомашна язва, болка в горната част на корема, дуоденална язва, разязвяване на устата.

Редки: мелена, хематемеза, стоматит, езофагит, гастроэзофагеален рефлукс, дисфагия, афтозен стоматит, глосит, перфорирала пептична язва.

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: повишени стойности на показателите на чернодробната функция, СГПТ (АЛАТ) или СГОТ (АСАТ).

Редки: абнормна чернодробна функция.

Много редки: хепатоцелуларно увреждане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив, сърбеж, хиперхидроза, еритематозен обрив, уртикария, алопеция.

Редки: дерматит, пурпура.

Много редки: оток и булзни реакции, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: артралгия

Редки: болка в костите, мускулни спазми, миалгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: никтурия, микционни нарушения, повишаване нивата на кръвния уреен азот и креатинина.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: неразположение, оток на лицето.

Редки: астения.

4.9 Предозиране

Засега няма опит с предозиране, който да позволи определяне на последствията от предозирането или да предложи специфично лечение. Но след предозиране с лорноксикам може да се очаква да бъдат наблюдавани следните симптоми: гадене, повръщане, церебрални симптоми (замайване, нарушения на зрението). Тежките симптоми са атаксия, напредваща до кома и крампи, чернодробни и бъбречни увреждания, и може би нарушения на коагулацията.

В случай на реално предозиране или съмнение за такова, лечението с лекаственото средство трябва да бъде спряно. Поради краткия си полуживот, лорноксикам се отделя бързо. Лорноксикам не се диализира. До днес не е известен специфичен антидот. Трябва да се имат предвид обичайните спешни мерки, включително стомашна промивка. Според правилата, само прилагането на активен въглен веднага след приема на лорноксикам може да доведе до намалена резорбция на препарата. Стомашно-чревните нарушения, например, могат да бъдат лекувани с простагландинов аналог или ранитидин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовъзпалителни и антиревматични лекарства, нестероиди, оксиками

АТС код: M01 AC05

Лорноксикам е нестероидно противовъзпалително лекарство с аналгетични свойства, което принадлежи към класа на оксикамите. Начинът на действие на лорноксикама се свързва главно с инхибирането на простагландиновия синтез (инхибиране на ензима циклооксигеназа), което води до десенситизация на периферните ноцицептори и последващо инхибиране на възпалението. Предполага се и централен ефект върху ноцицепцията, който изглежда е независим от противовъзпалителните ефекти.

Лорноксикам не повлиява показателите на жизнените функции (напр., телесна температура, честота на дишане, сърдечна честота, кръвно налягане, ЕКГ, спирометрия).

Аналгетичните свойства на лорноксикам са доказани успешно в няколко клинични изпитвания по време на разработването на лекарството.

Поради локалното стомашно-чревно дразнене и системния улцерогенен ефект, свързан с инхибирането на простагландиновия (PG)-синтез, стомашно-чревните последици са чести нежелани ефекти след лечение с лорноксикам, както и при другите НСПВС.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Лорноксикам се резорбира бързо и почти напълно от стомашно-чревния тракт. Максимална плазмена концентрация се достигат след около 1-2 часа. Абсолютната бионаличност на лорноксикам е 90 - 100%. Не се наблюдава ефект на първо преминаване през черния дроб. Средният елиминационен полуживот е 3-4 часа.

Едновременното приемане на лорноксикам с храна намалява C_{max} с приблизително 30 %, а T_{max} се повишава от 1,5 до 2,3 часа. Резорбцията на лорноксикам (изчислена по AUC) може да бъде намалена до 20 %.

Разпределение

Лорноксикам се открива в плазмата в непроменен вид и като неговия хидроксилиран метаболит. Свързването на лорноксикам с плазмените протеини е 99 % и не зависи от концентрацията.

Биотрансформация

Лорноксикам се метаболизира екстензивно в черния дроб, предимно до неактивния 5-хидроксилорноксикам, посредством хидроксилиране. В тази биотрансформация на лорноксикам взема участие CYP2C9. Поради генетичния полиморфизъм, има бавни и бързи метаболитори на този ензим, което би могло да доведе до подчертано повишени плазмени нива на лорноксикам при бавните метаболитори. Хидроксилираният метаболит не показва фармакологична активност. Лорноксикам се метаболизира напълно, като приблизително 2/3 се отделят чрез черния дроб и 1/3 чрез бъбреците като неактивно вещество.

Когато е изследван при животински модели, лорноксикам не е индуцирал чернодробните ензими. Данните от клиничните изпитвания не дават доказателства за кумулиране на лорноксикам при многократно приложение, когато се спазват препоръчаните дози. Това се потвърждава от данните за проследяване на лекарството при едногодишните проучвания.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на основното съединение е 3 до 4 часа. След перорално приложение около 50% се отделя с фекалиите и 42% през бъбреците, главно като 5-хидроксиборноксикам. Елиминационният полуживот на 5-хидроксиборноксикам е около 9 часа след парентерална доза веднъж или два пъти дневно.

При пациенти в старческа възраст над 65 години възраст, клирънсът е намален с 30-40 %. Освен намаления клирънс, при по-възрастните пациенти няма значима промяна в кинетичния профил на борноксикам.

При пациентите с бъбречна или чернодробна недостатъчност няма значима промяна в кинетичния профил на борноксикам, освен кумулирането при пациенти с хронично чернодробно заболяване след 7-ия ден от лечението при дневни дози от 12 и 16 mg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане, борноксикам е причинил бъбречна токсичност и стомашно-чревно разязвяване при няколко биологични вида.

При животни е доказано, че прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез води до увеличени пре- и постимплантационна загуба и ембрио-фетален леталитет. В допълнение, има съобщения за повишена честота на различните малформации, включително сърдечносъдови, при животни, на които е даван инхибитор на простагландиновия синтез по време на периода на органогенезата.

При плъхове борноксикам уврежда фертилитета (ефекти върху овулацията и имплантацията) и повлиява бременността и раждането. При зайци и плъхове борноксикам причинява преждевременно затваряне на *ductus arteriosus*, поради инхибиране на циклооксигеназата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Повидон К 30

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Филмова обвивка:

Макрогол

Титанов диоксид (E171)

Талк

Хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистер:

Непрозрачен PVC/алуминий. Всеки блистер съдържа 10 филмирани таблетки.
Размер на опаковката: 10, 20, 30, 50 и 100 филмирани таблетки.

Опаковка за таблетки:

Тъмно стъкло, клас III (хидролитичен) с алуминиеви завинтващи се капачки.
Размер на опаковката: 250 и 500 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес }

<{тел.:}>

<{факс:}>

<{e-mail}>

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XeFo Rapid и свързани с него имена (вж. Приложение I), 8 mg, филмирани таблетки
[Вж. [Приложение I](#) – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 8 mg лорноксикам.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла до жълтеникава, кръгла, двойно изпъкнала, филмирана таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Краткосрочно облекчаване на остра лека до умерена болка

4.2 Дозировка и начин на приложение

При всички пациенти подходящата схема на приложение трябва да се определя въз основа на индивидуалния отговор на лечението.

Остра болка

8-16 mg лорноксикам, давани в дози от 8 mg. През първия ден от лечението може да бъде дадена първоначална доза от 16 mg, последвана от 8 mg 12 часа по-късно. След първия ден на лечението, препоръчваната максимална дневна доза е 16 mg.

XeFo Rapid филмирани таблетки се дават за перорално приложение и трябва да се приемат с достатъчно количество течност.

Допълнителна информация при специални популации

Деца и юноши

Лорноксикам не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Старческа възраст

Не се изискват специални промени в дозата при възрастни пациенти над 65-годишна възраст, но лорноксикам трябва да се прилага с повишено внимание, тъй като гастроинтестиналните нежелани реакции се понасят по-тежко от тази възрастова група (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

При пациентите, страдащи от бъбречно увреждане се препоръчва намаляване на честота на приложение на XeFo Rapid до веднъж дневно.

Чернодробно увреждане

При пациентите, страдащи от чернодробно увреждане се препоръчва намаляване на честота на приложение на XeFo Rapid до веднъж дневно.

Нежеланите реакции могат да бъдат сведени до минимум чрез прилагане на най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим за контрол на симптоматиката (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лорноксикам или някое от помощните вещества;
- Тромбоцитопения;
- Свръхчувствителност (симптоми като астма, ринит, ангиоедем или уртикария) към други НСПВС, в това число ацетилсалицилова киселина;
- Тежка сърдечна недостатъчност;
- Стомашно-чревна кървене, мозъчносъдов кръвоизлив или нарушения на кръвосъсирването;
- Анамнеза за стомашно-чревна кървене или перфорация, свързани с предшестващо лечение с НСПВС;
- Активна или анамнеза за рецидивираща пептична язва/кръвоизлив (два или повече отделни епизода на доказана язва или кървене);
- Тежко чернодробно увреждане;
- Тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин $> 700 \mu\text{mol/l}$);
- Третия триместър на бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При следните нарушения, лорноксикам трябва да се прилага само след внимателна оценка на съотношението риск-полза:

- Бъбречно увреждане: лорноксикам трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко (серумен креатинин $150\text{-}300 \mu\text{mol/l}$) до умерено (серумен креатинин $300\text{-}700 \mu\text{mol/l}$) бъбречно увреждане, поради зависимостта на бъбречния кръвоток от бъбречните простагландини. Ако по време на лечението бъбречната функция се влоши, лечението с лорноксикам трябва да бъде преустановено;
- Бъбречните функции трябва да бъдат проследявани при пациенти, подлагани на големи хирургични интервенции, при такива със сърдечна недостатъчност, получаващи лечение с диуретици, получаващи съпътстващо лечение с лекарства, за които се предполага или се знае, че могат да причинят бъбречно увреждане.
- Пациенти с нарушения в кръвосъсирването: препоръчва се внимателно клинично проследяване и лабораторна оценка (напр., АРТТ).
- Чернодробно увреждане (напр., чернодробна цироза): при пациенти с чернодробно увреждане трябва да се има предвид клинично проследяване и лабораторна оценка през определен интервал от време, тъй като след лечение с дневни дози от $12\text{-}16 \text{ mg}$ може да настъпи кумулиране на лорноксикам (повишаване на АUC). Като изключим това, в сравнение със здрави индивиди изглежда, че чернодробното увреждане не повлиява фармакокинетичните параметри на лорноксикам.
- Дългосрочно лечение (по-дълго от 3 месеца): препоръчват се редовни лабораторни оценки на хематологичните показатели (хемоглобин), бъбречната функция (креатинин) и чернодробните ензими.
- Пациенти в старческа възраст над 65 години: препоръчва се проследяване на бъбречната и чернодробната функция. При пациенти в старческа възраст след операция се препоръчва повишено внимание.

Употребата на лорноксикам едновременно с НСПВС, в това число със селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, трябва да се избягва.

Нежеланите реакции могат да бъдат сведени до минимум, като се използва най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим да се постигне контрол на симптомите (вж. точка 4.2, както и стомашно-чревни и сърдечносъдови рискове по-долу).

Стомашно-чревна кървене, язва и перфорация: стомашно-чревна кървене, язва или перфорация, които могат да бъдат фатални, са съобщавани при всички НСПВС по всяко време на лечението, с или без предупредителни симптоми или предишна анамнеза за сериозни стомашно-чревни инциденти.

