

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Xefo 4 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 4 mg lornoxikamu.

Pomocné látky so známym účinkom: 94 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela až žltkastá podlhovastá filmom obalená tableta s odtlačkom „L04“.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Krátkodobá symptomatická liečba akútnej miernej až stredne silnej bolesti u dospelých
- Symptomatická liečba bolesti a zápalu pri osteoartritíde u dospelých
- Symptomatická liečba bolesti a zápalu pri reumatoidnej artritíde u dospelých

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Na základe individuálnej odpovede na liečbu je potrebné pre všetkých pacientov zostaviť vhodný harmonogram dávkovania. Nežiaduce účinky môžu byť minimalizované užívaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšej možnej doby, nevyhnutnej na kontrolu symptómov (pozri časť 4.4).

##### Bolesť

8-16 mg lornoxikamu denne rozdelených do 2 alebo 3 dávok. Maximálna denná odporúčaná dávka je 16 mg.

##### Osteoartritída a reumatoidná artritída

Iniciačná odporúčaná dávka je 12 mg lornoxikamu denne rozdelených do 2-3 dávok. Udržiavacia dávka nesmie presiahnuť 16 mg lornoxikamu denne.

##### Osobitné skupiny pacientov

##### Pediatrická populácia

Lornoxikam sa neodporúča užívať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov vzhľadom na nedostatok údajov o bezpečnosti a účinnosti.

##### Starší pacienti

Pre pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná špeciálna úprava dávky, pokiaľ nie je narušená funkcia pečene alebo obličiek, avšak lornoxikam je potrebné podávať opatrne, pretože v tejto skupine

pacientov je tolerancia nežiaducich účinkov v tráviacom trakte zhoršená (pozri časť 4.4).

#### Porucha funkcie obličiek

Pre pacientov so slabou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek je maximálna denná odporúčaná dávka 12 mg rozdelená do 2 alebo 3 dávok (pozri časť 4.4). Lornoxikam je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

#### Porucha funkcie pečene

Pre pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene je maximálna denná odporúčaná dávka 12 mg rozdelená do 2 alebo 3 dávok (pozri časť 4.4). Lornoxikam je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

#### Spôsob podávania

Perorálne

Xefo 4 mg filmom obalené tablety je potrebné zapíť dostatočným množstvom tekutín.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na lornoxikam alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Trombocytopénia
- Precitlivosť (symptómy podobné astme, rinitíde, angioedému a žihľavke) na iné nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) vrátane kyseliny acetylsalicylovej
- Ťažké zlyhávanie srdca
- Krvácanie do gastrointestinálneho traktu, cerebrovaskulárne krvácanie alebo iné poruchy spojené s krvácaním
- V minulosti diagnostikované krvácanie do tráviaceho traktu alebo perforácie, súvisiace s predchádzajúcou liečbou NSAID
- Aktívny alebo v minulosti diagnostikovaný opakujúci sa peptický vred/krvácanie (dve alebo viacero jednotlivých epizód preukázanej ulcerácie alebo krvácania)
- Ťažké poruchy funkcie pečene
- Ťažké poruchy funkcie obličiek (hladina kreatinínu v sére > 700  $\mu\text{mol/l}$ )
- Tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6)

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Lornoxikam znižuje agregáciu krvných doštičiek a predlžuje čas krvácania, preto je potrebná opatrnosť pri podávaní pacientom so zvýšenou náchylnosťou ku krvácaniu.

