

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Xefo® Rapid, film tablete, 8 mg, 20 film tableta

Xefo® Rapid, film tablete, 8 mg, 10 film tableta

Ime leka, oblik, jačina i pakovanje

Proizvođač: **1. TAKEDA GMBH**

Adresa: **Lehnitzstraße 70 – 98, Oranienburg, Nemačka**

Proizvođač: **2. TAKEDA PHARMA A/S**

Adresa: **Langebjerg 1, Roskilde, Danska**

Podnosilac zahteva: **TAKEDA GMBH PREDSTAVNIŠTVO BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)**

Adresa: **Bulevar Zorana Đinđića 64a, Beograd**

1. IME LEKA

Xefo® Rapid, film tablete, 8 mg

INN: lornoksikam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži kao aktivnu supstancu lornoksikam 8 mg

Spisak pomoćnih supstanci videti u odeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Okrugle, bikonveksne film tablete, bele do žućkaste boje, prečnika 9,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kratkotrajno ublažavanje **akutnog** blagog do umereno jakog bola.

4.2. Doziranje i način primene

Za sve pacijente odgovarajući režim doziranja se zasniva na individualnom odgovoru na terapiju.

Akutan bol

Lornoksikam se uzima 8-16 mg u dozama od 8 mg. Prvog dana lečenja 12 sati posle početne doze od 16 mg može se primeniti doza od 8 mg. Posle prvog dana uzimanja maksimalna preporučena dnevna doza je 16 mg.

Xefo Rapid film tablete su za oralnu upotrebu i treba ih uzimati sa dovoljno tečnosti.

Dodatne informacije za posebne grupe pacijenata

Deca i adolescenti

Nema dovoljno podataka o efikasnosti i bezbednosti primene lornoksikama kod pacijenata mlađih od 18 godina te se ne preporučuje za upotrebu kod dece i adolescenata.

Stariji pacijenti

Kod pacijenata starijih od 65 godina nema zahteva za izmenom doziranja osim kada su prisutni poremećaji funkcije jetre ili bubrega. Kod ove grupe pacijenata lornoksikam treba oprezno davati zbog smanjene tolerancije gastrointestinalnih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.4).

Broj rešenja:515-01-00361-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 20 x (8mg)

Broj rešenja:515-01-00362-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 10 x (8mg)

Oslabljena funkcija bubrega

Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega preporučuje se smanjenje doze leka Xefo Rapid na jednu tabletu dnevno.

Oslabljena funkcija jetre

Kod pacijenata sa insuficijencijom jetre preporučuje se smanjenje doze leka Xefo Rapid na jednu tabletu dnevno.

Pojava neželjenih dejstava može da se smanji upotrebom najniže efikasne doze u najkraćem periodu potrebnom da se uspostavi kontrola simptoma (videti odeljak 4.4.)

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na lornoksikam ili bilo koju pomoćnu supstancu leka navedene u delu 6.1.
- Trombocitopenija
- Preosetljivost (simptomi nalik na astmu, rinitis, angioedem, urtikarija) na druge nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) uključujući acetilsalicilnu kiselinu
- Teška srčana insuficijencija
- Krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, cerebrovaskularno i druga krvarenja
- Podaci o gastrointestinalnom krvarenju ili perforaciji u vezi sa prethodnom terapijom nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL)
- Aktivan peptički ulkus ili anamnestički podatak o recidivu peptičkog ulkusa/kvarenju (dve ili više epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja)
- Teško oštećenje jetre
- Teško oštećenje bubrega (kreatinin u serumu > 700 mikromola /L)
- Treći trimester trudnoće (videti odeljak 4.6)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kod sledećih poremećaja lornoksikam treba da se daje samo posle pažljive procene koristi od terapije u odnosu na mogući rizik:

- Oslabljena bubrežna funkcija: zbog uticaja na bubrežne prostaglandine čija je uloga održavanje cirkulacije krvi u bubrežima, kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (kreatinin u serumu 150-300 mikromola /L) do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (kreatinin u serumu 300 – 700 mikromola /L) lornoksikam treba da se primenjuje sa oprezom. Terapiju sa lornoksikamom treba prekinuti ako se u toku primene leka funkcija bubrega pogorša.
- Bubrežna funkcija mora da se kontroliše kod pacijenata: koji se podvrgavaju hirurškoj intervenciji, sa insuficijencijom srca, koji su na terapiji diureticima i istovremenoj terapiji sa lekovima za koje se pretpostavlja ili se zna da mogu da izazovu oštećenja bubrega.
- Pacijenti sa poremećajem koagulacije krvi: preporučuje se kliničko i laboratorijsko praćenje (na primer APTT).
- Oštećenje jetre (na primer ciroza jetre): kod pacijenata sa oštećenjem jetre posle terapije sa dnevnom dozom od 12 do 16 mg može da dođe do akumulacije lornoksikama (povišen PIK – površina ispod krive) te treba preduzeti redovno kliničko i laboratorijsko praćenje. Osim toga oštećenje jetre izgleda da ne utiče na farmakokinetičke parametre lornoksikama u poređenju sa zdravim dobrovoljcima.

-
- Dugotrajna primena (duže od 3 meseca): preporučuje se redovna kontrola krvi (hemoglobin), bubrežne funkcije (kreatinin) i enzima jetre.
 - Pacijenti stariji od 65 godina: preporučuje se praćenje funkcije jetre i bubrega. Savetuje se oprez u postoperativnom periodu kod starijih pacijenata.

Treba izbegavati istovremenu primenu lornoksikama i NSAIL uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaza-2.

Pojava neželjenih dejstava se može smanjiti upotrebom niže efektivne doze u kraćem vremenskom periodu potrebnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.2 i niže: gastrointestinalni i kardiovaskularni rizici).

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija i perforacija: gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koji mogu biti fatalni, zabeleženi su u bilo kom trenutku u toku terapije sa svim NSAIL, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili anamnestičkih podataka o gastrointestinalnim događajima.

Kod pacijenata sa ulkusom u anamnezi, posebno ako je praćeno krvarenjem ili perforacijom (videti odeljak 4.3) kao i kod starijih pacijenata, rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije raste sa povećanjem doza NSAIL. Kod ovih pacijenata terapiju treba započeti sa najnižom mogućom dozom. Kod ovih kao i pacijenata kod kojih je potrebna istovremena primena niskih doza acetilsalicilne kiseline ili drugih aktivnih supstanci koje povećavaju rizik za gastrointestinalni trakti (videti niže i odeljak 4.5) treba razmotriti primenu kombinovane terapije sa protektivnim lekovima (na primer mizoprostol ili inhibitori protonske pumpe). Preporučuje se redovan klinički nadzor.

Kod pacijenata sa anamnestičkim podacima o toksičnim reakcijama od strane gastrointestinalnog trakta posebno kod starijih pacijenata, mora da se prijavi svaki neuobičajeni abdominalni simptom (posebno krvarenje iz gastrointestinalnog trakta), naročito u početnoj fazi terapije.

Pažnja mora da se posveti pacijentima koji istovremeno primaju lekove koji mogu da povećaju rizik za stvaranje ulkusa ili da dovedu do krvarenja kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina ili inhibitori agregacije trombocita kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 5.5).

Kada se kod pacijenata koji primaju lornoksokam pojavi krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, terapija mora da se prekine.

Kod pacijenata koji boluju od gastrointestinalnih bolesti (ulcerozni kolitis, Kronova bolest) NSAIL moraju oprezno da se primenjuju kako ne bi došlo do pogoršanja bolesti (videti odeljak 4.8).

Kod starijih pacijenata je povećana učestalost pojave neželjenih reakcija na NSAIL, posebno krvarenje iz gastrointestinalnog trakta i perforacija što može da bude fatalno (videti odeljak 4.3).

Neophodan je oprez kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili srčanom insuficijencijom, jer je u vezi sa primenom NSAIL prijavljena pojava retencije tečnosti i stvaranju edema.

Pacijente sa hipertenzijom i blagom do umerenom kongestivnom srčanom insuficijencijom treba na odgovarajući

način savetovati i pratiti zbog retencije tečnosti i pojave edema u toku terapije sa NSAIL.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da upotreba pojedinih NSAIL (posebno dugotrajna primena i u visokim dozama) može biti povezana sa malo povećanim rizikom od arterijske tromboze (infarkt miokarda ili moždani udar). Nema dovoljno podataka da se ovakav rizik isključi kod lornoksikama.