Рискът от стомашно-чревно кървене, язва или перфорация при повишаване на дозите на НСПВС е по-висок при пациентите с анамнеза за язва, особено, ако е била усложнена с кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3), както и при пациенти в старческа възраст. Тези пациенти трябва да започват лечението с възможно най-ниската доза. При тези пациенти, както и при пациентите, при които се налага съпътстващо лечение с ниски дози ацетилсалицилова киселина или други активни вещества, които има вероятност да повишат стомашно-чревния риск (вж. по-надолу и точка 4.5), трябва да се обмисли комбинирана терапия с протективни средства (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа). Препоръчва се клинично проследяване през определен интервал от време.

Пациентите с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено когато са в старческа възраст, трябва да съобщават всички необичайни коремни симптоми (по-специално стомашно-чревното кървене), особено в началните етапи на лечението.

Препоръчва се повишено внимание при пациентите, получаващи едновременно лекарствени продукти, които могат да повишат риска от язва или кървене, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратния захват на серотонина или тромбоцитни антиагреганти като ацетилсалициловата киселина (вж. точка 4.5).

Когато при пациентите, получаващи лорноксикам, се появи стомашно-чревно кървене или язва, лечението трябва да бъде спряно.

НСПВС трябва да бъдат прилагани с повишено внимание при пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцерозен колит, болест на Crohn), тъй като тяхното състояние може да се обостри (вж. точка 4.8).

При пациентите в старческа възраст има повишена честота на нежеланите реакции към НСПВС, по-специално стомашно-чревно кървене и перфорация, които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.3).

При пациентите с анамнеза за хипертония и/или сърдечна недостатъчност се изисква повишено внимание, тъй като има съобщения за задръжка на течности и оток при терапия с НСПВС.

Адекватно проследяване и консултация са необходими при пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за задръжка на течности и оток при терапия с НСПВС.

Данни от клинични изпитвания и епидемиологични проучвания предполагат, че използването на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително лечение) може да е свързано с леко повишен риск от артериални тромботични инциденти (напр. инфаркт на миокарда или инсулт). Няма достатъчно данни за изключване на такъв риск за лорноксикам.

Пациенти с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчно-съдова болест трябва да бъдат лекувани с лорноксикам само след внимателно обмисляне. По подобен начин трябва да бъдат разглеждани и пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдова болест (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) преди назначаване на дългосрочно лечение.

Едновременното лечение с НСПВС и хепарин във връзка с гръбначно-мозъчна или епидурална анестезия повишава риска от гръбначно-мозъчен/епидурален хематом (вж. точка 4.5).

Сериозни кожни реакции, някои от които фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, са съобщавани много рядко във връзка с употребата на НСПВС (вж. точка 4.8). Изглежда че при пациентите рискът от развитие на тези реакции е най-висок в началото на лечението, като в повечето случаи реакцията започва

през първия месец от лечението. Приемът на лорноксикам трябва да бъде преустановен при първите прояви на кожен обрив, мукозни лезии или други признаци на свръхчувствителност.

Лорноксикам намалява агрегацията на тромбоцитите и удължава времето на кървене, следователно трябва да се внимава, когато се прилага при пациенти с повишена склонност за кървене.

Едновременното лечение с НСПВС и такролимус може да повиши риска от нефротоксичност поради намален синтез на простаглицин в бъбреците. Поради това бъбречната функция трябва да бъде проследявана внимателно при пациенти, получаващи комбинирана терапия.

Както при повечето НСПВС, има съобщения за инцидентно повишаване на нивото на серумните трансаминизи, повишаване на серумния билирубин или други параметри на чернодробната функция, както и повишаване на серумния креатинин и кръвния уреен азот (BUN), както и за други отклонения при лабораторните изследвания. Ако някое от тези отклонения се окаже значимо или персистира, приложението на лорноксикам трябва да се спре и да се назначат необходимите изследвания.

Както всяко лекарство, за което е известно, че инхибира синтеза на циклооксигеназата/простаглицините, така и при използване на лорноксикам може да се наблюдава нарушение на фертилитета и неговото приложение при жени, правещи опити да забременеят, не се препоръчва. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с лорноксикам при жени, които срещат трудности да забременеят или които са подложени на изследвания за безплодие.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременно приложение на лорноксикам и

- циметидин: повишени плазмени концентрации на лорноксикам. (Не са установени взаимодействия между лорноксикам и ранитидин, или лорноксикам и антиацидни средства);
- антикоагуланти: НСПВС могат да усилят ефектите на антикоагулантите, като варфарин (вж. точка 4.4). Трябва да се започне внимателно проследяване на INR;
- фенпрокумон: намален ефект на лечението с фенпрокумон;
- хепарин: когато се дават едновременно с хепарин във връзка с гръбначно-мозъчна или епидурална анестезия, НСПВС повишават риска от гръбначно-мозъчен или епидурален хематом;
- АСЕ инхибитори: антихипертензивният ефект на АСЕ инхибитора може да намалее;
- диуретици: намален диуретичен и антихипертензивен ефект на бримкови и тиазидни диуретици;
- бета-адренергични блокери: намалена антихипертензивна ефикасност;
- дигоксин: намален бъбречен клирънс на дигоксина;
- кортикостероиди: повишен риск от стомашно-чревна язва или кървене (вж. точка 4.4);
- хинолонови антибиотици: повишен риск от гърчове;
- тромбоцитни антиагреганти: повишен риск от стомашно-чревна кървене (вж. точка 4.4);
- други НСПВС: повишен риск от стомашно-чревна кървене;
- метотрексат: повишена серумна концентрация на метотрексат. Може да доведе до повишена токсичност. Когато се налага да се използва едновременно лечение, трябва да се извършва внимателно проследяване;
- селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs): повишен риск от стомашно-чревна кървене (вж. точка 4.4);
- литий: НСПВС потискат бъбречния клирънс на литий, така че серумните концентрации на лития могат да се повишат над границите за токсичност. Поради това е необходимо проследяване на серумните нива на лития, особено по време на започване, адаптиране и спиране на лечението;
- циклоспорин: повишена серумна концентрация на циклоспорин. Нефротоксичността на циклоспорина може да се увеличи чрез ефектите, медираните от бъбречните

простагландини. По време на комбинираното лечение, бъбречната функция трябва да бъде проследявана;

- сулфанилурейни препарати: повишен риск от хипогликемия.
- известни индуктори и инхибитори на CYP2C9 изоензимите: лорноксикам (както и другите НСПВС, зависещи от цитохром P450 2C9 (CYP2C9 изоензима)) взаимодействат с известните индуктори и инхибитори на CYP2C9 изоензимите (вж. точка 5.2 Биотрансформация);
- такролимус: повишава риска от нефротоксичност, поради намален синтез на простагландин в бъбреците. По време на комбинираното лечение, бъбречната функция трябва да бъде проследявана.

Храната може да намали резорбцията с около 20% и да повиши T_{max} .

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Лорноксикам е противопоказан през третия триместър на бременността и не трябва да се използва по време на първия и втория триместър на бременността и по време на раждането, тъй като няма клинични данни за експозиция по време на бременност.

Няма достатъчно данни за употребата на лорноксикам при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Инхибирането на простагландиновия синтез може да окаже неблагоприятно влияние върху бременността и/или ембрионалното/феталното развитие. Данните от епидемиологичните проучвания показват повишен риск от спонтанен аборт и сърдечни малформации след употребата на инхибитор на простагландиновия синтез в началото на бременността. Смята се, че рискът нараства с повишаването на дозата и продължителността на лечението. При животни е доказано, че прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез води до увеличени пре- и постимплантационна загуба и ембрио-фетален леталитет. По време на първия и втория триместър на бременността не трябва да бъдат давани инхибитори на простагландиновия синтез, освен ако не са абсолютно необходими.

Инхибиторите на простагландиновия синтез, прилагани по време на третия триместър на бременността, могат да изложат фетуса на от кардиопулмонарна токсичност (преждевременно затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония) и бъбречна дисфункция, която може да доведе до бъбречна недостатъчност и оттук до намалено количество на амниотичната течност. В края на бременността инхибиторите на простагландиновия синтез могат да доведат до удължаване на времето на кървене при майката и фетуса, и до потискане на маточните контракции, което може да отложи или да удължи раждането. Поради това употребата на лорноксикам е противопоказана по време на третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Кърмене

Няма данни за отделянето на лорноксикам в кърмата. Лорноксикам се отделя в млякото на кърмещите плъхове в относително високи концентрации. Поради това лорноксикам не трябва да се използва при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, при които се показва замаяване и/или сънливост при лечение с лорноксикам, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани реакции на НСПВС са стомашно-чревни по характер. Могат да се появят пептични язви, перфорация или стомашно-чревно кървене, понякога фатално, особено при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4). След приложението на НСПВС има съобщения за гадене, повръщане, диария, метеоризъм, запек, диспепсия, абдоминална болка, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, обостряне на колит и болест на Crohn (вж. точка 4.4). По-рядко е наблюдаван гастрит.

Може да се очаква, че приблизително 20% от пациентите, лекувани с лорноксикам, ще получат нежелани реакции. Най-честите нежелани ефекти на лорноксикам включват гадене, диспепсия, нарушено храносмилане, коремна болка, повръщане и диария. Според наличните проучвания, тези симптоми са се появили общо при по-малко от 10% от пациентите.

Има съобщения за възникване на отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност във връзка с лечение с НСПВС.

Данни от клинични изпитвания и епидемиологични проучвания предполагат, че използването на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително лечение) може да е свързано с повишен риск от артериални тромботични инциденти (напр. инфаркт на миокарда или инсулт)(вж. точка 4.4).

По-надолу са изброени нежеланите реакции, които са се появили общо при повече от 0,05% от 6 417 пациенти, лекувани в клинична фаза II, III и IV на клиничните изпитвания.

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Инфекции и инфестации

Редки: фарингит.

Нарушения на кръвота и лимфната система

Редки: анемия, тромбоцитопения, левкопения, удължено време на кръвене
Много редки: екхимоза.

Нарушения на имунната система

Редки: свръхчувствителност.

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия, промени в телното.

Психични нарушения

Нечести: безсъние, депресия.

Редки: объркване, нервност, ажитация.

Нарушения на нервната система

Чести: леко и преходно главоболие, замаяване.

Редки: сънливост, парестезия, дисгеузия, тремор, мигрена.

Нарушения на очите

Нечести: конюнктивит

Редки: зрителни нарушения.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: виене на свят, шум в ушите.

Сърдечни нарушения

Нечести: палпитации, тахикардия, оток, сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения

Нечести: зачервяване, оток.

Редки: хипертония, топли вълни, кръвоизлив, хематом.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: ринит.

Редки: диспнея, кашлица, бронхоспазм.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, коремна болка, диспепсия, диария, повръщане.

Нечести: запек, метеоризъм, оригване, сухота в устата, гастрит, стомашна язва, болка в горната част на корема, дуоденална язва, разязвяване на устата.

Редки: мелена, хематемеза, стоматит, езофагит, гастроэзофагеален рефлукс, дисфагия, афтозен стоматит, глосит, перфорирала пептична язва.

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: повишени стойности на показателите на чернодробната функция, СГПТ (АЛАТ) или СГОТ (АСАТ).

Редки: абнормна чернодробна функция.