Lornoxikam je potrebné podávať len po dôkladnom zvážení rizika a prínosu u :

- Pacientov s poruchou funkcie obličiek: lornoxikam je potrebné podávať opatrne pacientom s miernou (hladina kreatinínu v sére 150-300  $\mu\text{mol/l}$ ) až stredne závažnou (hladina kreatinínu v sére 300-700  $\mu\text{mol/l}$ ) poruchou funkcie obličiek z dôvodu závislosti zachovania prietoku krvi obličkami od prostaglandínov (pozri časť 4.2). Liečbu lornoxikamom je potrebné prerušiť v prípade zhoršenia funkcie obličiek počas liečby.
- Funkciu obličiek je potrebné sledovať u pacientov:
  - o ktorí podstúpili závažný chirurgický zákrok,
  - o so zlyhaním srdca,
  - o súbežne liečených diuretikami alebo liekmi, u ktorých sa predpokladá alebo je známe, že spôsobujú poškodenie obličiek (pozri časť 4.5).
- Pacientov s poruchami zrážania krvi: odporúča sa dôkladné klinické monitorovanie a laboratórne vyšetrenie (napr. APTT).
- Pacientov s poruchou funkcie pečene (napr. cirhóza pečene): klinické monitorovanie a laboratórne vyšetrenie sa odporúča u pacientov s poruchou funkcie pečene, keďže môže dôjsť (pozri časť 5.2) k akumulácii lornoxikamu (nárast plochy pod krivkou AUC) po liečbe dennými dávkami 12-16 mg. Odhladnuc od tohto, porucha funkcie pečene nemá vplyv na farmakokinetické parametre lornoxikamu v porovnaní so zdravými jedincami.

- Pacientov s dlhotrvajúcou liečbou (viac ako 3 mesiace): s NSAID je potrebné pravidelne sledovať z hľadiska funkcie obličiek, pečene a hematológie.
- Pacientov starších ako 65 rokov veku: odporúča sa monitorovanie funkcií obličiek a pečene. Zvýšenú pozornosť je potrebné venovať pacientom v pokročilom veku, ktorí podstúpili operáciu.

### Súbežné užívanie s NSAID

Vyhnite sa užívaniu lornoxikamu súbežne s NSAID (vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2, pozri časť 4.5).

### Minimalizácia nežiadúcich účinkov

Nežiaduce účinky môžu byť minimalizované užívaním najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšej doby nevyhnutnej na kontrolu symptómov (pozri časť 4.2 a nižšie uvedené riziká krvácania do gastrointestinálneho traktu a kardiovaskulárne riziká).

### Krvácanie do gastrointestinálneho traktu, ulcerácia a perforácia

Krvácanie do gastrointestinálneho traktu (GIT), ulcerácia a perforácia: krvácanie do gastrointestinálneho traktu, ulcerácia alebo perforácia, s možnými smrteľnými následkami, boli popísané kedykoľvek počas liečby všetkými NSAID s alebo bez varujúcich príznakov alebo predchádzajúcej diagnostike ťažkých gastrointestinálnych porúch.

Riziko krvácania do gastrointestinálneho traktu, ulcerácie a perforácie sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou NSAID, u pacientov, ktorým bol v minulosti diagnostikovaný vred, obzvlášť, ak bol komplikovaný krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u pacientov v pokročilom veku. U týchto pacientov je potrebné začať liečbu najnižšou možnou dávkou (pozri časť 4.2). U týchto pacientov je potrebné zvážiť kombinovanú liečbu s gastroprotektívnymi látkami (napr. misoprostolom alebo inhibítormi protónových púmp) ako aj u pacientov, ktorí vyžadujú súbežnú nízku dávku kyseliny acetylsalicylovej alebo iných liečiv kvôli pravdepodobnému zvýšeniu rizika gastrointestinálnych porúch (pozri nižšie a časť 4.5). Odporúča sa klinické monitorovanie v pravidelných intervaloch.

U pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla gastrointestinálna toxicita, najmä pacienti v pokročilom veku, by mali byť poučení o možnom výskyte nezvyčajných symptómov v brušnej oblasti (najmä krvácanie do gastrointestinálneho traktu) predovšetkým v počiatočnej fáze liečby. Pozornosť je potrebné venovať pacientom liečeným liekmi, ktoré môžu zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulantia ako napr. warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo látky, ktoré zabraňujú tvorbe krvných zrazenín ako napr. kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

V prípade výskytu krvácania do gastrointestinálneho traktu alebo ulcerácie je potrebné u pacientov liečených lornoxikamom liečbu ukončiť.

