

✓

Xeфо 4 and 8 mg tabul SPC Bulg

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Име на лекарствения продукт

Xeфо 4 mg и 8 mg  
Ксефо 4 mg и 8 mg

### 2. Качествен и количествен

1 филмирана таблетка съдържа лекарствено вещество Lognoxicam 4 mg и 8 mg  
Помощни вещества – виж т. 6.1

### 3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Xeфо 4 mg – бели до бледо жълти продълговати, филмирани таблетки с надпис „L04”  
Xeфо 8 mg - бели до бледо жълти продълговати, филмирани таблетки с надпис „L08”

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

- Краткотрайно лечение на умерени болки, напр. След стоматологични интервенции;
- Лечение на болка при обостряне на ломбаго – ишиас;
- Симптоматично лечение на болка и възпаление при остеоартрит и ревматоиден артрит;

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Начин на приложение

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

##### Дозировка при деца и пациенти в напреднала възраст

Не се препоръчва употребата на Xeфо при деца под 18 годишна възраст. Не се налага промяна на дозировката при пациенти в напреднала възраст, освен в случаите с нарушена бъбречна или чернодробна функция, при които се налага ограничаване на дневната доза. Оптималната схема на дозиране се определя в зависимост от индивидуалното повлияване от лечението.

##### Дозировка при третиране на болка

Препоръчва се дневна доза от 8 mg до 16 mg, разделена на 2 или 3 приема. Дневната доза не трябва да надвишава 16 mg.

##### Дозировка при ревматоиден артрит и остеоартрит

Препоръчва се начална дневна доза от 12 mg, разделена на 2 или 3 приема. Поддържащата доза не трябва да надвишава 16 mg.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 0165/06.07 <sup>07</sup>	
15.06.07	<i>M. M. M.</i>



### Дозировка при бъбречно или чернодробно увреждане

При пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане максималната дневна доза се намалява на 12 mg, разделени на 3 пъти по 4 mg дневно ( за повече подробности виж т. 4.4 )

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т.4.4.).

### **4.3 Противопоказания**

- Пациенти, алергични към лорноксикам или към някоя от помощните съставки;
- Пациенти, с данни за реакции на свръхчувствителност (астма, ринит, ангиоедем или уртикария) към други нестероидни противовъзпалителни средства, включително и ацетил салицилова киселина;
- Кръвоизливи от стомашно-чревния тракт, церебро-вакуларни кръвоизливи или други нарушения на кръвосъсирването;
- Пациенти с активна пептична язва или с анамнеза за рецидивираща пептична язва;
- Пациенти с тежко чернодробно увреждане;
- Пациенти с тежко бъбречно увреждане (серумен креатинин > 700  $\mu\text{mol/l}$ )
- Пациенти с тежка тромбоцитопения;
- Пациенти с тежка сърдечна недостатъчност
- Пациенти в напреднала възраст (над 65 години) и с телесно тегло под 50 kg, подложени на хирургични интервенции.
- Бременност и кърмене;
- Пациенти под 18 годишна възраст;

### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

Xeфо може да се прилага само след внимателна преценка на съотношението риск/полза в следните случаи:

Стомашно чревни язви и анамнестични данни за кръвоизливи

Препоръчва се провеждане на редовен контрол. При пациенти, с данни за развитие на пептична язва и/или кръвоизлив от страна на стомашно чревния тракт по време на употреба на Хефо, трябва да се преустанови приемът на продукта и да се предприемат съответни терапевтични мерки.

Бъбречно увреждане

Пациенти с леко бъбречно увреждане (серумен креатинин 130 – 300  $\mu\text{mol/l}$ ) трябва да се контролират на всеки четири месеца, а тези с умерено бъбречно увреждане (серумен креатинин 300 – 700  $\mu\text{mol/l}$ ) през интервал от 1-2 месеца. При влошаване на бъбречната функция по време на лечението с Хефо, приемът на продукта трябва да се преустанови.