Много редки: хепатоцелуларно увреждане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив, сърбеж, хиперхидроза, еритематозен обрив, уртикария, алопеция.

Редки: дерматит, пурпура.

Много редки: оток и булозни реакции, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: артралгия.

Редки: болка в костите, мускулни спазми, миалгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: никтурия, микционни нарушения, повишаване нивата на кръвния уреен азот и креатинина.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: неразположение, оток на лицето.

Редки: астения.

4.9 Предозиране

Засега няма опит с предозиране, който да позволи определяне на последствията от предозирането или да предложи специфично лечение. Но след предозиране с лорноксикам може да се очаква да бъдат наблюдавани следните симптоми: гадене, повръщане, церебрални симптоми (замайване, нарушения на зрението). Тежките симптоми са атаксия, напредваща до кома и крампи, чернодробни и бъбречни увреждания, и може би нарушения на коагулацията.

В случай на реално предозиране или съмнение за такова, лечението с лекарственото средство трябва да бъде спряно. Поради краткия си полуживот, лорноксикам се отделя бързо.

Лорноксикам не се диализира. До днес не е известен специфичен антидот. Трябва да се имат предвид обичайните спешни мерки, включително стомашна промивка. Според правилата, само прилагането на активен въглен веднага след приема на лорноксикам може да доведе до намалена резорбция на препаратата. Стомашно-чревните нарушения, например, могат да бъдат лекувани с простагландинов аналог или ранитидин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовъзпалителни и антиревматични лекарства, нестероиди, оксиками

АТС код: M01 AC05

Лорноксикам е нестероидно противовъзпалително лекарство с аналгетични свойства, което принадлежи към класа на оксикамите. Начинът на действие на лорноксикама се свързва главно

с инхибирането на простагландиновия синтез (инхибиране на ензима циклооксигеназа), което води до десенситизация на периферните ноцицептори и последващо инхибиране на възпалението. Предполага се и централен ефект върху ноцицепцията, който изглежда е независим от противовъзпалителните ефекти.

Лорноксикам не повлиява показателите на жизнените функции (напр., телесна температура, честота на дишане, сърдечна честота, кръвно налягане, ЕКГ, спирометрия).

Аналгетичните свойства на лорноксикам са доказани успешно в няколко клинични изпитвания по време на разработването на лекарството.

Поради локалното стомашно-чревно дразнене и системния улцерогенен ефект, свързан с инхибирането на простагландиновия (PG)-синтез, стомашно-чревните последици са чести нежелани ефекти след лечение с лорноксикам, както и при другите НСПВС.

В клинични проучвания при пациенти с болка след хирургично отстраняване на ретиниран трети молар, Lognoxіcam Rapid филмирани таблетки е показал по-бързо начало на действие, в сравнение с лорноксикам филмирани таблетки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Лорноксикам се резорбира бързо и почти напълно от стомашно-чревния тракт. Максимална плазмена концентрация се достигат след около 30 минути. C_{max} на Xefo Rapid филмирани таблетки е по-висока от C_{max} на Xefo филмирани таблетки и е равна на C_{max} на парентералната форма лорноксикам. Абсолютната бионаличност на Xefo Rapid филмирани таблетки е 90 -100% и е еквивалентна на Xefo филмирани таблетки. Не се наблюдава ефект на първо преминаване през черния дроб. Средният елиминационен полуживот е 3-4 часа.

Няма данни за едновременното приемане на Xefo Rapid филмирани таблетки с храна, но въз основа на данните за Xefo филмирани таблетки, може да се очаква намаляване на C_{max} , повишаване на T_{max} и намаляване на резорбцията (AUC) на лорноксикам.

Разпределение

Лорноксикам се открива в плазмата в непроменен вид и като неговия хидроксилиран метаболит. Свързването на лорноксикам с плазмените протеини е 99 % и не зависи от концентрацията.

Биотрансформация

Лорноксикам се метаболизира екстензивно в черния дроб, предимно до неактивния 5-хидроксилорноксикам, посредством хидроксилиране. В тази биотрансформация на лорноксикам взема участие CYP2C9. Поради генетичния полиморфизъм, има бавни и бързи метаболитатори на този ензим, което би могло да доведе до подчертано повишени плазмени нива на лорноксикам при бавните метаболитатори. Хидроксилираният метаболит не показва фармакологична активност. Лорноксикам се метаболизира напълно, като приблизително 2/3 се отделят чрез черния дроб и 1/3 чрез бъбреците като неактивно вещество.

Когато е изследван при животински модели, лорноксикам не е индуцирал чернодробните ензими. Данните от клиничните изпитвания не дават доказателства за кумулиране на лорноксикам при многократно приложение, когато се спазват препоръчаните дози. Това се потвърждава от данните за проследяване на лекарството при едногодишните проучвания.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на основното съединение е 3 до 4 часа. След перорално приложение около 50% се отделя с фекалиите и 42% през бъбреците, главно като 5-хидроксилорноксикам. Елиминационният полуживот на 5-хидроксилорноксикам е около 9 часа след парентерална доза веднъж или два пъти дневно.

При пациенти в старческа възраст над 65 години, клирънсът е намален с 30-40 %. Освен намаления клирънс, при по-възрастните пациенти няма значима промяна в кинетичния профил на лорноксикам.

При пациентите с бъбречна или чернодробна недостатъчност няма значима промяна в кинетичния профил на лорноксикам, освен кумулирането при пациенти с хронично чернодробно заболяване след 7-ия ден от лечението при дневни дози от 12 и 16 mg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане, лорноксикам е причинил бъбречна токсичност и стомашно-чревна разязвяване при няколко биологични вида.

При животни е доказано, че прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез води до увеличени пре- и постимплантационна загуба и ембрио-фетален леталитет. В допълнение, има съобщения за повишена честота на различните малформации, включително сърдечносъдови, при животни, на които е даван инхибитор на простагландиновия синтез по време на периода на органогенезата.

При плъхове лорноксикам уврежда фертилитета (ефекти върху овулацията и имплантацията) и повлиява бременността и раждането. При зайци и плъхове лорноксикам причинява преждевременно затваряне на *ductus arteriosus*, поради инхибиране на циклооксигеназата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

Микрокристална целулоза
Натриев хидрогенкарбонат
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Ниско субституирана хидроксипропилцелулоза
Хидроксипропилцелулоза
Калциев стеарат

Филмова обвивка:

Титанов диоксид (E171)
Талк
Пропилен гликол
Хипромелоза

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Алуминий/алуминиев блистер.
Размер на опаковката: 6, 10, 20, 30, 50, 100, 250 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне
Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес }
<{тел.:}>
<{факс:}>
<{e-mail}>

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хефо и свързани с него имена (вж. Приложение I), 8 mg, прах и разтворител за инжекционен разтвор

[Вж. [Приложение I](#) – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 8 mg лорноксикам. Когато се разтвори според препоръките се получават 4 mg лорноксикам на ml.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прах: жълто, твърдо вещество

Разтворител: бистър разтвор

Приготвеният разтвор има осмоларитет около 328 mosmol/kg и рН около 8,7

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Краткосрочно облекчаване на остра лека до умерена болка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

При всички пациенти подходящата схема на приложение трябва да се определя въз основа на индивидуалния отговор на лечението.

Болка

Препоръчвана доза: 8 mg интравенозно или интрамускулно. Дневната доза не трябва да надвишава 16 mg. При някои пациенти може да има нужда през първите 24 часа да се приложат допълнително 8 mg.

Пътят на приложение е интравенозна (i.v.) или интрамускулна (i.m.) инжекция. Когато се прилага като i.v. инжекция, времето за инжектиране трябва да бъде поне 15 секунди, а като i.m. инжекция, поне 5 секунди.

След приготвянето на разтвора, иглата трябва да се смени. При i.m. инжекция използвайте достатъчно дълга игла за дълбока интрамускулна инжекция.

За допълнителни указания относно работата с продукта преди приложението му, вж. точка 6.1.

Лекарственият продукт е само за еднократна употреба

Допълнителна информация при специални популации

Деца и юноши

Лорноксикам не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст, поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Старческа възраст

Не се изискват специални промени в дозата при пациенти в старческа възраст над 65 години, освен ако не е увредена бъбречната или чернодробна функция. Лорноксикам трябва да се прилага с повишено внимание, тъй като гастроинтестиналните нежелани реакции се понасят по-тежко от тази възрастова група (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

При пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане трябва да се има предвид намаляване на дозата (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

При пациентите с умерено чернодробно увреждане трябва да се има предвид намаляване на дозата (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции могат да бъдат сведени до минимум чрез прилагане на най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим за контрол на симптоматиката (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лорноксикам или някое от помощните вещества;
- Тромбоцитопения;
- Свръхчувствителност (симптоми като астма, ринит, ангиоедем или уртикария) към други НСПВС, в това число ацетилсалицилова киселина;
- Тежка сърдечна недостатъчност;
- Стомашно-чревни кървене, мозъчносъдов кръвоизлив или нарушения на кръвосъсирването;
- Анамнеза за стомашно-чревни кървене или перфорация, свързани с предшестващо лечение с НСПВС;
- Активна или анамнеза за рецидивираща пептична язва/кръвоизлив (два или повече отделни епизода на доказана язва или кървене);
- Тежко чернодробно увреждане;
- Тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин > 700 $\mu\text{mol/l}$);
- Третия триместър на бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При следните нарушения, лорноксикам трябва да се прилага само след внимателна оценка на съотношението риск-полза:

- Бъбречно увреждане: лорноксикам трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко (серумен креатинин 150-300 $\mu\text{mol/l}$) до умерено (серумен креатинин 300-700 $\mu\text{mol/l}$) бъбречно увреждане, поради зависимостта на бъбречния кръвоток от бъбречните простагландини. Ако по време на лечението бъбречната функция се влоши, лечението с лорноксикам трябва да бъде преустановено;
- Бъбречните функции трябва да бъдат проследявани при пациенти, подлагани на големи хирургични интервенции, при такива със сърдечна недостатъчност, получаващи лечение с диуретици, получаващи съпътстващо лечение с лекарства, за които се предполага или се знае, че могат да причинят бъбречно увреждане;
- Пациенти с нарушения в кръвосъсирването: препоръчва се внимателно клинично проследяване и лабораторна оценка (напр. АРТТ);
- Чернодробно увреждане (напр., чернодробна цироза): при пациенти с чернодробно увреждане трябва да се има предвид клинично проследяване и лабораторна оценка през определен интервал от време, тъй като след лечение с дневни дози от 12-16 mg може да настъпи кумулиране на лорноксикам (повишаване на AUC). Като изключим това, в сравнение със здрави индивиди изглежда, че чернодробното увреждане не повлиява фармакокинетичните параметри на лорноксикам;
- Дългосрочно лечение (по-дълго от 3 месеца): препоръчват се редовни лабораторни оценки на хематологичните показатели (хемоглобин), бъбречната функция (креатинин) и чернодробните ензими;
- Пациенти в старческа възраст над 65 години: препоръчва се проследяване на бъбречната и

чернодробната функция. При пациенти в старческа възраст след операция се препоръчва повишено внимание.

Употребата на лорноксикам едновременно с НСПВС, в това число със селективни инхибитори на циклооксигеназа-2, трябва да се избягва.

Нежеланите реакции могат да бъдат сведени до минимум като се използва най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим да се постигне контрол на симптомите (вж. точка 4.2, както и стомашно-чревни и сърдечносъдови рискове по-долу).