NSAID je potrebné podávať s opatrnosťou pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytli ochorenia GIT (napr. ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), keďže môže dôjsť k zhoršeniu ich ochorenia (pozri časť 4.8).

### Starší pacienti

U pacientov v pokročilom veku je zvýšené riziko nežiaducich reakcií na NSAID, najmä krvácanie do gastrointestinálneho traktu a perforácia, ktoré môžu mať smrteľné následky (pozri časť 4.2).

### Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

Pacientov s anamnézou hypertenzie a/alebo mierneho až stredne ťažkého kongestívneho zlyhania srdca je potrebné náležite monitorovať a poskytovať im poradenstvo vzhľadom na to, že v súvislosti s terapiou NSAID boli hlásené zadržovanie tekutín a edémy.

Klinické pokusy a epidemiologické údaje predpokladajú, že užívanie niektorých NSAID, zvlášť vo vysokých dávkach a počas dlhotrvajúcej liečby možno spájať s nárastom rizika trombotických arteriálnych príhod (napríklad myokardiálneho infarktu alebo mŕtvice). Na vylúčenie tohto rizika pri užívaní lornoxikamu nie je dostatok údajov.

Pacientov s nekontrolovaným vysokým krvným tlakom, zlyhaním srdca upchatím ciev, zistenou ischemickou chorobou srdca, ochorením periférneho cievneho systému alebo cerebrovaskulárnym ochorením možno liečiť lornoxikamom iba po dôkladnom zvážení. Rovnako je potrebné zvážiť dlhodobú liečbu pacientov s faktormi vysokého rizika vzniku kardiovaskulárneho ochorenia (napr. vysoký krvný tlak, hyperlipidémia, diabetes mellitus a fajčenie).

Súbežná liečba NSAID a heparínom v súvislosti s miechovou alebo epidurálnou anestéziou zvyšuje riziko miechového/epidurálneho hematómu (pozri časť 4.5).

### Poruchy kože

Ťažké kožné reakcie, niektoré so smrteľnými následkami vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxikkej epidermálnej nekrolýzy (TEN), boli veľmi zriedkavo pozorované v súvislosti s používaním NSAID (pozri časť 4.8). Pacienti sú vystavení najvyššiemu riziku týchto reakcií v počiatočnom štádiu liečby, nástup reakcií je vo väčšine prípadov v priebehu prvého mesiaca liečby. Liečbu lornoxikamom je potrebné prerušiť pri prvom prejave vyrážky, lézií sliznice alebo iných príznakov precitlivenosti.

### Respiračné poruchy

U pacientov, ktorí sa liečia na bronchiálnu astmu alebo toto ochorenie majú v anamnéze, je potrebná zvýšená opatnosť pri liečbe lornoxikamom. NSAID môžu u takýchto pacientov vyvolať bronchospazmus.

### Systémový lupus erythematosus a systémové choroby spojivového tkaniva

Zvýšená opatnosť je potrebná u pacientov so systémovým lupus erythematosus (SLE) a systémovými chorobami spojivového tkaniva, pretože môžu mať zvýšené riziko výskytu aseptickej meningitídy.

### Nefrotoxicita

Súbežná liečba NSAID a takrolimom môže dôsledkom zníženia syntézy prostacyklínu v obličke zvýšiť riziko nefrotoxicity. Z tohto dôvodu je potrebné podrobne sledovať funkcie obličiek u pacientov s kombinovanou terapiou (pozri časť 4.5).

### Abnormality laboratórných vyšetrení

Tak ako v prípade väčšiny NSAID bolo popísané občasné zvýšenie hladín transamináz v sére, zvýšenie hladín bilirubínu v sére a iných parametrov funkcie pečene, rovnako ako zvýšenie kreatinínu v sére a hladiny močovínového dusíka v krvi a iné laboratórne abnormality. V prípade, že takáto abnormalita je výrazná alebo pretrváva, je potrebné podávanie lornoxikamu prerušiť a vykonať vhodné vyšetrenia.

### Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### Fertilita

Užívanie lornoxikamu, tak ako každého iného lieku, ktorý inhibuje syntézu cyklooxygenázy a

prostaglandínov, môže znížiť plodnosť a neodporúča sa ženám, ktoré chcú otehotnieť. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo u ktorých sa práve vyšetruje plodnosť, by sa podávanie lornoxikamu malo zvážiť (pozri časť 4.6).

### Varicella

Varicella môže byť výnimočne pôvodcom závažných komplikácií pri infekciách kože a mäkkých tkanív.

Zatiaľ sa nedá vylúčiť, či NSAID prispievajú k zhoršeniu týchto infekcií.

Odporúča sa preto vyhnúť sa používaniu lornoxikamu pri ochorení na varicellu.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súbežné podávanie lornoxikamu a

- Cimetidínu: Zvyšuje plazmatické koncentrácie lornoxikamu, čo môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov lornoxikamu (Neboli zistené žiadne interakcie medzi lornoxikamom a ranitidínom, alebo lornoxikamom a antacidami).
- Antikoagulancií: NSAID môžu zvyšovať účinok antikoagulancií ako napr. warfarínu (pozri časť 4.4). Je potrebné previesť podrobné sledovanie INR (international normalized ratio)
- Fenpropukomónu: Znížený účinok liečby fenpropukomónom.  
Heparínu: NSAID zvyšujú riziko krvácania a miechových alebo epidurálnych hematómov pri súbežnom podávaní s heparínom v súvislosti s miechovou alebo epidurálnou anestéziou (pozri časť 4.4)
- ACE inhibítorov: Antihypertenzívny účinok ACE inhibítorov môže byť znížený.
- Diuretik: Znížený diuretický a antihypertenzívny účinok kľúčkových diuretik, tiazidových diuretik a kálium šetriacich diuretik (zvýšené riziko hyperkaliémie a nefrotoxicity).
- Beta-adrenergických blokátorov: Znížený antihypertenzívny účinok.
- Blokátorov angiotenzínového receptora II: Znížený antihypertenzívny účinok.
- Digoxínu: Znižuje vylučovanie digoxínu obličkami, čo má za následok zvýšenie rizika digoxínovej toxicity.
- Kortikosteroidov: Zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania (pozri časť 4.4).
- Chinolónových antibiotík (napr. levofloxacín, ofloxacín): Zvýšené riziko záchvatov.
- Látky proti zrážaniu krvi (napr. klopidogrel): Zvýšené riziko krvácania (pozri časť 4.4).
- Iných NSAID: Zvýšené riziko krvácania do gastrointestinálneho traktu alebo ulcerácie.
- Metotrexátu: Zvýšené koncentrácie metotrexátu v sére. Môže sa vyskytnúť zvýšená toxicita. Pri súbežnej liečbe je potrebné dôkladné monitorovanie.  
Selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI): Zvýšené riziko krvácania (pozri časť 4.4).
- Lítia: NSAID inhibujú vylučovanie lítia obličkami, dôsledkom čoho sa koncentrácia lítia v sére môže zvýšiť nad hranice toxicity. Z tohto dôvodu je potrebné monitorovať hladiny lítia v sére, predovšetkým na začiatku, pri úprave a ukončení liečby.
- Cyklosporínu: Zvýšené koncentrácie cyklosporínu v sére. Nefrotoxicita cyklosporínu sa môže zvýšiť cez účinky sprostredkované obličkovými prostaglandínmi. Počas kombinovanej liečby je potrebné monitorovať funkcie obličiek.
- Derivátov sulfonylmočoviny (napr. glibenklamid): Zvýšené riziko hypoglykémie.
- Známym induktorom a inhibítorom CYP2C9 izoenzymov: Lornoxikam (podobne ako iné od cytochróm P450 2C9 (CYP2C9 izoenzym) závislé NSAID) interaguje so známymi induktormi a inhibítormi CYP2C9 izoenzymov (pozri časť 5.2 Biotransformácia).
- Takrolimu: Zvyšuje riziko nefrotoxicity z dôvodu zníženej syntézy prostacyklínu v obličke. Počas kombinovanej liečby je potrebné monitorovať funkcie obličiek (pozri časť 4.4).
- Pemetrexedu: NSAID môžu znížiť renálny klírens pemetrexedu s dôsledkom zvýšenej toxicity pemetrexedu na renálny a gastrointestinálny systém a kostnú dreň (myelosupresia).