Пациенти с нарушени процеси на кръвосъсирване



Препоръчва се постоянен терапевтичен контрол и някои лабораторни изследвания (напр. протромбиново време).

Чернодробни заболявания (напр. чернодробна цироза)  
Редовен терапевтичен контрол и лабораторни изследвания (напр. чернодробни ензими)

Продължително лечение (период по-продължителен от 3 месеца)  
Препоръчва се провеждане на редовни изследвания на кръвта (стойност на хемоглобин, по отношение на бъбречните функции (креатинин) както и изследване на чернодробни ензими).

Пациенти в напреднала възраст (над 65 години)  
Препоръчва се проследяване на бъбречната и чернодробната функция.

Важно е да се контролира бъбречната функция при пациенти:

- Подложени на сериозни оперативни интервенции
- При стресирана бъбречна функция, напр. в резултат масивна кръвозагуба или тежка дехидратация;
- Страдащи от сърдечна недостатъчност
- Лекувани едновременно с диуретици
- Проведящи едновременно лечение с лекарствени продукти, за които е установено или съществува подозрение, че увреждат бъбреците;

НСПВС прилагани едновременно с хепарин, повишават риска от спинален/епидурален хематом при спинална или перидурална анестезия.

Както всички продукти, инхибиращи циклооксигеназата, лорноксикам не трябва да се приема от жени, възнамеряващи да забременеят.

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени като за контролиране на симптомите се употребява възможно най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок от време (вижте т. 4.2. и по-долу посочените гастро-интестинални и сърдечно-съдови рискове).

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти:

Необходимо е да се осигурят подходящо наблюдение и съвет за пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена конгестивна сърдечна недостатъчност, тъй като има съобщения за отоци и задръжка на течности, свързани с лечението с НСПВС.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи такъв риск при Lornoxicam.

Пациенти с неконтролирана хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест трябва да се лекуват с Lornoxicam само след внимателно обмисляне. Такова



обмисляне трябва да се прави преди започване на дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене)

#### 4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия

Едновременно приложение на ХеFO и

- антикоагуланти или инхибитори на тромбоцитната агрегация: може да удължи времето на кръвене (увеличен риск от кръвоизлив).
- други нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти: може да увеличи риска от нежелани реакции.
- бримкови диуретици: понижава бъбречната продукция на простагландини което води до понижаване диуретичния и понижавания кръвното налягане ефект на бримковите диуретици, което може да доведе до хипертония и задълбочаване на застойна сърдечно недостатъчност.
- бета-адренергични блокери: повишава кръвното налягане и нарушава контрола на кръвното налягане.
- сулфанилурейни продукти: може да увеличи хипогликемичния ефект.
- АСЕ инхибитори: може да понижи ефекта на АСЕ инхибиторите.
- литий: може да доведе до понижаване на литиевия клирънс и по този начин да се увеличи концентрацията на литий до възможна литиева интоксикация .
- метотраксат и циклоспорини: увеличава серумна концентрация на метотраксат и циклоспорин.
- циметидин: висока плазмена концентрация на lornoxicam (не е установено лекарствено взаимодействие между ХеFO и ранитидин или ХеFO и антиацидни лекарствени продукти).
- дигоксин: понижен бъбречен клирънс на дигоксин, което може да доведе до дигиталисова интоксикация.

Лорноксикам, както и другите НСПВС зависещи от цитохром P450C9(CYP2C9), взаимодейства с известните индуктори и инхибитори на CYP2C9 изоензим (напр транилципрохин и рифампицин). Виж т. 5.2

НСПВС прилагани едновременно с хепарин, повишават риска от спинален/епидурален хематом при спинална или перидурална анестезия.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Поради липса на клиничен опит Хеfo не трябва да се прилага.

Безопасността на Хеfo по време на бременност и кърмене не е установена, поради което се забранява приемът на продукта при тези състояния.