Стомашно-чревно кървене, язва и перфорация: стомашно-чревно кървене, язва или перфорация, които могат да бъдат фатални, са съобщавани при всички НСПВС по всяко време на лечението, с или без предупредителни симптоми или предишна анамнеза за сериозни стомашно-чревни инциденти.

Рискът от стомашно-чревно кървене, язва или перфорация при повишаване на дозите на НСПВС е по-висок при пациентите с анамнеза за язва, особено, ако е била усложнена с кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3), както и при пациенти в старческа възраст. Тези пациенти трябва да започват лечението с възможно най-ниската доза. При тези пациенти, както и при пациентите, при които се налага съпътстващо лечение с ниски дози ацетилсалицилова киселина или други активни вещества, които има вероятност да повишат стомашно-чревния риск (вж. по-надолу и точка 4.5), трябва да се обмисли комбинирана терапия с протективни средства (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа). Препоръчва се клинично проследяване през определен интервал от време.

Пациентите с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено когато са в старческа възраст, трябва да съобщават всички необичайни коремни симптоми (по-специално стомашно-чревното кървене), особено в началните етапи на лечението.

Препоръчва се повишено внимание при пациентите, получаващи едновременно лекарствени продукти, които могат да повишат риска от язва или кървене, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратния захват на серотонина или тромбоцитни антиагреганти като ацетилсалициловата киселина (вж. точка 4.5).

Когато при пациентите, получаващи лорноксикам, се появи стомашно-чревно кървене или язва, лечението трябва да бъде спряно.

НСПВС трябва да бъдат прилагани с повишено внимание при пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцерозен колит, болест на Crohn), тъй като тяхното състояние може да се обостри (вж. точка 4.8).

При пациентите в старческа възраст има повишена честота на нежеланите реакции към НСПВС, по-специално стомашно-чревно кървене и перфорация, които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.3).

При пациентите с анамнеза за хипертония и/или сърдечна недостатъчност се изисква повишено внимание, тъй като има съобщения за задръжка на течности и оток при терапия с НСПВС.

Адекватно проследяване и консултация са необходими при пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за задръжка на течности и оток при терапия с НСПВС.

Данни от клинични изпитвания и епидемиологични проучвания предполагат, че използването на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително лечение) може да е свързано с леко повишен риск от артериални тромботични инциденти (напр. инфаркт на миокарда или инсулт). Няма достатъчно данни за изключване такъв риск за лорноксикам.

Пациенти с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчносъдова болест трябва да бъдат лекувани с лорноксикам само след внимателно обмисляне. По подобен начин трябва да бъдат разглеждани и пациенти с рискови фактори за сърдечносъдова болест (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене) преди назначаване на дългосрочно лечение.

Едновременното лечение с НСПВС и хепарин във връзка с гръбначно-мозъчна или епидурална анестезия повишава риска от гръбначно-мозъчен/епидурален хематом (вж. точка 4.5).

Сериозни кожни реакции, някои от които фатални, включително ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, са съобщавани много рядко във връзка с употребата на НСПВС (вж. точка 4.8). Изглежда че при пациентите рискът от развитие на тези реакции е най-висок в началото на лечението, като в повечето случаи реакцията започва през първия месец от лечението. Прилагането на лорноксикам трябва да бъде преустановено при първите прояви на кожен обрив, мукозни лезии или други признаци на свръхчувствителност.

Лорноксикам намалява агрегацията на тромбоцитите и удължава времето на кървене, следователно трябва да се внимава, когато се прилага при пациенти с повишена склонност за кървене.

Едновременното лечение с НСПВС и такролимус може да повиши риска от нефротоксичност поради намален синтез на простаглицин в бъбреците. Поради това бъбречната функция трябва да бъде проследявана внимателно при пациентите, получаващи комбинирана терапия.

Както при повечето НСПВС, има съобщения за инцидентно повишаване на нивото на серумните трансаминази, повишаване на серумния билирубин или други параметри на чернодробната функция, както и повишаване на серумния креатинин и кръвния- уреен азот (BUN), както и за други отклонения при лабораторните изследвания. Ако някое от тези отклонения се окаже значимо или персистира, приложението на лорноксикам трябва да се спре и да се назначат необходимите изследвания.

Както всяко лекарство, за което е известно, че инхибира синтеза на циклооксигеназата/простаглицините, така и при използване на лорноксикам може да се наблюдава нарушение на фертилитета и неговото приложение при жени, правещи опити да забременеят, не се препоръчва. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с лорноксикам при жени, които срещат трудности да забременеят или които са подложени на изследвания за безплодие.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременно приложение на лорноксикам и

- циметидин: повишени плазмени концентрации на лорноксикам. (Не са установени взаимодействия между лорноксикам и ранитидин, или лорноксикам и антиацидни средства);
- антикоагуланти: НСПВС могат да усилят ефектите на антикоагулантите, като варфарин (вж. точка 4.4). Трябва да се започне внимателно проследяване на INR;
- фенпрокумон: намален ефект на лечението с фенпрокумон;
- хепарин: когато се дават едновременно с хепарин във връзка с гръбначно-мозъчна или епидурална анестезия, НСПВС повишават риска от гръбначно-мозъчен или епидурален хематом;
- ACE инхибитори: антихипертензивният ефект на ACE инхибитора може да намалее;
- диуретици: намален диуретичен и антихипертензивен ефект на бримкови и тиазидни диуретици;
- бета-адренергични блокери: намалена антихипертензивна ефикасност;
- дигоксин: намален бъбречен клирънс на дигоксина;
- кортикостероиди: повишен риск от стомашно-чревна язва или кървене (вж. точка 4.4);

- хинолонови антибиотици: повишен риск от гърчове;
- тромбоцитни антиагреганти: повишен риск от стомашно-чревно кървене (вж. точка 4.4);
- други НСПВС: повишен риск от стомашно-чревно кървене;
- метотрексат: повишена серумна концентрация на метотрексат. Може да доведе до повишена токсичност. Когато се налага да се използва едновременно лечение, трябва да се извършва внимателно проследяване;
- селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs): повишен риск от стомашно-чревно кървене (вж. точка 4.4);
- литий: НСПВС потискат бъбречния клирънс на литий, така че серумните концентрации на лития могат да се повишат над границите за токсичност. Поради това е необходимо проследяване на серумните нива на лития, особено по време на започване, адаптиране и спиране на лечението;
- циклоспорин: повишена серумна концентрация на циклоспорин. Нефротоксичността на циклоспорина може да се увеличи чрез ефектите, медираните от бъбречните простагландини. По време на комбинираното лечение, бъбречната функция трябва да бъде проследявана;
- сулфанилурейни препарати: повишен риск от хипогликемия;
- известни индуктори и инхибитори на CYP2C9 изоензимите: лорноксикам (както и другите НСПВС, зависещи от цитохром P450 2C9 (CYP2C9 изоензима)) взаимодействат с известните индуктори и инхибитори на CYP2C9 изоензимите (вж. точка 5.2 Биотрансформация);
- такролимус: повишава риска от нефротоксичност, поради намален синтез на простаглицлин в бъбреците. По време на комбинираното лечение, бъбречната функция трябва да бъде проследявана.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Лорноксикам е противопоказан през третия триместър на бременността и не трябва да се използва по време на първия и втория триместър на бременността и по време на раждането, тъй като няма клинични данни за експозиция по време на бременност.

Няма достатъчно данни за употребата на лорноксикам при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Инхибирането на простагландиновия синтез може да окаже неблагоприятно влияние върху бременността и/или ембрионалното/феталното развитие. Данните от епидемиологичните проучвания показват повишен риск от спонтанен аборт и сърдечни малформации след употребата на инхибитор на простагландиновия синтез в началото на бременността. Смята се, че рискът нараства с повишаването на дозата и продължителността на лечението. При животни е доказано, че прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез води до увеличени пре- и постимплантационна загуба и ембрио-фетален леталитет. По време на първия и втория триместър на бременността не трябва да бъдат давани инхибитори на простагландиновия синтез, освен ако не са абсолютно необходими.

Инхибиторите на простагландиновия синтез, прилагани по време на третия триместър на бременността, могат да изложат фетуса на кардиопулмонарна токсичност (преждевременно затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония) и бъбречна дисфункция, която може да доведе до бъбречна недостатъчност и оттук до намалено количество на амниотичната течност. В края на бременността инхибиторите на простагландиновия синтез могат да доведат до удължаване на времето на кървене при майката и фетуса, и до потискане на маточните контракции, което може да отложи или да удължи раждането. Поради това употребата на лорноксикам е противопоказана по време на третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Кърмене

Няма данни за отделянето на лорноксикам в кърмата. Лорноксикам се отделя в млякото на кърмещите плъхове в относително високи концентрации. Поради това лорноксикам не трябва да се използва при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, при които се появява замайване и/или сънливост при лечение с лорноксикам, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани реакции на НСПВС са стомашно-чревни по природа. Могат да се появят пептични язви, перфорация или стомашно-чревно кървене, понякога фатално, особено при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4). След приложението на НСПВС има съобщения за гадене, повръщане, диария, метеоризъм, запек, диспепсия, абдоминална болка, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, обостряне на колит и болест на Crohn (вж. точка 4.4). По-рядко е наблюдаван гастрит.

Може да се очаква, че приблизително 20% от пациентите, лекувани с лорноксикам, ще получат нежелани реакции. Най-честите нежелани ефекти на лорноксикам включват гадене, диспепсия, нарушено храносмилане, коремна болка, повръщане и диария. Според наличните проучвания, тези симптоми са се появили общо при по-малко от 10% от пациентите.

Има съобщения за възникване на отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност във връзка с лечение с НСПВС.

Данни от клинични изпитвания и епидемиологични проучвания предполагат, че използването на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително лечение) може да е свързано с повишен риск от артериални тромботични инциденти (напр. инфаркт на миокарда или инсулт)(вж. точка 4.4).

По-надолу са изброени нежеланите реакции, които са се появили общо при повече от 0,05% от 6 417 пациенти, лекувани в клинична фаза II, III и IV на клиничните изпитвания.

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Инфекции и инфестации

Редки: фарингит.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: анемия, тромбоцитопения, левкопения, удължено време на кървене
Много редки: екхимоза.

Нарушения на имунната система

Редки: свръхчувствителност.

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия, промени в теллото.

Психични нарушения

Нечести: безсъние, депресия.
Редки: объркване, нервност, агитация.

Нарушения на нервната система

Чести: леко и преходно главоболие, замайване.
Редки: сънливост, парестезия, дисгеузия, тремор, мигрена.

Нарушения на очите

Нечести: конюнктивит
Редки: зрителни нарушения.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: виене на свят, шум в ушите.

Сърдечни нарушения

Нечести: палпитации, тахикардия, оток, сърдечна недостатъчност.

Съдови нарушения

Нечести: зачервяване, оток.

Редки: хипертония, топли вълни, кръвоизлив, хематом.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: ринит.

Редки: диспнея, кашлица, бронхоспазм.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, коремна болка, диспепсия, диария, повръщане.

Нечести: запек, метеоризъм, оригване, сухота в устата, гастрит, стомашна язва, болка в горната част на корема, дуоденална язва, разязвяване на устата.

