

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XEFO RAPID 8 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xefo Rapid 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 8 mg λορνοξικάμης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκό έως κιτρινωπό επίμηκες, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Βραχυχρόνια ανακούφιση του οξέος άλγους ήπιας έως μέτριας έντασης

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για όλους τους ασθενείς, το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα πρέπει να βασίζεται στην ανταπόκριση του κάθε ατόμου στη θεραπεία.

Οξύ άλγος

8-16 mg λορνοξικάμης χορηγούμενα σε δόσεις των 8 mg. Μία αρχική δόση των 16 mg ακολουθούμενη από 8 mg 12 ώρες αργότερα μπορεί να χορηγηθεί την πρώτη ημέρα θεραπείας. Μετά την πρώτη ημέρα θεραπείας η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 16 mg.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Xefo Rapid διατίθενται για χορήγηση από του στόματος και πρέπει να λαμβάνονται μαζί με επαρκή ποσότητα υγρού.

Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιά και έφηβοι

Η λορνοξικάμη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ιδιαίτερη τροποποίηση της δοσολογίας για ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών, αν δεν υπάρχει βλάβη της νεφρικής ή της ηπατικής λειτουργίας. Η λορνοξικάμη πρέπει να χορηγείται με προσοχή επειδή οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό είναι

λιγότερο καλά ανεκτές σε αυτήν την ομάδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται μείωση της συχνότητας χορήγησης του Xefo Rapid σε μία φορά ημερησίως, σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Συνιστάται μείωση της συχνότητας χορήγησης του Xefo Rapid σε μία φορά ημερησίως, σε ασθενείς που πάσχουν από ηπατική δυσλειτουργία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας τη μικρότερη αποτελεσματική δόση για το μικρότερο χρονικό διάστημα που απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη λорνοξικάμη ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Θρομβοπενία
- Υπερευαισθησία (συμπτώματα όπως άσθμα, ρινίτιδα, αγγειοοίδημα ή κνίδωση) σε άλλα ΜΣΑΦ, περιλαμβανομένου και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος
- Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια
- Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, αγγειακή εγκεφαλική αιμορραγία ή άλλες αιμορραγικές διαταραχές
- Ιστορικό αιμορραγίας ή διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα, σχετιζόμενο με προηγούμενη θεραπεία με ΜΣΑΦ
- Ενεργό πεπτικό έλκος ή ιστορικό υποτροπιάζοντος πεπτικού έλκους/αιμορραγίας (δύο ή περισσότερα διακριτά επεισόδια αποδεδειγμένης εξέλκωσης ή αιμορραγίας)
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (Κρεατινίνη ορού > 700 μmol/l)
- Τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Στις παρακάτω διαταραχές, η λорνοξικάμη πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση της σχέσης κίνδυνος/όφελος:

- Νεφρική δυσλειτουργία: Η λорνοξικάμη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού 150-300 μmol/l) έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού 300-700 μmol/l), λόγω εξάρτησης της διατήρησης της νεφρικής αιματικής ροής από τις νεφρικές προσταγλανδίνες. Η θεραπεία με λорνοξικάμη πρέπει να διακοπεί αν η νεφρική λειτουργία χειροτερεύει κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, με καρδιακή ανεπάρκεια, που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά, που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φάρμακα για τα οποία υπάρχει υποψία ή είναι γνωστό ότι μπορούν να προκαλέσουν νεφρική βλάβη.
- Ασθενείς με διαταραχές πήκτικότητας του αίματος: Συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση και εργαστηριακή αξιολόγηση (π.χ. ΑΡΤΤ).
- Ηπατική δυσλειτουργία (π.χ. κίρρωση του ήπατος): Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο κλινικής παρακολούθησης και εργαστηριακής αξιολόγησης σε τακτά χρονικά διαστήματα, επειδή μπορεί να παρατηρηθεί συσσώρευση λорνοξικάμης (αύξηση AUC) μετά από θεραπεία με ημερήσιες δόσεις των 12-16 mg. Πέραν αυτού, η ηπατική δυσλειτουργία δεν φαίνεται να επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της λорνοξικάμης, σε σύγκριση με υγιή άτομα.