Pacijente sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, dokazanim ishemijskim oboljenjem srca, oboljenjem perifernih arterija i/ili sa cerebrovaskularnim oboljenjem bi trebalo pažljivo ispitati, pre nego što počnu da se leče lornoksikamom. Isto postupiti pre započinjanja dugotrajne terapije kod pacijenata sa faktorom rizika za kardiovaskularne bolesti (hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje).

Istovremena terapija sa NSAIL i heparinom u okviru spinalne ili epiduralne anestezije povećava rizik stvaranja spinalnog/epiduralnog hematoma (videti odeljak 4.5).

Vrlo retko su prijavljene ozbiljne kožne reakcije, neke od njih fatalne, uključujući eksfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson* sindrom i toksična epidermalna nekroliza, koje su bile u vezi sa upotrebom NSAIL (videti odeljak 4.8). Pacijenti su pod najvećim rizikom od pojave ovih reakcija u ranoj fazi lečenja, reakcije se u većini slučajeva javlja u toku prvog meseca lečenja. Već kod prve pojave kožnog osipa, mukoznih lezija ili bilo kog drugog znaka preosetljivosti mora da se prekine primena lornoksikama.

Oprez je neophodan kod pacijenata koji boluju, ili su болоvali od bronhijalne astme jer je pokazano da NSAIL mogu dovesti do bronhospazma.

Kod pacijenata koji boluju od sistemskog eritemskog lupusa i poremećaja vezivnog tkiva može postojati povećan rizik od aseptičnog meningitisa.

Lornoksikam smanjuje agregaciju trombocita i produžava vreme krvarenja te je potreban oprez kod pacijenata sa povećanom sklonošću ka krvarenju.

Istovremena primena NSAIL i takrolimusa može da poveća rizik za pojavu nefrotoksičnosti usled smanjene sinteze prostaciklina u bubrezima. Zbog toga se kod pacijenata koji primenjuju kombinovanu terapiju bubrežna funkcija mora redovno pratiti.

Većina NSAIL povremeno utiče na povećanje nivoa transaminaza u serumu, povećanje bilirubina ili drugih parametara funkcije jetre u serumu, kao i na porast kreatinina u serumu i uree u krvi, a javljaju se i druge promene u laboratorijskim nalazima. U slučaju da su promene značajne i da se održavaju, treba prekinuti dalju terapiju lornoksikamom i preduzeti odgovarajuća ispitivanja.

Upotreba lornoksikama kao i drugih lekova za koje se zna da inhibiraju sintezu ciklooksigenaze/prostaglandina može smanjiti plodnost i ne preporučuje se ženama koje žele da zatrudne. Kod žena koje ne mogu da zatrudne ili kod kojih se ispituje uzrok neplodnosti, treba razmotriti prekid primene lornoksikama.

Izuzetno varičela može doprineti komplikacijama infekcije kože i mekih tkiva.

Ne može se isključiti doprinos NSAIL pogoršanju ovih infekcija

Stoga se preporučuje izbegavanje upotrebe lornoksikama u slučaju varičele.

Broj rešenja:515-01-00361-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 20 x (8mg)

Broj rešenja:515-01-00362-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 10 x (8mg)

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kada se istovremeno primenjuju lornoksikam i