Редки: мелена, хематемеза, стоматит, езофагит, гастроэзофагеален рефлукс, дисфагия, афтозен стоматит, глосит, перфорирала пептична язва.

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: повишени стойности на показателите на чернодробната функция, СГПТ (АЛАТ) или СГОТ (АСАТ).

Редки: абнормна чернодробна функция.

Много редки: хепатоцелуларно увреждане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив, сърбеж, хиперхидроза, еритематозен обрив, уртикария, алоpecia.

Редки: дерматит, пурпура.

Много редки: оток и булзни реакции, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: артралгия.

Редки: болка в костите, мускулни спазми, миалгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: никтурия, микционни нарушения, повишаване нивата на кръвния уреен азот и креатинина.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: неразположение, оток на лицето.

Редки: астения.

4.9 Предозиране

Засега няма опит с предозиране, който да позволи определяне на последствията от предозирането или да предложи специфично лечение. Но след предозиране с лорноксикам може да се очаква да бъдат наблюдавани следните симптоми: гадене, повръщане, церебрални симптоми (замайване, нарушения на зрението). Тежките симптоми са атаксия, напредваща до кома и крампи, чернодробни и бъбречни увреждания, и може би нарушения на коагулацията.

В случай на реално предозиране или съмнение за такова, лечението трябва да бъде спряно. Поради краткия си полуживот, лорноксикам се отделя бързо. Лорноксикам не се диализира. До днес не е известен специфичен антидот. Стомашно-чревните нарушения, например, могат да бъдат лекувани с простагландинов аналог или ранитидин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовъзпалителни и антиревматични лекарства, нестероиди, оксиками

АТС код: M01 AC05

Лорноксикам е нестероидно противовъзпалително лекарство с аналгетични свойства, което принадлежи към класа на оксикамите. Начинът на действие на лорноксикама се свързва главно с инхибирането на простагландиновия синтез (инхибиране на ензима циклооксигеназа), което води до десенситизация на периферните ноцицептори и последващо инхибиране на възпалението. Предполага се и централен ефект върху ноцицепцията, който изглежда е независим от противовъзпалителните ефекти.

Лорноксикам не повлиява показателите на жизнените функции (напр., телесна температура, честота на дишане, сърдечна честота, кръвно налягане, ЕКГ, спиromетрия).

Аналгетичните свойства на лорноксикам са доказани успешно в няколко клинични изпитвания по време на разработването на лекарството.

Поради локалното стомашно-чревно дразнене и системния улцерогенен ефект, свързан с инхибирането на простагландиновия (PG)-синтез, стомашно-чревните последици са чести нежелани ефекти след лечение с лорноксикам, както и при другите НСПВС.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Лорноксикам 8 mg прах за инжекционен разтвор е предназначен както за интравенозно (i.v.), така и за интрамускулно (i.m.) приложение. След i.m. инжектиране, максимална плазмена концентрация се достига за около 0,4 часа. Абсолютната бионаличност (изчислена по AUC) след i.m. приложение е 97 %.

Разпределение

Лорноксикам се открива в плазмата в непроменен вид и като неговия хидроксилиран метаболит. Свързването на лорноксикам с плазмените протеини е 99 % и не зависи от концентрацията.

Биотрансформация

Лорноксикам се метаболизира екстензивно в черния дроб, предимно до неактивния 5-хидроксилорноксикам, посредством хидроксилиране. В тази биотрансформация на лорноксикам взема участие CYP2C9. Поради генетичния полиморфизъм, има бавни и бързи метаболитатори на този ензим, което би могло да доведе до подчертано повишени плазмени нива на лорноксикам при бавните метаболитатори. Хидроксилираният метаболит не показва фармакологична активност. Лорноксикам се метаболизира напълно, като приблизително 2/3 се отделят чрез черния дроб и 1/3 чрез бъбреците като неактивно вещество.

Когато е изследван при животински модели, лорноксикам не е индуцирал чернодробните ензими. Данните от клиничните изпитвания не дават доказателства за кумулиране на лорноксикам при многократно приложение, когато се спазват препоръчаните дози. Това се потвърждава от данните за проследяване на лекарството при едногодишните проучвания.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на основното съединение е 3 до 4 часа. След перорално приложение около 50 % се отделя с фекалиите и 42 % през бъбреците, главно като 5-хидроксилорноксикам. Елиминационният полуживот на 5-хидроксилорноксикам е около 9 часа след парентерална доза веднъж или два пъти дневно.

При пациенти в старческа възраст над 65 години, клирънсът е намален с 30-40 %. Освен намаления клирънс, при по-възрастните пациенти няма значима промяна в кинетичния профил на лорноксикам.

При пациентите с бъбречна или чернодробна недостатъчност няма значима промяна в кинетичния профил на лорноксикам, освен кумулирането при пациенти с хронично чернодробно заболяване след 7-ия ден от лечението при дневни дози от 12 и 16 mg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане, лорноксикам е причинил бъбречна токсичност и стомашно-чревна разязвяване при няколко биологични вида.

При животни е доказано, че прилагането на инхибитори на простагландиновия синтез води до увеличени пре- и постимплантационна загуба и ембрио-фетален леталитет. В допълнение, има съобщения за повишена честота на различните малформации, включително сърдечносъдови, при животни, на които е даван инхибитор на простагландиновия синтез по време на периода на органогенезата.

При плъхове лорноксикам уврежда фертилитета (ефекти върху овулацията и имплантацията) и повлиява бременността и раждането. При зайци и плъхове лорноксикам причинява преждевременно затваряне на *ductus arteriosus*, поради инхибиране на циклооксигеназата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

Манитол

Трометамол

Динатриев едетат

Разтворител:

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

Приготвен разтвор: химичната и физичната стабилност преди употреба е доказана за 24 часа при 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван незабавно. Ако не се използва незабавно, времето на съхранение при употреба и условията преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не бива да надвишават 24 часа при 2 до 8°C, освен ако приготвянето/разреждането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Съхранявайте флакона в картонената кутия.

За условията за съхранение на разтворения лекарствен продукт, вж. точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

1 комплект съдържа:

Прах за инжекционен разтвор, 8 mg: флакон (4R/8R) от тъмно стъкло (клас I) с гумена запушалка, запечатан с алуминиева отчупваща се обкатка.

Вода за инжекционен разтвор, 2 ml: ампула от прозрачно стъкло.

Размери на опаковката: 1, 5, 6, 10 комплекта.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекционният разтвор се приготвя непосредствено преди употреба, като съдържанието на един флакон се разтваря с вода за инжекции от приложената ампула. Външният вид на продукта след приготвяне е жълта, бистра течност.

Ако лекарственият продукт има видими признаци на влошаване на качеството, той трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Лорноксикам е показал съвместимост с 0,9% NaCl, 5% декстроза (глюкоза) и разтвор на Рингер.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес }

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail}>

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хефо и свързани с него имена (вж. Приложение I), 4 mg, филмирани таблетки
[Вж. [Приложение I](#) – да се попълни съгласно националните изисквания]

Lornoxicam

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Една филмирана таблетка съдържа 4 mg лорноксикам

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат
За други помощни вещества, вижте листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °С.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. [Приложение I](#) – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес }
<{тел.:}>
<{факс:}>
<{e-mail}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОПАКОВКАТА ЗА ТАБЛЕТКИ И ЕТИКЕТ ЗА ОПАКОВКАТА ЗА ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хефо и свързани с него имена (вж. Приложение I), 4 mg, филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Lornoxicam

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Една филмирана таблетка съдържа 4 mg лорноксикам

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат
За други помощни вещества, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

250 филмирани таблетки
500 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес }

<{тел.:}>

<{факс:}>

<{e-mail}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хефо и свързани с него имена (вж. Приложение I), 4 mg, филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Lornoxicam

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име}

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xeфо и свързани с него имена (вж. Приложение I), 8 mg, филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Lornoxicam

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Една филмирана таблетка съдържа 8 mg лорноксикам

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат
За други помощни вещества, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес }

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ОПАКОВКАТА ЗА ТАБЛЕТКИ И ЕТИКЕТ ЗА ОПАКОВКАТА ЗА ТАБЛЕТИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хефо и свързани с него имена (вж. Приложение I), 8 mg, филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Lornoxicam

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Една филмирана таблетка съдържа 8 mg лорноксикам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Лактоза монохидрат
За други помощни вещества, вижте листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

250 филмирани таблетки
500 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес }

<{тел.:}>

<{факс:}>

<{e-mail}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хефо и свързани с него имена (вж. Приложение I), 8 mg, филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Lornoxicam

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име}

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА.

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XeFo Rapid и свързани с него имена (вж. Приложение I), 8 mg, филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Lornoxicam

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Една филмирана таблетка съдържа 8 mg лорноксикам.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

За помощните вещества, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

6 филмирани таблетки
10 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
50 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
250 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

[Вж. [Приложение I](#) – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес }

<{тел.:}>

<{факс:}>

<{e-mail}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XeFo Rapid и свързани с него имена (вж. Приложение I), 8 mg, филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Lornoxicam

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. [Приложение I](#) – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име}

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хефо и свързани с него имена (вж. Приложение I), 8 mg, прах и разтворител за инжекционен разтвор
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Lornoxicam

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Един флакон съдържа 8 mg лорноксикам.

Приготвен разтвор: Един ml съдържа 4 mg лорноксикам

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Прах:

Манитол, Трометамол, Динатриев едетат

Разтворител:

Вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 комплект съдържа:

Един флакон с прах за инжекционен разтвор

Една ампула с разтворител за инжекционен разтвор

Размер на опаковката: 1, 5, 6, 10 комплекта.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно или интравенозно приложение

Разтворете лорноксикам 8 mg прах за инжекционен разтвор с приложения 2 ml разтворител за инжекционен разтвор преди i.v. или i.m. инжектиране. Разтвореният продукт е жълта, бистра течност.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C. Съхранявайте флакона в картонената кутия.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес }
<{тел.:}>
<{факс.:}>
<{e-mail}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

СТЪКЛЕН ФЛАКОНА ЗА ЛОРНОКСИКАМ ПРАХ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Хефо и свързани с него имена (вж. Приложение I), 8 mg, прах за инжекционен разтвор
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Lornoxicam

i.v.

i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прахът трябва да се разтвори с приложения разтворител.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

8 mg

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

АМПУЛА С РАЗТВОРИТЕЛ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за инжекционен разтвор
Вода за инжекции

i.v.
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Хефо и свързани с него имена (вж. Приложение I), 4 mg, филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Lornoxicam (Лорноксикам)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Хефо и за какво се използва
2. Преди да приемете Хефо
3. Как да приемате Хефо
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Хефо
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ХЕФО И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Хефо е нестероидно противовъзпалително и антиревматично средство (НСПВС) от клас оксиками. Предназначен е за краткосрочно облекчаване на остра лека до умерена болка и симптоматично облекчаване на болката и възпалението при ревматоиден артрит и остеоартрит.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ ХЕФО

Не приемайте Хефо

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към лорноксикам или някоя от другите съставки на Хефо 4 mg филмирани таблетки;
- ако страдате от тромбоцитопения;
- ако сте свръхчувствителни към други НСПВС, включително ацетилсалицилова киселина;
- ако страдате от тежка сърдечна недостатъчност;
- ако страдате от стомашно-чревно кървене, мозъчно-съдов кръвоизлив или други нарушения на кръвосъсирването;
- ако имате анамнеза за стомашно-чревно кървене или перфорация, свързани с предшестващо лечение с НСПВС;
- ако страдате от активна или имате анамнеза за рецидивираща пептична язва;
- ако страдате от тежко чернодробно увреждане;
- ако страдате от тежко бъбречно увреждане;
- ако сте бременна в последните три месеца на бременността.