Súbežné užitie Xefo 4 mg filmom obalené tablety a jedla môže spôsobiť oneskorenú absorpciu lornoxikamu. Ak je potrebný rýchly nástup účinku (úľava od bolesti), Xefo 4 mg filmom obalené tablety sa nemajú užívať spolu s jedlom.

Príjem potravy môže znížiť vstrebávanie o 20 % a zvýšiť  $T_{max}$  (pozri časť 5.2).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Lornoxikam je kontraindikovaný v treťom trimestri gravidity (pozri časť 4.3) a nesmie sa používať v prvom a druhom trimestri a počas pôrodu z dôvodu chýbajúcich klinických údajov o gravidných ženách vystavených účinku lornoxikamu.

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití lornoxikamu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Inhibícia syntézy prostaglandínu môže nežiaduco ovplyvniť graviditu a/alebo vývoj embrya/plodu. Údaje z epidemiologických štúdií predpokladajú zvýšené riziko spontánneho potratu a malformácií srdca po použití inhibítorov syntézy prostaglandínov v ranom štádiu gravidity. Predpokladá sa zvyšovanie rizika s rastúcou dávkou a dobou liečby. V štúdiách na zvieratách podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov malo za následok zvýšenú pre- a post implantačnú stratu a embryo-fetálnu letalitu. Počas prvého a druhého trimestra gravidity sa inhibítory syntézy prostaglandínov nesmú podávať, pokiaľ to nie je jasne nevyhnutné.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie lornoxikamu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku fetálnej renálnej dysfunkcie. Tento stav môže nastať krátko po začatí liečby a zvyčajne je reverzibilný po ukončení liečby. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe počas druhého trimestra, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Preto sa nemá podávať lornoxikam počas prvého a druhého trimestra gravidity, pokiaľ to nie je absolútne nevyhnutné. Ak lornoxikam užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii lornoxikamu počas niekoľkých dní od 20. týždňa tehotenstva sa má zvážiť predpôrodné sledovanie zamerané na oligohydramnión a zúženia *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba lornoxikamom sa má ukončiť.

Inhibítory syntézy prostaglandínov podávané počas tretieho trimestra gravidity môžu vystaviť plod kardiopulmonálnej toxicite (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pulmonálna hypertenzia) a dysfunkcii obličiek (viď vyššie), čo môže viesť k zlyhaniu obličiek a zníženiu objemu amniotickej tekutiny.

Na konci gravidity môžu inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť matku a plod predĺženému času krvácania a potlačeniu kontrakcií maternice, čo môže oneskoriť alebo predĺžiť pôrod. Z tohto dôvodu je použitie lornoxikamu kontraindikované v treťom trimestri gravidity (pozri časť 4.3).

### Dojčenie

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o exkrécii lornoxikamu do ľudského materského mlieka. Lornoxikam sa v relatívne vysokých koncentráciách vylučuje do materského mlieka potkanov. Lornoxikam sa nemá užívať u dojčiacich žien.