Няма клинични данни относно евентуалното преминаване на лорноксикам в кърмата. Установените предклинични данни сочат, че лорноксикам преминава в кърмата на животни (при плъхове концентрацията в кърмата е около 30 % от тази в кръвообращението на майката).

Инхибирането на простагландиновата синтеза може да има нежелан ефект върху бремеността и/или ембрио феталното развитие. Данните от епидемиологичните проучвания



показват повишен риск от спонтанен аборт и сърдечни малформации при прилагане на инхибитори на простагландиновата синтеза по време на бременост. Абсолютният риск от сърдечно-съдови малформации се повишава от по-малко от 1% до приблизително 1,5%. Изглежда рискът се повишава с повишаване на дозата и продължителността на лечението. При животни прилагането на инхибитори на простагландиновата синтеза е предизвикало повишаване на пре- и постимплационните загуби и ембриофеталния леталитет. В допълнение, повишена честота на различни малформации, включително сърдечно съдови, е докладвана при животни, получавали инхибитор на простагландиновата синтеза по време на органогенезата. По време на първото и второто тримесечие от бремеността не трябва да се прилагат инхибитори на простагландиновата синтеза, освен при крайна необходимост. Ако инхибитори на простагландиновата синтеза се прилагат при жени, опитващи се да забременеят, или по време на първото или второто тримесечие на бремеността дозата и продължителността на лечението трябва да бъдат възможно най-малки.

По време на третото тримесечие на бремеността инхибитори на простагландиновата синтеза може да причинят на фетуса:

- Кардио-пулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на дуктус артериозус и пулмонална хипертензия);
- Бъбречна дисфункция, която може да прогресира до бъбречна недостатъчност с олигохидроамниоза.

И на майката и новороденото в края на бремеността:

- Възможно удължаване на времето на кървене;
- Инхибиране на маточните контракции, причиняващо закъсняло и забавено раждане.

Поради това инхибиторите на простагландиновата синтеза са противопоказни през третото тримесечие на бремеността.

#### **4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са необходими специални предупреждения, тъй като НСПВС не оказват такова влияние

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

При приблизително 16 % от пациентите (в случай на дългосрочно лечение 20 – 25%) може да се очакват нежелани лекарствени реакции по отношение на стомашно-чревния тракт, при 5 % може да се наблюдават общи нарушения и/или нарушения в нервната система и при 2 % - кожни реакции.

Както при всички други нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, включително и при оксикамите, може да се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции:

- стомашно-чревни язви с чревна перфорация, които могат да бъдат тежки;
- дуоденални язви, хематемеза и мелена;
- възможно начало на тежки кожни реакции и сериозни реакции на свръхчувствителност, които могат да бъдат животозастрашаващи;



- в нечести случаи: интерстициален нефрит, гломерулонефрит, бъбречна медуларна некроза или нефротичен синдром;
- нарушения в кръвна картина, кръвна дискразия, левкоцитопения.

#### Стомашно-чревни нарушения

Чести ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ): коремна болка, диария, диспепсия, гадене, повръщане.

Нечести ( $< 1\%$ ): запек, дисфагия, сухота в устата, метеоризъм, гастрит, гастроезофагиален рефлукс, пептична язва и/или стомашно-чревен кръвоизлив, стоматит, хемороиден кръвоизлив.

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: замаяност, главоболие.

Нечести: безсъние, сънливост, физическо неразположение, слабост, зачервяване на лицето.

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: алоpecia, дерматит, прурит, повишено изпотяване, обрив, уртикария, червено-морави петна по кожата или лигавиците, екхимози.

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: тромбоцитопения, увеличено време на кръвене, анемия, намаляване на еритроцитите, хемоглобина, левкоцитите.

#### Сърдечни нарушения

Нечести: едем, хипертензия, сърцебиене, тахикардия, хипотензия.