- Μακροχρόνια θεραπεία (διάρκειας μεγαλύτερης από 3 μήνες): Συνιστώνται τακτική εργαστηριακή αιματολογική αξιολόγηση (αιμοσφαιρίνη), εργαστηριακή αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας (κρεατινίνη) και των ηπατικών ενζύμων.
- Ηλικιωμένοι ασθενείς άνω των 65 ετών: Συνιστάται παρακολούθηση της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας. Συνιστάται προσοχή σε ηλικιωμένους μετεγχειρητικούς ασθενείς.

Η χρήση της λорνοξικάμης με ταυτοχρόνως χορηγούμενα ΜΣΑΦ περιλαμβανομένων και των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοξυγενάσης-2 πρέπει να αποφεύγεται.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας τη μικρότερη αποτελεσματική δόση για το μικρότερο χρονικό διάστημα που απαιτείται για να ελεγχθούν τα συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.2 και κινδύνους από το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό παρακάτω).

Αιμορραγία, εξέλκωση και διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα: Με όλα τα ΜΣΑΦ έχουν αναφερθεί αιμορραγία, εξέλκωση ή διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, που μπορεί να είναι θανατηφόρες, σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών εκδηλώσεων από το γαστρεντερικό.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας, εξέλκωσης ή διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα είναι μεγαλύτερος όσο αυξάνονται οι δόσεις των ΜΣΑΦ, σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ιδιαίτερα αν αυτό επιπλέκεται με αιμορραγία ή διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.3), και στους ηλικιωμένους. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να αρχίσουν τη θεραπεία με την ελάχιστη χρησιμοποιούμενη δόση. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συνδυασμένης θεραπείας με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων) για αυτούς τους ασθενείς, και επίσης για ασθενείς που απαιτούν ταυτόχρονα χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων δραστικών ουσιών που είναι πιθανό να αυξήσουν τον κίνδυνο από το γαστρεντερικό (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.5). Συνιστάται κλινική παρακολούθηση σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Ασθενείς με ιστορικό τοξικότητας στο γαστρεντερικό σωλήνα, ιδιαίτερα όταν είναι ηλικιωμένοι, πρέπει να αναφέρουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα κοιλιακά συμπτώματα (ειδικά αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα), ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της θεραπείας. Πρέπει να συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εξέλκωσης ή αιμορραγίας, όπως από το στόματος κορτικοστεροειδή, αντιπηκτικά όπως βαρφαρίνη, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης ή αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5).

Όταν εμφανισθεί αιμορραγία ή εξέλκωση του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς που λαμβάνουν λорνοξικάμη, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Τα ΜΣΑΦ πρέπει να δίνονται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό νόσου του γαστρεντερικού συστήματος (ελκώδους κολίτιδας, νόσου του Crohn), επειδή η κατάστασή τους μπορεί να επιδεινωθεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από ΜΣΑΦ, ειδικά αιμορραγία και διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα που μπορεί να είναι θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.3).

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και/ή καρδιακής ανεπάρκειας, επειδή έχουν αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε σχέση με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Απαιτείται κατάλληλη παρακολούθηση και παροχή συμβουλής σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και/ή ήπιας έως μέτριας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, επειδή έχουν αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε σχέση με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Στοιχεία από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικά στοιχεία αναφέρουν ότι η χρήση μερικών ΜΣΑΦ (ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις και σε μακροχρόνια θεραπεία) μπορεί να σχετίζεται με λίγο αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών συμβάντων (για παράδειγμα εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου). Υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για να αποκλειστεί τέτοιος κίνδυνος για τη λорνοξικάμη.

Ασθενείς με μη ρυθμισμένη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριοπάθεια, και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με λорνοξικάμη μετά από προσεκτική εξέταση. Παρόμοια εξέταση πρέπει να γίνεται πριν την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας ασθενών με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα).

Ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ και ηπαρίνη στα πλαίσια ενδορραχιαίας ή επισκληρίδιας αναισθησίας, αυξάνει τον κίνδυνο νωτιαίου/επισκληρίδιου αιματώματος (βλ. παράγραφο 4.5).

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, εκ των οποίων μερικές θανατηφόρες, περιλαμβανομένων της αποφολιδωτικής δερματίτιδας, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χρήση ΜΣΑΦ (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς φαίνεται να εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η εκδήλωση της αντίδρασης συμβαίνει μέσα στον πρώτο μήνα της θεραπείας. Η λорνοξικάμη πρέπει να διακοπεί με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλαβών του βλεννογόνου ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Η λорνοξικάμη μειώνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και παρατείνει το χρόνο ροής και συνεπώς πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται σε ασθενείς με αυξημένη αιμορραγική διάθεση.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ και τακρόλιμους μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας λόγω μειωμένης σύνθεσης προστακυκλίνης στους νεφρούς. Επομένως η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία.

Όπως με τα περισσότερα ΜΣΑΦ, έχουν αναφερθεί περιστασιακή αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών στον ορό, αύξηση της χολερυθρίνης στον ορό ή άλλων παραμέτρων ηπατικής λειτουργίας, καθώς και αυξήσεις της κρεατινίνης στον ορό και του αζώτου ουρίας του αίματος καθώς και άλλες μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές. Σε περίπτωση που μια τέτοια μη φυσιολογική τιμή αποδειχθεί σημαντική ή επιμένει, πρέπει να διακοπεί η χορήγηση της λорνοξικάμης και να γίνουν οι κατάλληλες εξετάσεις.

Η χρήση της λорνοξικάμης, όπως και κάθε φαρμάκου που είναι γνωστό ότι αναστέλλει τη σύνθεση κυκλοξυγενάσης/προσταγλανδίνης, μπορεί να βλάψει τη γονιμότητα και δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που δυσκολεύονται να συλλάβουν ή που υποβάλλονται σε έλεγχο στειρότητας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της λорνοξικάμης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη χορήγηση λορνοξικάμης και

- Σιμετιδίνης: Αυξημένες συγκεντρώσεις της λορνοξικάμης στο πλάσμα. (Δεν έχουν αποδειχθεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ λορνοξικάμης και ρανιτιδίνης ή μεταξύ λορνοξικάμης και αντιόξινων).
- Αντιπηκτικών: Τα ΜΣΑΦ μπορεί αυξήσουν τη δράση των αντιπηκτικών, όπως της βαρφαρίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Πρέπει να γίνεται προσεκτική παρακολούθηση του INR.
- Φαινπροκουμόνης: Μειωμένο αποτέλεσμα της θεραπείας με φαινπροκουμόνη.
- Ηπαρίνης: Τα ΜΣΑΦ αυξάνουν τον κίνδυνο νωτιαίου ή επισκληρίδιου αιματώματος όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με ηπαρίνη στα πλαίσια νωτιαίας ή επισκληρίδιας αναισθησίας.
- Αναστολέων MEA: Η αντιυπερτασική δράση του αναστολέα MEA μπορεί να μειωθεί.
- Διουρητικών: Μειωμένη διουρητική και αντιυπερτασική δράση των διουρητικών της αγκύλης και των θειαζιδικών διουρητικών.
- β-αδρενεργικών αναστολέων: Μειωμένη αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα.
- Διγοξίνης: Μειωμένη νεφρική κάθαρση της διγοξίνης.
- Κορτικοστεροειδών: Αυξημένος κίνδυνος εξέλκωσης ή αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Αντιβιοτικών της κατηγορίας των κινολονών: Αυξημένος κίνδυνος επιληπτικών κρίσεων.
- Αντιαμοπεταλιακών παραγόντων: Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Άλλων ΜΣΑΦ: Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα.
- Μεθοτρεξάτης: Αυξημένη συγκέντρωση της μεθοτρεξάτης στον ορό. Μπορεί να προκύψει αυξημένη τοξικότητα. Όταν πρέπει να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονη θεραπεία, πρέπει να γίνεται προσεκτική παρακολούθηση.
- Εκλεκτικών αναστολέων της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs): Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Λιθίου: Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου, και έτσι η συγκέντρωση του λιθίου στον ορό μπορεί να αυξηθεί πάνω από τα τοξικά όρια. Επομένως απαιτείται παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό, ιδιαίτερα κατά την έναρξη, προσαρμογή και διακοπή της θεραπείας.
- Κυκλοσπορίνης: Αυξημένη συγκέντρωση κυκλοσπορίνης στον ορό. Η νεφροτοξικότητα της κυκλοσπορίνης μπορεί να αυξηθεί μέσω των επιδράσεών της στη νεφρική προσταγλανδίνη. Κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται.
- Σουλφονουριών: Αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας.
- Γνωστών επαγωγέων και αναστολέων των ισοενζύμων CYP2C9: Η λορνοξικάμη (όπως και άλλα ΜΣΑΦ που εξαρτώνται από το κυτόχρωμα P450 2C9 (ισοένζυμο CYP2C9)) έχει αλληλεπιδράσεις με γνωστούς επαγωγείς και αναστολείς των ισοενζύμων CYP2C9 (βλ. παράγραφο 5.2 Βιομετατροπή).
- Τακρόλιμους: Αυξάνει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας λόγω μειωμένης σύνθεσης προστακυκλίνης στους νεφρούς. Κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται.