### Fertilita

Použitie lornoxikamu, rovnako ako iných liekov, ktoré inhibujú syntézu cyklooxygenázy/prostaglandínu, môže znižovať plodnosť a neodporúča sa u žien, ktoré sa pokúšajú otehotnieť. U žien, ktoré majú problémy s otehotnením alebo podstupujú vyšetrenia na neplodnosť, sa má zvážiť vysadenie lornoxikamu.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti, pociťujúci závraty a/alebo ospalosť počas liečby lornoxikamom, by sa mali vyhnúť vedeniu motorových vozidiel alebo obsluhovaniu strojov.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky NSAID sú gastrointestinálneho pôvodu. Môžu sa vyskytnúť peptické vredy, perforácia alebo krvácanie do gastrointestinálneho traktu, niekedy so smrteľnými následkami, zvlášť u starších pacientov (pozri časť 4.4). Po podaní NSAID boli pozorované nauzea, vracanie, hnačka, plynatosť, zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, zhoršenie kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4). Menej často bola pozorovaná gastritída.

Približne u 20 % pacientov liečených lornoxikamom je možné očakávať pociťovanie nežiaducich účinkov. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky lornoxikamu patrí nauzea, dyspepsia, bolesť brucha, vracanie a hnačka. V dostupných štúdiách sa tieto príznaky vyskytli u menej ako 10 % pacientov.

V súvislosti s liečbou NSAID bol pozorovaný výskyt edému, vysokého krvného tlaku a zlyhanie srdca.

Klinické pokusy a epidemiologické údaje predpokladajú, že užívanie niektorých NSAID (zvlášť vo vysokých dávkach a počas dlhotrvajúcej liečby) možno spájať s nárastom rizika trombotických arteriálnych príhod (napríklad myokardiálneho infarktu alebo mŕtvice) (pozri časť 4.4).

Výnimočne sa pri varicelle môžu vyskytnúť závažné komplikácie infekcií kože a mäkkých tkanív.

Nižšie uvedená tabuľka 1 obsahuje nežiaduce účinky, ktoré sa vo všeobecnosti vyskytli u viac než 0,05 % z 6 417 pacientov liečených vo fáze II, III a IV klinických štúdií.

Nasledujúca konvencia sa používa na klasifikáciu frekvencie nežiaducich reakcií lieku:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/100$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky

Trieda systémových organov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia (e)
Infekcie a nákazy	Zriedkavé	Faryngitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	Anémia, trombocytopénia, leukopénia, predĺžený čas krvácania
	Veľmi zriedkavé	Ekchymóza. Bolo hlásené, že NSAID spôsobujú potenciálne závažné hematologické poruchy ako je neutropénia, agranulocytóza, aplastická anémia, a hemolytická anémia ako skupinový účinok.
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Precitlivenosť vrátane anafylaktoidných reakcií a anafylaxie
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	Anorexia, zmeny telesnej hmotnosti
Psychické poruchy	Menej časté	Nespavosť, depresia
	Zriedkavé	Zmätenosť, nervozita, nepokoj
Poruchy nervového systému	Časté	Mierna a prechodná bolesť hlavy, závraty
	Zriedkavé	Somnolencia, parestézia, dysgeúzia, tremor, migréna
	Veľmi zriedkavé	Aseptická meningitída u pacientov so SLE a systémovými chorobami spojivového tkaniva (pozri časť 4.4)
Poruchy oka	Časté	Konjunktivitída
	Zriedkavé	Poruchy videnia
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Vertigo, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Palpitácia, tachykardia, edém, zlyhanie srdca (pozri časť 4.4)
Poruchy ciev	Menej časté	Začervenanie, edém
	Zriedkavé	Hypertenzia, návaly horúčavy, krvácanie, hematóm