Обърнете специално внимание при употребата на Хефо

- ако сте с увредена бъбречна функция;
- ако имате анамнеза за хипертония и/или сърдечна недостатъчност, като задръжка на течности и оток;
- ако страдате от улцерозен колит или болест на Крон;
- ако имате анамнеза за склонност към кървене.

Ако страдате от нарушения на кръвосъсирването, увредена чернодробна функция, като чернодробна цироза, ако сте в старческа възраст или ще бъдете лекувани с Хефо повече от 3 месеца, Вашият лекар може да проследява състоянието Ви посредством чести лабораторни изследвания.

Ако Ви предстои лечение с хепарин или такролимус едновременно с Хефо, моля уведомете Вашия лекар за лекарството, което приемате в момента.

Хефо не трябва да се използва едновременно с други НСПВС, като ацетилсалицилова киселина, ибупрофен и инхибитори на ензима циклооксигеназа-2. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако получите някакви необичайни симптоми от страна на корема, като кървене, кожни реакции като кожен обрив, лезии на лигавицата или други признаци на свръхчувствителност, трябва да спрете да приемате Хефо и да се свържете незабавно с Вашия лекар.

Използването на лекарства като Хефо може да е свързано с леко повишен риск от сърдечен удар (“миокарден инфаркт”) или инсулт. Рискът е по-голям при приемане на високи дози и продължително лечение. Не превишавайте препоръчаната доза или продължителност на лечението.

Ако имате проблеми със сърцето, прекарвали сте инсулт или смятате, че може да сте изложени на риск от тези състояния (например, ако имате високо кръвно налягане, диабет или висок холестерол, или сте пушач), трябва да обсъдите лечението си с Вашия лекар или фармацевт.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Хефо може да повлияе другите лекарства.

Особено внимание трябва да се обърне, ако приемате някое от следните вещества:

- Циметидин;
- Антикоагуланти като хепарин, фенпрокумон;
- Кортикостероиди;
- Метотрексат;
- Литий;
- Имуносупресивни средства като циклоспорин, такролимус;
- Сърдечни лекарства като дигоксин, АСЕ-инхибитори, бета-адренергични блокери;
- Диуретици;
- Хинолонови антибиотици;
- Тромбоцитни антиагреганти;
- НСПВС като ибупрофен, ацетилсалицилова киселина;
- Инхибитори на обратния захват на серотонина;
- Сулфанилурейни препарати;
- Индуктори и инхибитори на CYP2C9-изоензимите.

Прием на Хефо с храни и напитки

Хефо филмирани таблетки са предназначени за перорално приложение и трябва да се приемат преди хранене с достатъчно количество течност.

Едновременният прием с храна може да намали резорбцията на лекарствения продукт.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Хефо не би трябвало да се приема през първите шест месеца от бременността и от кърмещи жени. Не трябва да приемате Хефо през последните три месеца от бременността.

При използване на Хефо може да се наблюдава нарушение на фертилитета, като неговото приложение при жени, правещи опити да забременеят, не се препоръчва. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Хефо при жени, които срещат трудности да забременеят или които са подложени на изследвания за безплодие.

Шофиране и работа с машини

Хефо няма или има пренебрежимо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Важна информация за някои от съставките на Хефо

Хефо 4 mg таблетки съдържа лактоза монохидрат.

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете лекарствения продукт.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ХЕФО

Винаги приемайте Хефо точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни: обичайната доза е 8-16 mg, разделена на 2 или 3 приема. Препоръчваната максимална доза е 16 mg дневно.

Хефо таблетки трябва да бъдат поглъщани с достатъчно течност. Таблетките трябва да бъдат приемани преди хранене.

Поради липсата на данни, Хефо не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Ако сте приели повече от необходимата доза Хефо

Ако сте приели повече от предписаната доза Хефо, моля свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

В случай на предозиране могат да се очакват следните симптоми: гадене, повръщане, церебрални симптоми (замайване, нарушения на зрението).

Ако сте пропуснали да приемете Хефо

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Хефо може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Използването на лекарства като Хефо може да е свързано с леко повишен риск от сърдечен удар (“миокарден инфаркт”) или инсулт.

Най-честите нежелани реакции на Хефо включват гадене, диспепсия, нарушено храносмилане, коремна болка, повръщане и диария.

Чести (по-малко от 1 на 10, но повече от 1 на 100 лекувани пациенти)

Леко и преходно главоболие, замайване, гадене, коремна болка, диспепсия, диария, повръщане.

Нечести (по-малко от 1 на 100, но повече от 1 на 1 000 лекувани пациенти)

Анорексия, безсъние, депресия, конюнктивит, виене на свят, шум в ушите, сърцебиене, тахикардия, зачервяване, запек, газове, оригване, сухота в устата, гастрит, стомашна язва, болка в горната част на корема, дуоденална язва, разязвяване на устата, повишаване на стойностите на показателите за чернодробната функция, СГПТ (АЛАТ) или СГОТ (АСАТ), обрив, сърбеж, хиперхидроза, еритематозен обрив, уртикария, алоpecia, артралгия, ревматоиден артрит, остеоартрит, неразположение, оток на лицето, промени в телото, оток, ринит.

Редки (по-малко от 1 на 1 000, но повече от 1 на 10 000 лекувани пациенти)

Фарингит, анемия, тромбоцитопения, левкопения, свръхчувствителност, объркване, нервност, възбудимост, сънливост, парестезия, промяна на вкуса, тремор, мигрена, нарушения на зрението, хипертония, топли вълни, кръвоизлив, хематом, диспнея, кашлица, мелена, хематемеза, стоматит, езофагит, гастроэзофагеален рефлукс, дисфагия, афтозен стоматит, глосит, нарушена чернодробна функция, дерматит, болка в костите, мускулни спазми, миалгия, никтурия, микционни нарушения, астения, удължено време на кървене, пурпура, бронхоспазъм, повишаване нивата на кръвния уреен азот и креатинина, перфорирала пептична язва.

Много редки (по-малко от 1 на 10 000 лекувани пациенти)

Хепатоцелуларно увреждане, екхимоза, оток и булозни реакции, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична некролиза на епидермиса.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА Хефо

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Блистер: Да не се съхранява над 30 °С.

Опаковка за таблетки: Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

Не използвайте Хефо след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат да опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Хефо

- Активното вещество е лорноксикам.
- Една филмирана таблетка съдържа 4 mg лорноксикам

Другите съставки са:

Ядро: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, повидон, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат

Филмова обвивка: макрогол, титанов диоксид (E171), талк, хипромелоза

Как изглежда Хефо и какво съдържа опаковката

Хефо 4 mg филмирана таблетка е бяла до жълтеникава продълговата филмирана таблетка с отпечатано "L04".

Хефо се разпространява в опаковки с размери от 10, 20, 30, 50, 100, 250 и 500 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес }

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail}>

Дата на последно одобрение на листовката {ММ/ГГГГ}.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Хефо и свързани с него имена (вж. Приложение I), 8 mg, филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Lornoxicam (Лорноксикам)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Хефо и за какво се използва
2. Преди да приемете Хефо
3. Как да приемате Хефо
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Хефо
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ХЕФО И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Хефо е нестероидно противовъзпалително и антиревматично средство (НСПВС) от клас оксиками. Предназначен е за краткосрочно облекчаване на остра лека до умерена болка и симптоми на ревматоиден артрит и остеоартрит, като болка и възпаление на ставите.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ ХЕФО

Не приемайте Хефо

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към лорноксикам или някоя от другите съставки на Хефо 8 mg филмирани таблетки;
- ако страдате от тромбоцитопения;
- ако сте свръхчувствителни към други НСПВС, включително ацетилсалицилова киселина;
- ако страдате от тежка сърдечна недостатъчност;
- ако страдате от стомашно-чревно кървене, мозъчно-съдов кръвоизлив или други нарушения на кръвосъсирването;
- ако имате анамнеза за стомашно-чревно кървене или перфорация, свързани с предшестващо лечение с НСПВС;
- ако страдате от активна или имате анамнеза за рецидивираща пептична язва;
- ако страдате от тежко чернодробно увреждане;
- ако страдате от тежко бъбречно увреждане;
- ако сте бременна в последните три месеца на бременността.

Обърнете специално внимание при употребата на Хефо

- ако сте с увредена бъбречна функция;
- ако имате анамнеза за хипертония и/или сърдечна недостатъчност, като задръжка на течности и оток;
- ако страдате от улцерозен колит или болест на Крон;
- ако имате анамнеза за склонност към кървене.

Ако страдате от нарушения на кръвосъсирването, увредена чернодробна функция, ако сте в старческа възраст или ще бъдете лекувани с Хефо повече от 3 месеца, Вашият лекар може да проследява състоянието Ви посредством чести лабораторни изследвания.

Ако Ви предстои лечение с хепарин или такролимус едновременно с Хефо, моля уведомете Вашия лекар за лекарството, което приемате в момента.

Хефо не трябва да се използва едновременно с други НСПВС, като ацетилсалицилова киселина, ибупрофен и инхибитори на ензима циклооксигеназа-2. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако получите някакви необичайни симптоми от страна на корема, като кървене, кожни реакции като кожен обрив, лезии на лигавицата или други признаци на свръхчувствителност, трябва да спрете да приемате Хефо и да се свържете незабавно с Вашия лекар.

Използването на лекарства като Хефо може да е свързано с леко повишен риск от сърдечен удар (“миокарден инфаркт”) или инсулт. Рискът е по-голям при приемане на високи дози и продължително лечение. Не превишавайте препоръчаната доза или продължителност на лечението.

Ако имате проблеми със сърцето, прекарвали сте инсулт или смятате, че може да сте изложени на риск от тези състояния (например, ако имате високо кръвно налягане, диабет или висок холестерол, или сте пушач), трябва да обсъдите лечението си с Вашия лекар или фармацевт.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Хефо може да повлияе другите лекарства.

Особено внимание трябва да се обърне, ако приемате някое от следните вещества:

- Циметидин;
- Антикоагуланти като хепарин, фенпрокумон;
- Кортикостероиди;
- Метотрексат;
- Литий;
- Имуносупресивни средства като циклоспорин, такролимус;
- Сърдечни лекарства като дигоксин, АСЕ-инхибитори, бета-адренергични блокери;
- Диуретици;
- Хинолонови антибиотици;
- Тромбоцитни антиагреганти;
- НСПВС като ибупрофен, ацетилсалицилова киселина;
- Инхибитори на обратния захват на серотонина;
- Сулфанилурейни препарати;
- Индуктори и инхибитори на CYP2C9-изоензимите.

Прием на Хефо с храни и напитки

Хефо филмирани таблетки са предназначени за перорално приложение и трябва да се приемат преди хранене с достатъчно количество течност.

Едновременният прием с храна може да намали резорбцията на лекарствения продукт.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Хефо не би трябвало да се приема през първите шест месеца от бременността и от кърмещи жени. Не трябва да приемате Хефо през последните три месеца от бременността.