Η τροφή μπορεί να μειώσει την απορρόφηση κατά περίπου 20% και να αυξήσει τον T_{max} .

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η λορνοξικάμη αντενδείκνυται στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στο πρώτο και στο δεύτερο τρίμηνο και στον τοκετό επειδή δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της λορνοξικάμης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την εγκυμοσύνη και/ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής και καρδιακής δυσπλασίας μετά από χρήση ενός αναστολέα της σύνθεσης προσταγλανδινών στην αρχή της εγκυμοσύνης. Ο κίνδυνος πιστεύεται ότι αυξάνεται με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Σε ζώα, η χορήγηση ενός αναστολέα της σύνθεσης προσταγλανδινών έχειδειχθεί ότι έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση και εμβρυϊκή θνησιμότητα. Κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης, δεν πρέπει να χορηγούνται αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Οι αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών, όταν χορηγούνται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, μπορεί να εκθέσουν το έμβρυο σε καρδιοπνευμονική τοξικότητα (πρώρη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση) και σε νεφρική δυσλειτουργία που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια και για αυτό το λόγο σε μειωμένη ποσότητα αμνιακού υγρού. Στο τέλος της εγκυμοσύνης, οι αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν τη μητέρα και το έμβρυο σε αυξημένο χρόνο ροής και αναστολή των συσπάσεων της μήτρας, που μπορεί να καθυστερήσει ή να παρατείνει τον τοκετό. Για αυτό το λόγο, η χρήση της λορνοξικάμης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Γαλουχία

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την απέκκριση της λορνοξικάμης στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η λορνοξικάμη απεκκρίνεται στο γάλα αρουραίων που θηλάζουν σε σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις. Για αυτό το λόγο η λορνοξικάμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη και/ή υπνηλία υπό θεραπεία με λορνοξικάμη, πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ είναι γαστρεντερικής φύσης. Μπορεί να εμφανιστούν πεπτικά έλκη, διάτρηση ή αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, μερικές φορές θανατηφόρες, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.4). Ναυτία, έμετος, διάρροια, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, μέλαινα, αιματέμεση, ελκώδης στοματίτιδα, έξαρση κολίτιδας και νόσου του Crohn (βλ. παράγραφο 4.4) έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση ΜΣΑΦ. Λιγότερο συχνά, έχει παρατηρηθεί γαστρίτιδα.