<b>Trieda systémových organov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduca reakcia (e)</b>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Rinitída
	Zriedkavé	Dyspnoe, kašeľ, bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea, bolesť brucha, dyspepsia, hnačka, vracanie
	Menej časté	Zápcha, plynatosť, eruktácia, sucho v ústach, gastritída, žalúdočný vred, bolesť v hornej časti brucha, dvanástnikový vred, ulcerácia v ústnej dutine
	Zriedkavé	Meléna, hemateméza, stomatitída, ezofagitída, gastroezofageálny reflux, dysfágia, aftózna stomatitída, glositída, prasknutý peptický vred, gastrointestinálna hemorágia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Zvýšenie hodnôt pečeňových funkčných testov, ALT alebo AST
	Veľmi zriedkavé	Hepatotoxicita vedúca k zlyhaniu pečene, hepatitíde, žltacke a cholestáze
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka, pruritus, hyperhidróza, erytematózna vyrážka, žihľavka, angioedém, alopecia
	Zriedkavé	Dermatitída, ekzém, purpura
	Veľmi zriedkavé	Edém a tvorba pľuzgierov, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Artralgia
	Zriedkavé	Bolesť kostí, svalové spazmy, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	Noktúria, poruchy močenia, zvýšenie hladín močovínového dusíka a kreatinínu v krvi
	Veľmi zriedkavé	Lornoxikam môže vyvolať akútne renálne zlyhanie u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek, pri ktorej udržiavanie krvného prietoku obličiek závisí od prostaglandínov (pozri časť 4.4). Nefrotoxicita v rôznych formách vrátane nefritídy a nefrotického syndrómu je spájaná so skupinovým účinkom NSAID.
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	Malátnosť, opuch tváre
	Zriedkavé	Asténia

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

#### **4.9 Predávkovanie**

Do tejto doby nie sú známe skúsenosti s predávkovaním, preto nie je možné definovať následky predávkovania alebo navrhnúť špecifické opatrenie. Avšak, po predávkovaní lornoxikamom je možné spozorovať nasledujúce symptómy: nauzea, vracanie, symptómy týkajúce sa centrálnej nervovej sústavy (závraty, poruchy videnia). Závažné symptómy ako ataxia (postupujúca až do kómy a kŕčov), poškodenie pečene a obličiek a poruchy zrážania krvi sa môžu tiež vyskytnúť.

V prípade podozrenia alebo skutočného predávkovania je potrebné užívanie tohto lieku zastaviť. V dôsledku jeho krátkeho biologického polčasu sa lornoxikam rýchlo vylučuje. Lornoxikam nie je možné odstrániť dialýzou. Doteraz neexistuje žiadna známa špecifická liečba antidotami. Je potrebné zvážiť zvyčajné úkony poskytnutia prvej pomoci. V princípe, iba podanie aktívneho uhlia ihneď po



požití lornoxikamu, vedie k zníženiu absorpcie liečiva.  
Gastrointestinálne poruchy je možné liečiť analógom prostaglandínu alebo ranitidínom.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká, oxikamy, ATC kód: M01AC05

#### Mechanizmus účinku

Lornoxikam je nesteroidné protizápalové liečivo s analgetickými vlastnosťami a patrí do triedy oxikamov. Mechanizmus účinku lornoxikamu prevažne súvisí s inhibíciou syntézy prostaglandínov (inhibícia cyklooxygenázy) vedúcej k desenzibilizácii periférnych nociceptorov a následnému potlačeniu zápalu. Predpokladá sa taktiež centrálny účinok na nocicepciu nezávislý od protizápalových účinkov.

#### Farmakodynamické účinky

Lornoxikam nemá vplyv na vitálne funkcie (napr. na telesnú teplotu, dychovú frekvenciu, pulz, tlak krvi, EKG, spirometriu).

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Analgetické vlastnosti lornoxikamu boli úspešne preukázané v niekoľkých klinických štúdiách počas vývoja lieku.

V dôsledku lokálneho podráždenia gastrointestinálneho traktu a systémového ulcerogénneho účinku súvisiaceho s inhibíciou syntézy prostaglandínu (PG) sú častým nežiaducim účinkom po liečbe lornoxikamom gastrointestinálne poruchy rovnako ako po liečbe inými NSAID.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpcia

Lornoxikam sa rýchlo a takmer kompletne vstrebáva z tráviaceho traktu. Maximálne koncentrácie v plazme sa dosiahnu približne 1-2 hodiny po podaní. Absolútna biodostupnosť lornoxikamu je 90-100 %. Nebol pozorovaný žiadny first-pass efekt. Simultánne užitie lornoxikamu s potravou znižuje  $C_{max}$  približne o 30 % a zvyšuje  $T_{max}$  z 1,5 na 2,3 hodiny. Absorpcia lornoxikamu sa (prerátané pomocou AUC) môže znížiť až o 20 %.