При използване на Хефо може да се наблюдава нарушение на фертилитета, като неговото приложение при жени, правещи опити да забременеят, не се препоръчва. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Хефо при жени, които срещат трудности да забременеят или които са подложени на изследвания за безплодие.

Шофиране и работа с машини

Хефо няма или има пренебрежимо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Важна информация за някои от съставките на Хефо

Хефо 8 mg таблетки съдържа лактоза монохидрат.

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете лекарствения продукт.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ХЕФО

Винаги приемайте Хефо точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни: обичайната доза е 8-16 mg, разделена на 2 или 3 приема. Препоръчваната максимална доза е 16 mg дневно.

Хефо таблетки трябва да бъдат поглъщани с достатъчно течност. Таблетките трябва да бъдат приемани преди хранене.

Поради липсата на данни, Хефо не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Ако сте приели повече от необходимата доза Хефо

Ако сте приели повече от предписаната доза Хефо, моля свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

В случай на предозиране могат да се очакват следните симптоми: гадене, повръщане, церебрални симптоми (замайване, нарушения на зрението).

Ако сте пропуснали да приемете Хефо

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Хефо може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Използването на лекарства като Хефо може да е свързано с леко повишен риск от сърдечен удар (“миокарден инфаркт”) или инсулт.

Най-честите нежелани реакции на Хефо включват гадене, диспепсия, нарушено храносмилане, коремна болка, повръщане и диария.

Чести (по-малко от 1 на 10, но повече от 1 на 100 лекувани пациенти)

Леко и преходно главоболие, замайване, гадене, коремна болка, диспепсия, диария, повръщане.

Нечести (по-малко от 1 на 100, но повече от 1 на 1 000 лекувани пациенти)

Анорексия, безсъние, депресия, конюнктивит, виене на свят, шум в ушите, сърцебиене, тахикардия, зачервяване, запек, газове, уригване, сухота в устата, гастрит, стомашна язва, болка в горната част на корема, дуоденална язва, разязвяване на устата, повишаване на стойностите на показателите за чернодробната функция, СГПТ (АЛАТ) или СГОТ (АСАТ), обрив, сърбеж, хиперхидроза, еритематозен обрив, уртикария, алоpecia, артралгия, ревматоиден артрит, остеоартрит, неразположение, оток на лицето, промени в телото, оток, ринит.

Редки (по-малко от 1 на 1 000, но повече от 1 на 10 000 лекувани пациенти)

Фарингит, анемия, тромбоцитопения, левкопения, свръхчувствителност, объркване, нервност, възбудимост, сънливост, парестезия, промяна на вкуса, тремор, мигрена, нарушения на зрението, хипертония, топли вълни, кръвоизлив, хематом, диспнея, кашлица, мелена, хематемеза, стоматит, езофагит, гастроэзофагеален рефлукс, дисфагия, афтозен стоматит, глосит, нарушена чернодробна функция, дерматит, болка в костите, мускулни спазми, миалгия, никтурия, микционни нарушения, астения, удължено време на кръвене, пурпура, бронхоспазъм, повишаване нивата на кръвния уреен азот и креатинина, перфорирала пептична язва.

Много редки (по-малко от 1 на 10 000 лекувани пациенти)

Хепатоцелуларно увреждане, екхимоза, оток и булозни реакции, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична некролиза на епидермиса.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА Хефо

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

Не използвайте Хефо след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат да опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Хефо

- Активното вещество е лорноксикам;
- Една филмирана таблетка съдържа 8 mg лорноксикам;
- Другите съставки са:
Ядро: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, повидон, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат
Филмова обвивка: макрогол, титаниев диоксид (E171), талк, хипромелоза

Как изглежда Хефо и какво съдържа опаковката

Хефо 8 mg филмирана таблетка е бяла до жълтеникава продълговата филмирана таблетка с отпечатано "L08".

Хефо се разпространява в опаковки с размери от 10, 20, 30, 50, 100, 250 и 500 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес }

<{тел.:}>

<{факс.:}>

<{e-mail}>

Дата на последно одобрение на листовката {ММ/ГГГГ}.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Xeфо Rapid и свързани с него имена (вж. Приложение I), 8 mg, филмирани таблетки
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Lornoxicam (Лорноксикам)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовката. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Xeфо Rapid и за какво се използва
2. Преди да приемете Xeфо Rapid
3. Как да приемате Xeфо Rapid
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Xeфо Rapid
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА XEFO RAPID И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Xeфо Rapid е нестероидно противовъзпалително и антиревматично средство (НСПВС) от клас оксиками. Предназначен е за краткосрочно облекчаване на лека до умерена болка

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ XEFO RAPID

Не приемайте Xeфо Rapid

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към Xeфо или някоя от другите съставки на Xeфо 8 mg филмирани таблетки;
- ако страдате от тромбоцитопения;
- ако сте свръхчувствителни към други НСПВС, включително ацетилсалицилова киселина;
- ако страдате от тежка сърдечна недостатъчност;
- ако страдате от стомашно-чревно кървене, мозъчно-съдов кръвоизлив или други нарушения на кръвосъсирването;
- ако имате анамнеза за стомашно-чревно кървене или перфорация, свързани с предшестващо лечение с НСПВС;
- ако страдате от активна или имате анамнеза за рецидивираща пептична язва;
- ако страдате от тежко чернодробно увреждане;
- ако страдате от тежко бъбречно увреждане;
- ако сте бременна в последните три месеца на бременността.

Обърнете специално внимание при употребата на Xeфо Rapid

- ако сте с увредена бъбречна функция;
- ако имате анамнеза за хипертония и/или сърдечна недостатъчност, като задръжка на течности и оток;
- ако страдате от улцерозен колит или болест на Крон;
- ако имате анамнеза за склонност към кървене.

Ако страдате от нарушения на кръвосъсирването, увредена чернодробна функция, като чернодробна цироза, ако сте в старческа възраст или ще бъдете лекувани с Xeфо Rapid повече от 3 месеца, Вашият лекар може да проследява състоянието Ви посредством чести лабораторни изследвания.

Ако Ви предстои лечение с хепарин или такролим едновременно с Xefo Rapid, моля уведомете Вашия лекар за лекарството, което приемате в момента.

Xefo Rapid не трябва да се използва едновременно с други НСПВС, като ацетилсалицилова киселина, ибупрофен и инхибитори на ензима циклооксигеназа-2. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако получите някакви необичайни симптоми от страна на корема, като кървене, кожни реакции като кожен обрив, лезии на лигавицата или други признаци на свръхчувствителност, трябва да спрете да приемате Xefo Rapid и да се свържете незабавно с Вашия лекар.

Използването на лекарства като Xefo може да е свързано с леко повишен риск от сърдечен удар (“миокарден инфаркт”) или инсулт. Рискът е по-голям при приемане на високи дози и продължително лечение. Не превишавайте препоръчаната доза или продължителност на лечението.

Ако имате проблеми със сърцето, прекарвали сте инсулт или смятате, че може да сте изложени на риск от тези състояния (например, ако имате високо кръвно налягане, диабет или висок холестерол, или сте пушач), трябва да обсъдите лечението си с Вашия лекар или фармацевт.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Xefo Rapid може да повлияе другите лекарства.

Особено внимание трябва да се обърне, ако приемате някое от следните вещества:

- Циметидин;
- Антикоагуланти като хепарин, фенпрокумон;
- Кортикостероиди;
- Метотрексат;
- Литий;
- Имуносупресивни средства като циклоспорин, такролимус;
- Сърдечни лекарства като дигоксин, АСЕ-инхибитори, бета-адренергични блокери;
- Диуретици;
- Хинолонови антибиотици;
- Тромбоцитни антиагреганти;
- НСПВС като ибупрофен, ацетилсалицилова киселина;
- Инхибитори на обратния захват на серотонина;
- Сулфанилурейни препарати;
- Индуктори и инхибитори на CYP2C9-изоензимите;

Прием на Xefo Rapid с храни и напитки

Xefo Rapid филмирани таблетки са предназначени за перорално приложение и трябва да се приемат преди хранене с достатъчно количество течност.

Едновременният прием с храна може да намали резорбцията на лекарствения продукт.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. Xefo Rapid не би трябвало да се приема през първите шест месеца от бременността и от кърмещи жени. Не трябва да приемате Xefo през последните три месеца от бременността.

При използване на Xefo може да се наблюдава нарушение на фертилитета, като неговото приложение при жени, правещи опити да забременеят, не се препоръчва. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Xefo при жени, които срещат трудности да забременеят или които са подложени на изследвания за безплодие.

Шофиране и работа с машини

Xeфо Rapid няма или има пренебрежимо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ XEFO RAPID

Винаги приемайте Xeфо Rapid точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни: обичайната доза е 8-16 mg, разделена на дози от 8 mg два пъти дневно. През първия ден на лечението може да бъде дадена първоначална доза от 16 mg, последвана от 8 mg 12 часа по-късно. След първия ден на лечението, препоръчваната максимална дневна доза е 16 mg.

Xeфо Rapid таблетки трябва да бъдат поглъщани с достатъчно течност. Таблетките трябва да бъдат приемани преди хранене.

Поради липсата на данни, Xeфо Rapid не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Ако сте приели повече от необходимата доза Xeфо Rapid

Ако сте приели повече от предписаната доза Xeфо Rapid, моля свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

В случай на предозиране могат да се очакват следните симптоми: гадене, повръщане, церебрални симптоми (замайване, нарушения на зрението).

Ако сте пропуснали да приемете Xeфо Rapid

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Xeфо Rapid може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Използването на лекарства като Xeфо може да е свързано с леко повишен риск от сърдечен удар (“миокарден инфаркт”) или инсулт.

Най-честите нежелани реакции на Xeфо включват гадене, диспепсия, нарушено храносмилане, коремна болка, повръщане и диария.

Чести (по-малко от 1 на 10, но повече от 1 на 100 лекувани пациенти)

Леко и преходно главоболие, замайване, гадене, коремна болка, диспепсия, диария, повръщане.

Нечести (по-малко от 1 на 100, но повече от 1 на 1 000 лекувани пациенти)

Анорексия, безсъние, депресия, конюнктивит, виене на свят, шум в ушите, сърцебиене, тахикардия, зачервяване, запек, газове, оригване, сухота в устата, гастрит, стомашна язва, болка в горната част на корема, дуоденална язва, разязвяване на устата, повишаване на стойностите на показателите за чернодробната функция, СГПТ (АЛАТ) или СГОТ (АСАТ), обрив, сърбеж, хиперхидроза, еритематозен обрив, уртикария, алоpecia, артралгия, ревматоиден артрит, остеоартрит, неразположение, оток на лицето, промени в телото, оток, ринит.

Редки (по-малко от 1 на 1 000, но повече от 1 на 10 000 лекувани пациенти)

Фарингит, анемия, тромбоцитопения, левкопения, свръхчувствителност, объркване, нервност, възбудимост, сънливост, парестезия, промяна на вкуса, тремор, мигрена, нарушения на зрението, хипертония, топли вълни, кръвоизлив, хематом, диспнея, кашлица, мелена, хематемеза, стоматит, езофагит, гастроэзофагеален рефлукс, дисфагия, афтозен стоматит,

глосит, нарушена чернодробна функция, дерматит, болка в костите, мускулни спазми, миалгия, никтурия, микционни нарушения, астения, удължено време на кървене, пурпура, бронхоспазъм, повишаване нивата на кръвния уреен азот и креатинина, перфорирала пептична язва.