#### Нарушения на нервната система

Нечести: сънливост, замаяност, световъртеж, парестезия, тремор, нарушение на вкусовите възприятия.

#### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея, бронхоспазъм, кашлица, ринит.

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: увеличаване на кръвните нива на креатинина и уреята.

Нечести: микционни нарушения.

#### Психични нарушения

Нечести: възбуда и депресия.

#### Хепато-билиарни нарушения

Чести: увеличаване на нивата на серумните трансминази и алкалните фосфатази.

Нечести: анормална чернодробна функция.

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: миалгия, крампи на долните крайници.



#### Нарушения на очите

Нечести. конюнктивити, зрителни нарушения.

#### Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: бучене в ушите.

#### Нарушения на имунната система

Нечести: алергични реакции.

#### Нарушения в метаболизма и храненето

Нечести: промяна в апетита, промени в телесното тегло.

Нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат намалени, ако контролирането на симптомите се постига при възможно най-краткотрайно лечение.

### **4.9 Предозиране**

Не са установени случаи на предозиране, които да послужат за основа на преценка на последствията или за препоръчване на специфични терапевтични мероприятия. Все пак, като евентуални симптоми на предозиране с Хефо биха могли да се приемат – гадене и повръщане, от страна на ЦНС ( световъртеж, атаксия, достигаща до кома и гърчове), бъбречни и чернодробни функционални промени и евентуално нарушени процеси на кръвосъсирване.

При явно или подозирано предозиране, приемът трябва да се преустанови. Поради краткото време на полуелимирация, лорноксикам се екскретира бързо. Лорноксикам не се диализира и досега не е известен специфичен антидот. Трябва да се имат пред вид обичайните спешни мероприятия, включително и стомашна промивка. По принцип само незабавното прилагане на активен въглен може да намали резорбцията на Хефо. За стомашно-чревните смущения може да се приложи простагландинов аналог или ранитидин.

## **5. Фармакологични данни**

### **5.1 Фармакодинамични данни**

Фармако-терапевтична група: M01AC05

Лорноксикам е НСПВС с аналгетично действие и спада към групата на аксикамите. Начинът му на действие отчасти се дължи на инхибиране синтеза на простагландини ( инхибиране на ензима циклооксигеназа ). Инхибирането на циклооксигеназа не предизвиква увеличено образуване на левкотриени.

Механизмът на аналгетично действие на лорноксикам, както и на другите НСПВС не е напълно изяснен.

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Лорноксикам се резорбира бързо и почти изцяло в стомашно-чревния тракт. Максимални плазмени концентрации се достигат след около 1-2 часа. Абсолютна бионаличност (изчислена от AUC) на Хефо филмирани таблетки е 90 – 100 %.

Не се наблюдава ефект на първото преминаване. Средният елиминационен полуживот е 3-4 часа.



Лорноксикам се открива в серума в непроменена форма и като хидроксилиран метаболит, който не притежава фармакологична активност. Лорноксикам се свързва с плазмените протеини в 99 %, като свързването не зависи от концентрацията. Лорноксикам се метаболизира напълно и около 2/3 се елиминират през черния дроб, а 1/3 през бъбреците под формата на неактивен метаболит.

Лорноксикам както и другите оксиками и диклофенак, се метаболизират с помоща на цитохром P4502C9. Поради генетичния полиморфизъм на този ензим съществуват бавни и бързи метаболизатори, като при бавните метаболизатори може да се достигне висока плазмена концентрация на лорноксикам.

При проведените клинични проучвания с животни е било установено, че лорноксикам не индуцира чернодробни ензими.

Клиничните проучвания не са доказали кумулиране на лорноксикам след многократен прием, съобразен с препоръчаната дозировка. Това се потвърждава и от получените резултати на проведения 1 годишен мониторинг с лекарствения продукт.