#### Distribúcia

Lornoxikam sa nachádza v plazme v nezmenenej forme a aj ako jeho hydroxylovaný metabolit. Väzba lornoxikamu na plazmatické proteíny je 99 % a nie je závislá od koncentrácie. Tiež sa nachádza v synoviálnej tekutine po opakovanom podaní.

#### Biotransformácia

Lornoxikam sa rozsiahle metabolizuje v pečeni, predovšetkým hydroxyláciou na inaktívny 5-hydroxylornoxikam. Biotransformácia lornoxikamu vyžaduje prítomnosť enzýmu CYP2C9. V dôsledku genetických polymorfizmov existujú jedinci s pomalou a rýchlou formou tohto enzýmu, čo môže viesť k zvýšeniu hladín lornoxikamu v plazme u jedincov s pomalou formou. Hydroxylovaný metabolit nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu. Lornoxikam sa metabolizuje kompletne a približne 2/3 sa eliminujú pečeňou a 1/3 obličkami ako inaktívna látka.

V zvieracích modeloch lornoxikam neindukuje enzýmy v pečeni. Z údajov klinických štúdií nie je žiadny dôkaz akumulácie lornoxikamu po opakovanom podávaní v rámci odporúčanej dávky. Toto zistenie je podporené údajmi monitorovania liečiva počas 1 rok trvajúcich štúdií.

#### Eliminácia

Priemerný polčas eliminácie pôvodnej látky sú 3-4 hodiny. Po perorálnom podaní je približne 50 % vylúčených v stolici a 42 % obličkami, prevažne ako 5-hydroxylornoxikam. Polčas eliminácie 5-hydroxylornoxikamu je približne 9 hodín po dávke podanej parenterálne jeden alebo dvakrát denne. Neexistuje dôkaz o tom, že rýchlosť eliminácie sa mení pri opakovanom podaní dávky.

U pacientov nad 65 rokov je klírens znížený o 30-40 %. Okrem zníženého klírensu nebola u pacientov v pokročilom veku pozorovaná žiadna významná zmena kinetického profilu lornoxikamu.

U pacientov s poruchami funkcií obličiek alebo pečene nebola pozorovaná žiadna významná zmena kinetického profilu lornoxikamu s výnimkou akumulácie u pacientov s chronickým ochorením pečene po liečbe dennými dávkami 12 a 16 mg počas 7 dní.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziká pre ľudí.

V štúdiách toxicity po jednorazovom a opakovanom podaní mal lornoxikam u niekoľkých živočíšnych druhov za následok renálnu toxicitu a ulceráciu gastrointestinálneho traktu.

U potkanov lornoxikam znížil plodnosť (vplyv na ovuláciu a implantáciu) a mal vplyv na graviditu a pôrod. U králikov a potkanov mal lornoxikam za následok predčasné uzavretie ductus arteriosus v dôsledku inhibície cyklooxygenázy.

V štúdiách na zvieratách, podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov malo za následok zvýšenú pre- a post implantačnú stratu a embryo-fetálnu letalitu. Navyše bola u zvierat, ktorým boli podávané inhibítory syntézy prostaglandínov počas organogenézy, pozorovaná zvýšená incidencia rôznych malformácií vrátane kardiovaskulárnych malformácií.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro:

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
povidón K 30  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý

Film:

makrogol  
oxid titaničitý (E171)  
mastenec  
hypromelóza

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Blister: Uchovávať pri teplote do 30 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister:

Nepriehľadný PVC/Hliník. Každý blister obsahuje 10 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia: 10, 20, 30, 50 a 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dánsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

29/0596/08-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 10. novembra 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. marca 2011

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2023