- Cimetidin: povišena koncentracija lornoksikama u plazmi (nije uočena interakcija između lornoksikama i ranitidina ili lornoksikama i antacida).
- Antikoagulansi: NSAIL mogu da pojačaju antikoagulantno dejstvo lekova kao što je varfarin (videti odeljak 4.4). Treba kontrolisati protrombinsko vreme.
- Fenpropukumon: smanjen efekat terapije fenpropukumonom.
- Heparin: NSAIL povećavaju rizik stvaranja spinalnog ili epiduralnog hematoma kada se kod spinalne ili epiduralne anestezije daju istovremeno sa heparinom.
- ACE inhibitori: antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora može da oslabi.
- Diuretici: smanjuje diuretični i antihipertenzivni efekat tijazidnih diuretika, diuretika Henleove petlje i diuretika koji štede kalijum.
- Beta-adrenergički blokatori: umanjuje antihipertenzivnu efikasnost.
- Blokatori receptora angiotenzin II konvertujućeg enzima: smanjeno antihipertenzivno dejstvo.
- Digoksin: smanjuje bubrežni klirens digoksina.
- Kortikosteroidi: povećavaju rizika od pojave gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (videti odeljak 4.4).
- Hinolonski antibiotici: povećan rizik za pojavu konvulzija.
- Antiagregacioni lekovi: povećavaju rizik pojave gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).
- Ostali NSAIL: povećavaju rizik pojave gastrointestinalnog krvarenja
- Metotreksat: povećana koncentracija metotreksata u serumu. Moguća posledica može da bude povećana toksičnost. Kod istovremene primene potrebno je pažljivo praćenje.
- Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI): povećavaju rizik od pojave gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).
- Litijum: NSAIL inhibiraju bubrežni klirens litijuma te može da dođe do povećanja koncentracije litijuma u serumu iznad limita toksičnosti. Zbog toga je potrebno praćenje koncentracije litijuma, posebno u početku terapije, pri podešavanju doze i kod prekida terapije.
- Ciklosporin: povećana koncentracija ciklosporina u serumu. Pod uticajem bubrežnog prostaglandina nefrotoksičnost ciklosporina može da se pojača. U kombinovanoj terapiji bubrežna funkcija mora da se kontroliše.
- Sulfonilureja (glibenklamid): povećan rizik od pojave hipoglikemije.
- Poznati induktori i inhibitori CYP2C9 izoenzima: lornoksikam (kao i ostali NSAIL zavisni od citohroma P450 2C9 (CYP2C9 izoenzim)) je u interakciji sa poznatim induktorima i inhibitorima CYP2C9 izoenzima (videti odeljak 5.2 Biotransformacija).
- Takrolimus: usled smanjene sinteze prostaciklina u bubrežima povećava se rizik pojave nefrotoksičnosti. Tokom istovremene primene mora da se kontrolisati bubrežna funkcija.
- Pemetreksed: NSAIL mogu smanjiti bubrežni klirens pemetrekseda dovodeći na taj način povećanja bubrežne i gastrointestinalne toksičnosti i mijelosupresije.
- Pokazalo se da je resorpcija odložena kada se Xefo film tablete primene sa hranom. Dakle Xefo film tablete ne treba uzimati sa hranom ukoliko je potreban brži početak dejstva.

Hrana može da smanji resorpciju za oko 20% i poveća Tmax.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Kako nema kliničkih podataka o izloženosti tokom trudnoće, lornoksikam je kontraindikovan u trećem trimestru trudnoće, a ne treba ga primenjivati ni u prvom i drugom trimestru trudnoće kao ni pri porođaju.

Ne postoje odgovarajući podaci o upotrebi lornoksikama kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno da utiče na trudnoću i/ili razvoj embriona/fetusa. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja i malformacija srca posle upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj fazi trudnoće. Smatra se da se rizik povećava sa povećanjem doze i dužinom trajanja terapije. Kod životinja davanje inhibitora sinteze prostaglandina se manifestovalo povećanim pre i post implantacionim gubitkom i embrio-fetalnim letalitetom. U toku prvog i drugog trimestra trudnoće inhibitore sinteze prostaglandina ne treba primenjivati, osim ako je to neophodno

Primena inhibitora sinteze prostaglandina u trećem trimestru trudnoće može da izloži fetus kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerano zatvaranje duktusa arteriozusa i plućna hipertenzija) i disfunkciji bubrega što može da dovede do bubrežne insuficijencije, a time i do smanjenja količine amnionske tečnosti. Primena inhibitora sinteze prostaglandina pri kraju trudnoće i kod majke i fetusa mogu da izazovu produženo vreme krvarenja i inhibiciju kontrakcija materice što odlaže ili usporava porođaj. Zbog toga je lornoksikam kontraindikovan u trećem trimestru trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Nema podataka o ekskreciji lornoksikama u mleko kod žena. Lornoksikam se u relativno visokoj koncentraciji izlučuje u mleko kod ženki pacova u laktaciji. Zbog toga lornoksikam ne treba da se daje kod žena koje doje.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Pacijenti koji u toku terapije lornoksikamom imaju vrtoglavicu i/ili su pospani treba da se uzdrže od upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešće uočavana neželjena dejstva kod NSAIL su od strane gastrointestinalnog trakta. Mogu se javiti peptički ulkusi, perforacije ili krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, ponekad sa fatalnim ishodom pogotovo kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4). Posle primene NSAIL prijavljeni su mučnina, povraćanje, proliv, flatulencija, zatvor, dispepsija, abdominalan bol, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i Kronove bolesti (videti odeljak 4.4). Gastritis je ređe prijavljiv.