Περίπου 20% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με λορνοξικάμη μπορεί να αναμένεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της λορνοξικάμης περιλαμβάνουν ναυτία, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, έμετο και διάρροια. Αυτά τα συμπτώματα έχουν γενικά παρουσιαστεί σε λιγότερο από 10% των ασθενών σε διαθέσιμες μελέτες.

Οίδημα, υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Στοιχεία από κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικά στοιχεία αναφέρουν ότι η χρήση μερικών

ΜΣΑΦ (ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις και σε μακροχρόνια θεραπεία) μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών συμβάντων (για παράδειγμα εμφράγματος του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου) (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακάτω υπάρχει κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών που γενικά παρουσιάστηκαν σε περισσότερο από 0,05% των 6.417 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε κλινικές δοκιμές φάσεων II, III και IV.

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$). Συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Σπάνιες: Φαρυγγίτιδα.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες: Αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία, παρατεταμένος χρόνος ροής.

Πολύ σπάνιες: Εκχύμωση.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Υπερευαισθησία.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές: Ανορεξία, μεταβολές βάρους.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: Αϋπνία, κατάθλιψη.

Σπάνιες: Σύγχυση, νευρική κατάσταση, διέγερση.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Ήπια και παροδική κεφαλαλγία, ζάλη.

Σπάνιες: Υπνηλία, παραισθησία, δυσγευσία, τρόμος, ημικρανία.

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: Επιπεφυκίτιδα.

Σπάνιες: Οπτικές διαταραχές.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: Ίλιγγος, εμβοές.

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, οίδημα, καρδιακή ανεπάρκεια.

Αγγειακές διαταραχές

Μη συχνές: Έξαψη, οίδημα.

Σπάνιες: Υπέρταση, έξαψη, αιμορραγία, αιμάτωμα.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: Ρινίτιδα.

Σπάνιες: Δύσπνοια, βήχας, βρογχόσπασμος.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, διάρροια, έμετος.

Όχι συχνές: Δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, ερυγί, ξηροστομία, γαστρίτιδα, γαστρικό έλκος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δωδεκαδακτυλικό έλκος, εξέλκωση του στόματος.

Σπάνιες: Μέλαινα, αιματέμεση, στοματίτιδα, οισοφαγίτιδα, γαστροοισοφαγική

παλινδρόμηση, δυσφαγία, αφθώδης στοματίτιδα, γλωσσίτιδα, διατρηθέν πεπτικό έλκος.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: Αύξηση στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, SGPT (ALT) ή SGOT (AST).

Σπάνιες: Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική.

Πολύ σπάνιες: Ηπατοκυτταρική βλάβη.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: Εξάνθημα, κνησμός, υπεριδρωσία, εξάνθημα ερυθριματώδες, κνίδωση, αλωπεκία.

Σπάνιες: Δερματίτιδα, πορφύρα.

Πολύ σπάνιες: Οιδηματώδεις και πομφολυγώδεις αντιδράσεις, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: Αρθραλγία.

Σπάνιες: Οστικός πόνος, μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Σπάνιες: Νυκτουρία, διαταραχές ούρησης, αύξηση επιπέδων αζώτου ουρίας αίματος και κρεατινίνης.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: Αίσθημα κακουχίας, οίδημα προσώπου.

Σπάνιες: Εξασθένηση.

4.9 Υπερδοσολογία

Προς το παρόν, δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας για να επιτρέψει τον προσδιορισμό των συνεπειών μιας υπερδοσολογίας ή να προτείνει ειδικά μέτρα αντιμετώπισής της. Όμως, μπορεί να αναμένεται ότι μετά από υπερδοσολογία με λорνοξικάμη, μπορούν να παρατηρηθούν τα ακόλουθα συμπτώματα: Ναυτία, έμετος, εγκεφαλικά συμπτώματα (ζάλη, διαταραχές στην όραση). Σοβαρά συμπτώματα είναι η αταξία εξελισσόμενη σε κόμα και κράμπες, ηπατικές και νεφρικές βλάβες και ενδεχομένως διαταραχές ηκτικότητας.

