

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

15.06.07

Merril

1. Име на лекарствения продукт

XEFO®

8 mg powder and solvent for solution for injection (4mg/ml, 2ml)

КСЕФО

8 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор (4mg/ml, 2 ml)

2. Качествен и количествен състав

Един флакон съдържа 8 mg lornoxicam. При разреждане според препоръките се получават 4 mg/ml lornoxicam.

За помощните вещества виж т. 6.1

3. Лекарствена форма

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.
Жълта твърда субстанция.

4. Клинични данни**4.1. Терапевтични показания**

За краткотрайно лечение на умерено силна следоперативна болка, като болка след стоматологична хирургическа интервенция.

4.2. Дозировка и начин на приложение

XEFO 8 mg прах за инжекционен разтвор трябва да се разтвори в 2ml вода за инжекции преди да се инжектира. pH на приготвения разтвор е около 8,7. Осмоларността на приготвения разтвор е около 328 mosmol/kg. Пътят на приложение е като интравенозна или интрамускулна инжекция.

Когато XEFO се прилага като интравенозна инжекция, продължителността на инжектиране трябва да бъде поне 15 секунди. Когато се прилага интрамускулна инжекция – поне 5 секунди.

Lornoxicam трябва да се прилага на дози от 8 mg и общата дневна доза не трябва да надвишава 16 mg. При някои пациенти може да се наложи допълнителна доза от 8 mg в рамките на 24 часа. Увеличаване на максимално допустимата дневна доза за първия ден на лечението е до 24 mg.



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

ХЕФО не трябва да се прилага при следните групи пациенти:

- 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-васкуларни 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 противопоказания и специални предупреждения за употреба

Хефо 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
- Провеждащи 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 Logloxicam.

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 Logloxicam 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 и други взаимодействия



Едновременно приложение на Хефо и

- антикоагуланти или инхибитори на тромбоцитната агрегация: може да удължи времето на кървене (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 хипертензия 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 Хефо и ранитидин или Хефо и антиацидни лекарствени продукти).
- дигоксин: понижен бъбречен клирънс на дигоксин, което може да доведе до дигиталисова интоксикация.

Лорноксинам, 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 Хефо не трябва да се прилага.

Безопасността на Хефо 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);
- Бъбречва 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, гастроэзофагиален рефлукс, пептична язва и/или стомашно-чревен кръвоизлив, стоматит, хемороиден кръвоизлив.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: замаяност, главоболие, реакции на мястото на убождането.

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

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: алопеция, 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: конюнктивита, 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

До този момент няма натрупан опит по отношение на предозиране с XEFO, който да позволи да се определят последиците от предозирането или да се препоръча специфично лечение. Но в случай на предозиране с XEFO, могат да се наблюдават следните симптоми: гадене и повръщане, церебрални симптоми (замаяност, атаксия водеща до кома и гърч). Промяна в чернодробната и бъбречната функция, възможни нарушения в кръвосъсирването.

В случай на установено предозиране или съмнение за такова, лечението трябва да бъде преустановено. Поради това, че lornoxicam има много късо време на полуелиминиране, той се екскретира бързо. Lornoxicam не се диализира. Специфичен антидот не е известен до момента. Необходимо е да се предприемат обичайните спешни мерки. Стомашно-чревни нарушения напр. могат да се лекуват с простагландинов аналог или ранитидин.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: M01AC05

Lornoxicam е нестероиден противовъзпалителен лекарствен продукт с аналгетични свойства и принадлежи към групата на оксикамите. Действието на lornoxicam се основава на инхибиране на простагландиновата синтеза с балансирано инхибиране на 2 изоензима – циклооксигеназа 1 и циклооксигеназа 2. Инхибирането на циклооксигеназата не довежда до повишено образуване на левкотриен.

Не е известен в детайли начина на действие на lornoxicam като аналгетик (както други нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти).

5.2. Фармакокинетични свойства

XEFO 8 mg прах за инжекционен разтвор е предназначен за интравенозно и интрамускулно приложение. След интрамускулно приложение максимални плазмени концентрации се достигат след приблизително 0,4 часа. Абсолютната бионаличност (изчислена в AUC) след интрамускулно приложение е 97 %. Средният елиминационен полуживот е 3 до 4 часа.