Kod oko 20% pacijenata lečenih lornoksikamom se očekuje pojava neželjenih dejstava. Najčešća neželjena

Broj rešenja:515-01-00361-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 20 x (8mg)

Broj rešenja:515-01-00362-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 10 x (8mg)

dejtva na lornoksikam su mučnina, dispepsija, poremećaj varenja, abdominalan bol, povraćanje i proliv. Prema dostupnim studijama ovi simptomi se javljaju kod manje od 10% pacijenata.

Prijavljeni su pojava edema, hipertenzija i srčana insuficijencija u vezi sa primenom NSAIL.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci upućuju da pojedini NSAIL (posebno u visokim dozama i pri dugotrajnoj terapiji) mogu da budu u vezi sa povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja (infarkt miokarda ili šlog) (videti odeljak 4.4).

Izuzetno, varičela može doprineti komplikacijama infekcije kože i mekih tkiva.

Niže su prikazana neželjena dejstva koja su se pojavila kod ne više od 0.05% od 6.417 pacijenata praćenih u kliničkim ispitivanjima faze II, III i IV.

Učestalost / Organ sistem	Česta (>1/100,<1/10)	Povremena (>1/1000,<1/100)	Retka (<1/1000,>1/10000)	Veoma retka (<1/10000 uključujući i pojedinačne slučajeve)
Infekcije i infestacije			Faringitis	
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema			Anemija; trombo- citopenija; leuko- penija; produženo vreme krvarenja	Ekhimoze (prijavljeno je da lekovi iz grupe NSAIL izazivaju potencijalno teške hematološke poremećaje kao što su neutropenija, aplastična anemija i hemolitička anemija)
Imunološki poremećaji			Preosetljivost, anafilakoidna reakcija i anafilaksa	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Anoreksija; promene telesne mase		
Psihijatrijski poremećaji		Nesanica; depresija	Konfuzija; nervoza; agitacija	
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica; umerena i prolazna glavobolja		Pospanost; parestezija; poremećaj čula ukusa; tremor; migrena	Aseptični meningitis kod pacijenata koji boluju od sistemskog eritemskog lupusa i poremećaja vezivnog tkiva.
Poremećaji na nivou oka		Konjunktivitis	Poremećaji vida	

Broj rešenja:515-01-00361-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 20 x (8mg)

Broj rešenja:515-01-00362-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 10 x (8mg)

Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu		Vertigo; tinitus		
Kardiološki poremećaji		Palpitacija; tahikardija; edem; srčana insuficijencija		
Vaskularni poremećaji		Crvenilo; edemi	Hipertenzija; naleti vrućine (valunzi); hemoragija; hematomi	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Rinitis	Dispneja; kašalj; bronhospazam	
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina; abdominalni bol; dispepsija; proliv; povraćanje	Zatvor; flatulencija; podrigivanje; suva usta; gastritis; čir želuca; bol u gornjem abdomenu; čir duodenuma; ulceracije usta	Melena; hematemeza; stomatitis; ezofagitis; gastroezofagealni refluks; disfagija; aftozni stomatitis; glositis; perforacija peptičkog ulkusa	
Hepatobilijarni poremećaji		Povećane vrednosti funkcionalnih testova jetre, SGPT (ALT) ili SGOT (AST)		Kao rezultat hepatotoksičnosti može doći do oštećenja jetre, hepatitisa, žutice, holestaze
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva		Osip; svrab; hiperhidroza; eritematozni osip; urtikarija; angioedem; alopecija	Dermatitis i ekcem; purpura	Edemi i bulozne reakcije; Stevens-Johnson sindrom; toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva		Artralgija	Bol u kostima; mišićni spazmi; mialgija	
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema			Nokturija; poremećaji mokrenja; porast nivoa uree i kreatinina u krvi	Kod pacijenata koji u anamnezi imaju oštećenje bubrega, lornoksikam može dovesti do pojave akutne bubrežne insuficijencije zbog uticaja na bubrežne prostaglandine čija