Много редки (по-малко от 1 на 10 000 лекувани пациенти)

Хепатоцелуларно увреждане, екхимоза, оток и булозни реакции, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична некролиза на епидермиса.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА Хефо РАРИД

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се съхранява над 30°C.

Не използвайте Хефо Рарид след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат да опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Хефо Рарид

- Активното вещество е лорноксикам;
- Една филмирана таблетка съдържа 8 mg лорноксикам;
- Другите съставки са:
Ядро: микрокристална целулоза, натриев хидрогенкарбонат, калциев хидрогенфосфат, безводен, ниско субституирана хидроксипропилцелулоза, хидроксипропилцелулоза, калциев стеарат.
Филмова обвивка: титанов диоксид (E171), талк, пропилен гликол, хипромелоза.

Как изглежда Хефо Рарид и какво съдържа опаковката

Хефо Рарид 8 mg филмирана таблетка е бяла до жълтеникава, кръгла, двойно изпъкнала, филмирана таблетка.

Хефо Рарид се разпространява в опаковки с размери от 6, 10, 20, 30, 50, 100 и 250 филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Дата на последно одобрение на листовката {ММ/ГГГГ}.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Хефо и свързани с него имена (вж. Приложение I), 8 mg, прах и разтворител за инжекционен разтвор

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Lornoxicam (Лорноксикам)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го претостъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Хефо и за какво се използва
2. Преди да приемете Хефо
3. Как да приемате Хефо
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Хефо
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ХЕФО И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Хефо е нестероидно противовъзпалително и антиревматично средство (НСПВС) от клас оксиками. Предназначено е за облекчаване на остра лека до умерена болка, когато приемането на пероралната форма е неподходящо.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕТЕ ХЕФО

Не приемайте Хефо

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към Хефо или към някоя от останалите съставки на Хефо прах и разтворител за инжекционен разтвор;
- ако страдате от тромбоцитопения;
- ако сте свръхчувствителни към други НСПВС, включително ацетилсалицилова киселина;
- ако страдате от тежка сърдечна недостатъчност;
- ако страдате от стомашно-чревно кървене, мозъчно-съдов кръвоизлив или други нарушения на кръвосъсирването;
- ако имате анамнеза за стомашно-чревно кървене или перфорация, свързани с предшестващо лечение с НСПВС;
- ако страдате от активна или имате анамнеза за рецидивираща пептична язва;
- ако страдате от тежко чернодробно увреждане;
- ако страдате от тежко бъбречно увреждане;
- ако сте бременна в последните три месеца на бременността.

Обърнете специално внимание при употребата на Хефо

- ако сте с увредена бъбречна функция;
- ако имате анамнеза за хипертония и/или сърдечна недостатъчност, като задръжка на течности и оток;
- ако страдате от улцерозен колит или болест на Крон;
- ако имате анамнеза за склонност към кървене.

Ако страдате от нарушения на кръвосъсирването, увредена чернодробна функция, като чернодробна цироза, ако сте в старческа възраст или ще бъдете лекувани с Хефо повече от 3

месеца, Вашият лекар може да проследява състоянието Ви посредством чести лабораторни изследвания.

Ако Ви предстои лечение с хепарин или такролимус едновременно с Хефо, моля уведомете Вашия лекар за лекарството, което приемате в момента.

Хефо не трябва да се използва едновременно с други НСПВС, като ацетилсалицилова киселина, ибупрофен и инхибитори на циклооксигеназа-2. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако получите някакви необичайни симптоми от страна на корема, като кървене, кожни реакции като кожен обрив, лезии на лигавицата или други признаци на свръхчувствителност, трябва да спрете да приемате Хефо и да се свържете незабавно с Вашия лекар.

Използването на лекарства като Хефо може да е свързано с леко повишен риск от сърдечен удар (“миокарден инфаркт”) или инсулт. Рискът е по-голям при приемане на високи дози и продължително лечение. Не превишавайте препоръчаната доза или продължителност на лечението.

Ако имате проблеми със сърцето, прекарвали сте инсулт или смятате, че може да сте изложени на риск от тези състояния (например, ако имате високо кръвно налягане, диабет или висок холестерол, или сте пушач), трябва да обсъдите лечението си с Вашия лекар или фармацевт.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Хефо може да повлияе другите лекарства.

Особено внимание трябва да се обърне, ако приемате някое от следните вещества:

- Циметидин;
- Антикоагуланти като хепарин, фенпрокумон;
- Кортикостероиди;
- Метотрексат;
- Литий;
- Имуносупресивни средства като циклоспорин, такролимус;
- Сърдечни лекарства като дигоксин, АСЕ-инхибитори, бета-адренергични блокери;
- Диуретици;
- Хинолонови антибиотици;
- Тромбоцитни антиагреганти;
- НСПВС като ибупрофен, ацетилсалицилова киселина;
- Инхибитори на обратния захват на серотонина;
- Сулфанилурейни препарати;
- Индуктори и инхибитори на CYP2C9-изоензимите;

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Хефо не би трябвало да се приема през първите шест месеца от бременността и от кърмещи жени. Не трябва да приемате Хефо през последните три месеца от бременността.

При използване на Хефо може да се наблюдава нарушение на фертилитета, като неговото приложение при жени, правещи опити да забременеят, не се препоръчва. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Хефо при жени, които срещат трудности да забременеят или които са подложени на изследвания за безплодие.

Шофиране и работа с машини

Хефо няма или има пренебрежимо влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ Хефо

Винаги приемайте Хефо точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни: препоръчаната доза е 8 mg i.v. или i.m. Максималната дневна доза не трябва да превишава 16 mg. През първия ден от лечението някои пациенти могат да имат нужда от 8 mg допълнително.

Преди употреба Хефо 8 mg прах за инжекционен разтвор трябва да се разтвори с приложения 2 ml разтворител за инжекционен разтвор.

Хефо 4 mg/ml инжекционен разтвор е предназначен за интрамускулно (i.m.) или интравенозно (i.v.) инжектиране. Инжектирането трябва да става бавно за не по-малко от 15 секунди като i.v. инжекция и за не по-малко от 5 секунди като i.m. инжекция.

Освен ако не е доказана съвместимост, Хефо 4 mg/ml инжекционен разтвор винаги трябва да се прилага отделно.

Ако сте приели повече от необходимата доза Хефо

Ако сте приели повече от предписаната доза Хефо, моля свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

В случай на предозиране могат да се очакват следните симптоми: гадене, повръщане, церебрални симптоми (замайване, нарушения на зрението).

Ако сте пропуснали да приемете Хефо

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Хефо може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Използването на лекарства като Хефо може да е свързано с леко повишен риск от сърдечен удар (“миокарден инфаркт”) или инсулт.

Най-честите нежелани реакции на Хефо включват гадене, диспепсия, нарушено храносмилане, коремна болка, повръщане и диария.

Чести (по-малко от 1 на 10, но повече от 1 на 100 лекувани пациенти)

Леко и преходно главоболие, замайване, гадене, коремна болка, диспепсия, диария, повръщане.

Нечести (по-малко от 1 на 100, но повече от 1 на 1 000 лекувани пациенти)

Анорексия, безсъние, депресия, конюнктивит, виене на свят, шум в ушите, сърцебиене, тахикардия, зачервяване, запек, газове, оригване, сухота в устата, гастрит, стомашна язва, болка в горната част на корема, дуоденална язва, разязвяване на устата, повишаване на стойностите на показателите за чернодробната функция, СГПТ (АЛАТ) или СГОТ (АСАТ), обрив, сърбеж, хиперхидроза, еритематозен обрив, уртикария, алоpecia, артралгия, ревматоиден артрит, остеоартрит, неразположение, оток на лицето, промени в телото, оток, ринит.

Редки (по-малко от 1 на 1 000, но повече от 1 на 10 000 лекувани пациенти)

Фарингит, анемия, тромбоцитопения, левкопения, свръхчувствителност, объркване, нервност, възбудимост, сънливост, парестезия, промяна на вкуса, тремор, мигрена, нарушения на зрението, хипертония, топли вълни, кръвоизлив, хематом, диспнея, кашлица, мелена, хематемеза, стоматит, езофагит, гастроэзофагеален рефлукс, дисфагия, афтозен стоматит,

глосит, нарушена чернодробна функция, дерматит, болка в костите, мускулни спазми, миалгия, никтурия, микционни нарушения, астения, удължено време на кръвене, пурпура, бронхоспазъм, повишаване нивата на кръвния уреен азот и креатинина, перфорирала пептична язва.

Много редки (по-малко от 1 на 10 000 лекувани пациенти)

Хепатоцелуларно увреждане, екхимоза, оток и булозни реакции, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична некролиза на епидермиса.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА Хефо

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се съхранява над 25°C.

Съхранявайте флакона в картонената кутия

Срок на годност след разтварянето: 24 часа при 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Ако лекарственият продукт има видими признаци на влошаване на качеството, той трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Химичната и физична стабилност на приготвения разтвор е доказана за период от 24 часа при 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$). От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван незабавно. Ако разтворът не се използва незабавно, времето на съхранение след приготвяне и условията преди употреба са отговорност на потребителя и не бива да надвишават 24 часа при 2-8°C в контролирани и валидирани асептични условия.

Не използвайте Хефо след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат да опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Хефо 4 mg/ml инжекционен разтвор

Флаконът:

- Активното вещество е лорноксикам;
- Един флакон с прах съдържа 8 mg лорноксикам;
- Приготвен разтвор: 1 ml съдържа 4 mg лорноксикам;
- Другите съставки са манитол, трометамол, динатриев едетат.

Ампулата:

- Разтворителят съдържа вода за инжекции.

Как изглежда Хефо и какво съдържа опаковката

Прахът е жълто, твърдо вещество, а разтворителят е бистра течност.

След приготвянето, разтворът за инжекции е жълта, бистра течност.

Хефо се разпространява като комплект, съдържащ 1 флакон прах за инжекционен разтвор и 1 ампула разтворител за инжекционен разтвор.

Опаковките са с размери от 1, 5, 6 и 10 комплекта. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес }

<{тел.:}>

<{факс:}>

<{e-mail}>

Дата на последно одобрение на листовката {ММ/ТТТТ}.

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

--

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Xeфо 8 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор:

- Активното вещество е лорноксикам
Един флакон с прах съдържа 8 mg лорноксикам
Приготвен разтвор: 1 ml съдържа 4 mg лорноксикам
- Другите съставки са манитол, трометамол, динатриев едетат.

Разтворител:

Една ампула съдържа 2 ml вода за инжекции

Указания за употреба и работа

Xeфо 4 mg/ml инжекционен разтвор се приготвя непосредствено преди употреба, като прахът във флакона се разтваря с 2 ml разтворител от ампулата.

Външният вид на разтвора след приготвяне е жълта, бистра течност.

След приготвянето на разтвора сменете иглата.

При i.m. инжекция използвайте достатъчно дълга игла за дълбока интрамускулна инжекция.

Съвместимости

Xeфо 4 mg/ml инжекционен разтвор е съвместим с:
разтвор на Рингер

0,9% разтвор на натриев хлорид

5% разтвори на декстроза (глюкоза)