Lornoxicam се открива в плазмата в непроменен вид и като хидроксилиран метаболит. Хидроксилирания метаболит не показва фармакологична активност. Свързването на lornoxicam с плазмени протеини е 99% и е независимо от концентрацията. Lornoxicam се метаболизира напълно и приблизително 1/3 се елиминира през бъбреците, а приблизително 2/3 – чрез черния дроб.

Lornoxicam (подобно на диклофенак и други оксиками) се метаболизира чрез цитохром P4502C9. Поради генетичния полиморфизъм на този ензим, съществуват бавни и бързи метаболизатори, което може да доведе до рязко увеличаване на плазмените нива на lornoxicam при бавните метаболизатори.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Промени в стомашно – чревния тракт и бъбреците се наблюдават в голяма част от проучванията за токсичност, съгласно с предвидените фармакологични ефекти на всички нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти. Резултатите от хронично дозиране при маймуни показва поносима доза от 0,25 mg/kg телесно тегло дневно.

Изследванията на мутагения потенциал на lornoxicam в *in vitro* и в *in vivo* проучвания, включващи и ДНК свързване, не показаха ясно доказателство за присъща генотоксична активност. Въпреки, че са били индуцирали *in vivo* хромозомни аберации в костно-мозъчни клетки, същите са се появили и са били наблюдавани само при максимално допустими дози, и изглежда са били свързани с костно-мозъчна токсичност и последваща регенеративна пролиферация. Освен това няма доказателство за ДНК свързване на lornoxicam в *in vitro* проучвания. Тези заключения са потвърдени от отрицателни резултати в карциногенетични проучвания. В тези проучвания мишки са били дозирани за 96 седмици и плъхове за 104 седмици. Lornoxicam не предизвиква ефект върху общата честота на неоплазмите, степента на злокачественост или многочислеността на неоплазмите.

В предклинични проучвания lornoxicam не е показал нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет, но при женските индивиди lornoxicam повлиява овулацията и нидацията на яйцеклетките и удължава гестационния период и процеса на раждане.

Проведени са предклинични проучвания с lornoxicam върху репродукцията и развитието в плъхове и зайци. Поради инхибиция на циклоксигеназата, предклиничните данни показват, че lornoxicam причинява преждевременно затваряне на ductus arteriosus. Въпреки че не са били открити показания за тератогенен потенциал, XEFO е противопоказан при бременност, поради липса на клинични проучвания при хора.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Mannitol, Trometamol, Disodium edentate.

6.2. Несъвместимости

Няма известни.



6.3. Срок на годност

5 години.

Само за еднократна употреба.

Химични и физични данни за стабилност са демонстрирани за 24 часа при 21°C (+/- 2°C).

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако лекарствения продукт не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба е отговорност на лекаря и не би трябвало да надвишават 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен ако приготвянето на разтвора/разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Флакона да се съхранява във вторичната опаковка.

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

6.5. Данни за опаковката

Първична опаковка:

1 комплект съдържа:

Прах за инжекционен разтвор: стъклен флакон с восъчножълт цвят (4R/8R) с гумена запушалка, пломбирана с алуминиева запушалка.

Вода за инжекции: прозрачна, стъклена ампула.

Опаковки по 1, 5, 6 и 10. Не всички опаковки могат да бъдат предлагани.

6.6. Инструкции за употреба

Инжекционния разтвор се приготвя чрез разтваряне на съдържанието на 1 флакон в 2 ml вода за инжекции от ампула, която придружава флакона с прах за разтвор за инжекции. Разтворът се приготвя непосредствено преди употреба. Разтворът е предназначен за интрамускулна или интравенозна инжекция, прилага се бавно за не по-малко от 15 секунди, ако е като интравенозна инжекция и не по-малко от 5 секунди, ако е като интрамускулна инжекция.

След приготвяне на разтвора, сменете иглата. За интрамускулна инжекция използвайте достатъчно дълга игла за дълбоко интрамускулно инжектиране.

Lognoxiam е съвместим с 0,9 %-ен разтвор на натриев хлорид, 5 %-ен разтвор на декстроза (глюкоза) и разтвор на Рингер.

7. Притежател на разрешителното за употреба

Nycomed Austria GmbH,

St.Peter Strasse 25A – 4020 Linz Austria

8. Регистрационен номер

9700523

9. Дата на първа регистрация

10.08.1998

10. Дата на последна редакция на текста

04.2007