Broj rešenja:515-01-00361-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 20 x (8mg)
Broj rešenja:515-01-00362-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 10 x (8mg)

				je uloga održavanje cirkulacije krvi u bubrezima.
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Osećaj slabosti; otok lica	Astenija	

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Do sada nema iskustava sa predoziranjem što bi omogućilo da se definišu posledice predoziranja ili pak preporučne specifične mere. Može se očekivati da bi se posle predoziranja lornoksikamoma mogli javiti sledeći simptomi: mučnina, povraćanje, cerebralni simptomi (vrtoglavica, poremećaj vida). Ozbiljni simptomi su ataksija koja prelazi u komu i grčevi, oštećenje jetre i bubrega i možda poremećaji koagulacije.

U slučaju predoziranja ili sumnje na predoziranje mora se prekinuti uzimanje leka. Lornoksikam ima kratko poluvreme eliminacije zbog čega se brzo izlučuje. Lornoksikam se ne može ukloniti dijalizom. Do sada nije poznat specifičan antidot. Treba primeniti uobičajene postupke u hitnim slučajevima uključujući i lavažu želuca. U principu, aktivni ugalj treba da se primeni odmah po uzimanju lornoksikama da bi umanjio resorpciju leka. Gastrointestinalni poremećaji se, na primer, mogu tretirati analogom prostaglandina ili ranitidinom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski preparati, nesteroidni, oksikami

ATC kod: M01 AC05

Lornoksikam je nesteroidni antiinflamatorni lek sa analgetskim osobinama i pripada klasi oksikama. Mehanizam dejstva lornoksikama je pre svega povezan sa inhibicijom sinteze prostaglandina (inhibicija enzima ciklooksigenaze) što dovodi do desenzitizacije perifernih nocioptora i posledično do inhibicije inflamacije. Takođe je sugerisan i centralni efekat na nociocepciju za koji se čini da je nezavisan u odnosu na antiinflamatorni efekat.

Lornoksikam nema uticaja na vitalne znake (telesnu temperaturu, broj udisaja i otkucaja srca u minuti, krvni pritisak, EKG, spirometriju).

Analgetične osobine lornoksikama su uspešno dokazane u nekoliko kliničkih ispitivanja tokom razvoja leka.

Kao i kod ostalih NSAIL i posle terapije lornoksikamom često neželjeno dejstvo su gastrointestinalne sekvele zbog lokalne iritacije u gastrointestinalnom traktu i sistemskog ulcerogenog efekta kao posledica inhibicije sinteze prostaglandina.

U kliničkoj studiji kod pacijenata sa bolovima posle hirurške intervencije uklanjanja impaktiranog trećeg molara, Xefo (lornoksikam) Rapid film tablete su pokazale brži učinak u odnosu na Xefo (lornoksikam) film tablete.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Lornoksikam se iz gastrointestinalnog trakta resorbuje brzo i pretežno u potpunosti. Maksimalna koncentracija u plazmi se postiže za oko 30 minuta. C_{max} za Xefo Rapid film tablete je viši nego C_{max} za Xefo film tablete i odgovara C_{max} kod parenteralne formulacije lornoksikama. Apsolutna biološka raspoloživost Xefo Rapid film tableta je 90-100 % što odgovara Xefo film tabletama. Metabolizam prvog prolaza nije uočen. Poluvreme eliminacije je 3-4 časa.

Nema podataka o istovremenom uzimanju Xefo Rapid film tableta sa hranom, ali na osnovu podataka za Xefo film tablete za lornoksikam može da se očekuje smanjenje C_{max}, povećanje T_{max} i smanjenje površine ispod krive (PIK) u fazi resorpcije.

Distribucija

Lornoksikam je u plazmi nađen u nepromenjenoj formi i kao hidroksilisan metabolit. Vezivanje lornoksikama za proteine plazme je 99 % i ne zavisi od koncentracije.