Едновременният прием на лорноксикам с храна намалява  $C_{max}$  с около 30 %, а  $T_{max}$  се удължава от 1,5 часа до 2,3 часа. Резорбцията на лорноксикам ( изчислена въз основа на AUC ) може да се намали до 20 %. Едновременният прием на антиацидни средства не оказва влияние върху фармакокинетиката на лорноксикам. При пациенти в напреднала възраст бъбречният клирънс намалява с 30 – 40 % , но други промени в кинетичния профил не са наблюдавани. При пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност също не е установена значителна промяна във фармакокинетиката на продукта.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При повечето от проведените клинични проучвания за токсичност са били установени обичайните за всички НСПВС промени в стомашно-чревния тракт и бъбреците, свързани с характерните им фармакологични ефекти. Получените данни от изследванията за хронична токсичност при примати са установили, че приемът на дневна доза от 0,25 mg/kg в продължение на 1 година е поносима.

Проведени са клинични проучвания “ин-витро” и “ин-виво” по отношение на мутагенност на лорноксикам. Установените данни, както и данните от проведеното допълнително “ин-виво” и “ин-витро” проучване – свързване с ДНК , сочат, че няма категорично доказателство за гено-токсично активност на лорноксикам. Независимо от индукцията на хромозомни аберации “ин-виво” в клетки на костен мозък само при максималните дози и по-всяка вероятност са свързани с токсичен ефект върху костния мозък и последваща регенеративна пролиферация. При проведените “ин-витро” проучвания не е установено свързване на лорноксикам с ДНК. Тези изводи си подкрепят и от отрицателните резултати, получени при проведените проучвания за канцерогенност, при които са третирани мишки в продължение на 96 седмици и плъхове в продължение на 104 седмици. Лорноксикам не оказва влияние върху средната честота на поява на неоплазми, степента на злокачественост и метастазите.

При поведените предклинични проучвания не са били установени нежелани реакции по отношение на фертилитет при мъжките индивиди, но при женските е било наблюдавано повлияване на овулацията и нидацията на оплодената яйцеклетка, както и удължаване на гестационния процес и процеса на раждане.





Предклиничните проучвания с лорноксам относно ефекта му върху репродуктивността и развитието на плода са извършени с плъхове и зайци. В резултат на инхибиране на ензима циклооксигеназа, е било установено, че лорноксикам предизвиква преждевременно затваряне на ductus arteriosus. Въпреки, че не са установени данни за тератогенност, употребата на Xefo по време на бременност е противопоказна, поради липсата на достатъчно клиничен опит с хора.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1 Списък и количество на помощните съставки**

Сърцевина: Magnesium stearate, Povidone K 25, Croscarmellose sodium, Microcrystalline cellulose, Lactose

Филмово покритие: Macrogol 6000, Titanium dioxide ( E 171), Talc, Hypromellose.

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни

### **6.3 Срок на годност**

Xefo 4 mg – 4 години.

Xefo 8 mg – 4 години.

### **6.4 Специални условия за съхранение**

При температура под 25 ° C.

### **6.5 Данни за опаковката**

Първична опаковка - блистери от непрозрачно PVC фолио със сребърно оцветено (4 mg филм-таблетки) и златисто оцветено (8 mg филм-таблетки) алуминиево фолио. Блистертът съдържа 10 филм-таблетки.

Вторична опаковка - картонена кутия:

- съдържаща 1 блистер от 10 таблетки
- съдържаща 3 блистера от 10 таблетки

## **7. Притежател на разрешението за употреба**

Nucomed Austria GmbH,  
St.- Peter 25, A – 4020 Linz, Austria

## **8. Регистрационен номер**

9600042 Xefo 0,004 g; 9600028 Xefo 0,008 g

## **9. Дата на първо разрешаване за употреба**

Xefo 0,004 g - 12.04.1996; Xefo 0,008 g - 05.04.1996

## **10. Дата на последна редакция на текста**

04.2007 год.