Στην περίπτωση που έχει συμβεί υπερδοσολογία ή που υπάρχει υποψία υπερδοσολογίας, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακοπεί. Λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής της, η λорνοξικάμη απεκκρίνεται γρήγορα. Η λорνοξικάμη δεν μπορεί να αιμοδιωλισθεί. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο. Πρέπει να εξετάζεται η εφαρμογή των συνηθισμένων μέτρων επείγουσας αντιμετώπισης, περιλαμβανομένης και της πλύσης στομάχου. Βάσει θεωρητικών δεδομένων, μόνο η χορήγηση ενεργού άνθρακα αμέσως μετά τη λήψη λорνοξικάμης μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της απορρόφησης του σκευάσματος. Οι διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος μπορούν για παράδειγμα να αντιμετωπισθούν με ένα προσταγλανδινικό ανάλογο ή ρανιτιδίνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιφλεγμονώδη και αντιρευματικά προϊόντα, μη στεροειδή, οξικάμες

Κωδικός ATC: M01 AC05

Η λорνοξικάμη είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο με αναλγητικές ιδιότητες και ανήκει στην κατηγορία των οξικαμών. Ο τρόπος δράσης της λорνοξικάμης σχετίζεται κυρίως

με την αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών (αναστολή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση) που οδηγεί σε απευαισθητοποίηση των περιφερικών υποδοχέων του πόνου και συνεπώς σε αναστολή της φλεγμονής. Έχει επίσης αναφερθεί κεντρική δράση στην υποδοχή του πόνου που φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις.

Η λорνοξικάμη δεν επηρεάζει τα ζωτικά σημεία (π.χ. θερμοκρασία σώματος, αναπνευστικό ρυθμό, καρδιακό ρυθμό, αρτηριακή πίεση, ΗΚΓ, σπυρομετρία).

Οι αναλγητικές ιδιότητες της λорνοξικάμης έχουν επιτυχώς αποδειχθεί σε αρκετές κλινικές δοκιμές κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του φαρμάκου.

Λόγω τοπικού ερεθισμού του γαστρεντερικού σωλήνα και συστηματικής εξελκωτικής δράσης σχετιζόμενης με την αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών, οι επιπτώσεις στο γαστρεντερικό είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από θεραπεία με λорνοξικάμη όπως φαίνεται από άλλα ΜΣΑΦ.

Σε μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με άλγος μετά από χειρουργική αφαίρεση ενός ενσφηνωμένου τρίτου γομφίου, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Xefo Rapid έδειξαν ταχύτερη έναρξη δράσης συγκρινόμενα με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Xefo.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η λорνοξικάμη απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως από το γαστρεντερικό σωλήνα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 30 λεπτά περίπου. Η C_{max} για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Xefo Rapid είναι υψηλότερη από τη C_{max} για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Xefo και ισοδύναμη με τη C_{max} για την παρεντερική μορφή του Xefo. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Xefo Rapid είναι 90-100% που ισοδυναμεί με την απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Xefo. Δεν παρατηρήθηκε φαινόμενο πρώτης διόδου. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης είναι 3-4 ώρες.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την ταυτόχρονη λήψη των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων Xefo Rapid μαζί με γεύματα, αλλά βάσει στοιχείων για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Xefo μπορεί να αναμένονται μείωση στη C_{max} , αύξηση στον T_{max} και μείωση στην απορρόφηση (AUC) της λорνοξικάμης.

Κατανομή

Η λорνοξικάμη βρίσκεται στο πλάσμα σε αναλλοίωτη μορφή και στη μορφή του υδροξυλιωμένου μεταβολίτη της. Το ποσοστό σύνδεσης της λорνοξικάμης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 99% και δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση.