Biotransformacija

Lornoksikam se u najvećoj meri metaboliše u jetri, primarno hidroksilacijom do inaktivnog 5-hidroksilornoksikama, a CYP2C9 je uključen u ovu biotransformaciju. Zbog genetskog polimorfizma, spori i ekstenzivni metabolizeri koji postoje za ovaj enzim, mogu da dovedu do značajnog povećanja nivoa lornoksikama u plazmi u prisustvu sporih metabolizera. Hidroksilisani metabolit ne pokazuje farmakološku aktivnost. Lornoksikam se kompletno metaboliše i približno 2/3 se eliminiše preko jetre, a 1/3 preko bubrega kao neaktivna supstanca.

Kada je testiran na životinjama, lornoksikam nije indukovao enzime jetre. Prema podacima iz kliničkih studija, nije dolazilo do akumulacije lornoksikama nakon ponovljenog doziranja, kada se lek daje prema preporučenom režimu doziranja. Ovi podaci su podržani i rezultatima dobijenim jednogodišnjim praćenjem leka.

Broj rešenja: 515-01-00361-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 20 x (8mg)

Broj rešenja: 515-01-00362-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 10 x (8mg)

Eliminacija

Poluvreme eliminacije je 3 do 4 časa. Posle oralne primene oko 50% se izbacilo stolicom, a 42% preko bubrega, pretežno kao 5-hidroksilornoksikam. Poluvreme eliminacije za 5-hidroksilornoksikam je oko 9 časova posle parenteralne pojedinačne ili dve dnevne doze.

Kod starijih pacijenata iznad 65 godina starosti klirens se smanjuje za 30-40%. Osim smanjenog klirensa nema značajne promene u kinetičkom profilu lornoksikama kod starijih pacijenata.

Nema značajne promene u kinetičkom profilu lornoksikama kod pacijenata sa insuficijencijom jetre ili bubrega, osim akumulacije kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem jetre posle 7 dana terapije i dnevnom dozom od 12 do 16 mg.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci na osnovu konvencionalnih studija bezbedne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala otkrivaju da nema posebne opasnosti za ljude.

Kod nekoliko vrsta životinja u studijama toksičnosti jednostruke i ponovljene doze, lornoksikam je izazvao bubrežnu toksičnost i gastrointestinalne ulceracije.

Kod životinja davanje inhibitora sinteze prostaglandina se manifestovalo povećanim pre i post implantacionim gubitkom i embrio-fetalnim letalitetom. Dodatno, kod životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina u fazi organogeneze zabeležena je povećana incidenca raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Kod pacova lornoksikam negativno utiče na plodnost (utičaj na ovulaciju i implantaciju) i utiče na graviditet i porođaj. Kod kunića i pacova lornoksikam mehanizmom inhibicije ciklooksigenaze izaziva prerano zatvaranje duktusa arteriozusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna
Natrijum-hidrogenkarbonat
Kalcijum-hidrogenfosfat, bezvodni
Hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana
Hidroksipropilceluloza
Kalcijum-stearat

Omotač tablete:

Titan-dioksid
Talk
Propilenglikol
Hipromeloza

Broj rešenja:515-01-00361-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 20 x (8mg)

Broj rešenja:515-01-00362-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 10 x (8mg)

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznata.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30 °C u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je Alu/Alu Blister (OPA-Alu-PVC/Alu blister) koji sadrži 10 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera (ukupno 20 film tableta), ili jedan blister (ukupno 10 film tableta).

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

TAKEDA GMBH PREDSTAVNIŠTVO BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Bulevar Zorana Đinđića 64a, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

2909/2010/12; 2908/2010/12

Xefo® Rapid, film tablet, 10 x (8mg): 515-01-00362-15-001

Xefo® Rapid, film tablet, 20 x (8mg): 515-01-00361-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

07.05.2010.

24.09.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Broj rešenja:515-01-00361-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 20 x (8mg)

Broj rešenja:515-01-00362-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 10 x (8mg)

Jul, 2015.

Broj rešenja:515-01-00361-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 20 x (8mg)
Broj rešenja:515-01-00362-15-001 od 24.09.2015. za lek Xefo® Rapid, film tablet, 10 x (8mg)