Βιομετατροπή

Η λорνοξικάμη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, κυρίως στην ανενεργή 5-υδροξυλорνοξικάμη με υδροξυλίωση. Το CYP2C9 εμπλέκεται σε αυτή τη βιομετατροπή της λорνοξικάμης. Λόγω γενετικού πολυμορφισμού, υπάρχουν άτομα με βραδύ και άτομα με εκτεταμένο μεταβολισμό από αυτό το ένζυμο, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά αυξημένα επίπεδα λорνοξικάμης στο πλάσμα στα άτομα που ο μεταβολισμός είναι βραδύς. Ο υδροξυλιωμένος μεταβολίτης δεν έχει φαρμακολογική δραστηριότητα. Η λорνοξικάμη μεταβολίζεται πλήρως και περίπου τα 2/3 απομακρύνονται μέσω του ήπατος και το 1/3 μέσω των νεφρών ως αδρανής ουσία.

Όταν δοκιμάστηκε σε μοντέλα πειραματόζωων, η λорνοξικάμη δεν προκάλεσε επαγωγή ηπατικών ενζύμων. Από στοιχεία κλινικών μελετών δεν αποδεικνύεται συσσώρευση της λорνοξικάμης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, όταν χορηγείται σύμφωνα με τη

συνιστώμενη δοσολογία. Αυτή η διαπίστωση υποστηρίχθηκε από δεδομένα παρακολούθησης του φαρμάκου από μελέτες διάρκειας ενός έτους.

Απομάκρυνση

Ο μέσος χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της μητρικής ουσίας είναι 3 έως 4 ώρες. Μετά από χορήγηση από του στόματος περίπου το 50% αποβάλλεται με τα κόπρανα και το 42% μέσω των νεφρών, κυρίως ως 5-υδροξυλορνοξικάμη. Ο χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της 5-υδροξυλορνοξικάμης είναι περίπου 9 ώρες μετά από μια παρεντερική εφάπαξ ή δις ημερήσιως χορήγηση.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών, η κάθαρση μειώνεται κατά 30-40%. Εκτός από μειωμένη κάθαρση, δεν υπάρχει σημαντική μεταβολή στη φαρμακοκινητική της λορνοξικάμης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Δεν υπάρχει σημαντική μεταβολή στη φαρμακοκινητική της λορνοξικάμης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, εκτός από συσσώρευση σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια μετά από 7 ημέρες θεραπείας με ημερήσιες δόσεις των 12 και 16 mg.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Η λορνοξικάμη προκάλεσε νεφροτοξικότητα και εξέλκωση του γαστρεντερικού σωλήνα σε μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρκετά είδη.

Σε ζώα, η χορήγηση αναστολέα της σύνθεσης των προσταγλανδινών έχειδειχθεί ότι οδηγεί σε αυξημένη απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση και σε εμβρυϊκή θνησιμότητα. Επιπλέον, αυξημένες επιπτώσεις διαφόρων δυσπλασιών, περιλαμβανομένων και των καρδιαγγειακών, έχουν αναφερθεί σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε αναστολέας της σύνθεσης των προσταγλανδινών κατά την περίοδο της οργανογένεσης.

Στον αρουραίο, η λορνοξικάμη έβλαψε τη γονιμότητα (επιδράσεις στην ωορρηξία και την εμφύτευση του ωαρίου), και επηρέασε την εγκυμοσύνη και τον τοκετό. Στο κουνέλι και στον αρουραίο, η λορνοξικάμη προκάλεσε πρόωρη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου λόγω αναστολής της κυκλοξυγενάσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας:

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Νάτριο ανθρακικό όξινο
Ασβέστιο φωσφορικό όξινο, άνυδρο
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Ασβέστιο στεατικό

Υμένιο:

Τιτανίου διοξειδίο (E171)
Τάλκης
Προπυλενογλυκόλη
Υπρομελλόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη αλουμινίου/αλουμινίου.

Συσκευασίες: 6, 10, 20, 30, 50, 100, 250 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Υπεύθυνος κυκλοφορίας:

Nycomed Hellas S.A.

Λεωφ. Κηφισίας 196

152 31 Χαλάνδρι, Αθήνα

Τηλ.: 210 6729570, Fax: 210 6729571

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

40653/05/23.11.2006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

14.11.2002 / 31.10.2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10.1.2008