

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

Xeфо 4 mg и 8 mg
Ксефо 4 mg и 8 mg
Филмирани таблетки

2. Качествен и количествен

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

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки

4. Клинични данни

4.1 Показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

4.3

Начин на приложение

Хефо 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 Хефо 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 което 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.

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)

4.4 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-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;

4.5 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при 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 на пациента:

- Подложени на сериозни оперативни интервенции
- С бъбречна функция, повлияна от стресови ситуации, напр. в резултат масивна кръвозагуба или тежко дехидратиране;
- Страдащи от сърдечна недостатъчност
- Лекувани едновременно с диуретици
- Провеждащи едновременно лечение с лекарствени средства, за които е установено или съществува подозрение, че увреждат бъбреците;

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

4.6 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия
Едновременната употреба на Хефо и:

Антиагреганти или инхибитори на тромбоцитната агрегация
Може да удължи времето на кръвене (повишен риск от кръвоизливи)

Сулфонилурейни препарати
Може да засили хипогликемичния ефект

Други нестероидни противовъзпалителни продукти
Увеличава риска от поява на нежелани реакции

Диуретици
Намалява ефекта от бримковите диуретици

АСЕ инхибитори
Отслабва действието на АСЕ инхибиторите

Литий



Може да доведе до увеличаване на максималната концентрация на литий и по този начин до усилване на нежеланите реакции

Метотрексат

Може да увеличи серумната концентрация на Метотрексат

Циметидин

Повишава се серумната концентрация на лорноксикам (не са наблюдавани взаимодействия на Хефо и ранитидин или антиацидни препарати)

Дигоксин

Води до понижаване клирънса на дигоксин

Лорноксикам, както и другите НСПВС зависещи от цитохром Р4502С9(СYP2С9), взаимодейства с известните индуктори и инхибитори на СYP2С9 изоензим (напр транилципрохин и рифампицин). Виж т. 5.2

4.6 Бременност и кърмене

При тези състояния не трябва да се употребява Хефо, тъй като нве са установени достатъчно клинични данни.

Безопасността на Хефо по време на бременност и кърмене не е установена, поради което се забранява приемът на препарата.

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

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

Нежелани лекарствени реакции с честота между 1 – 10 %

Коремни болки, диария, световъртеж, диспепсия, главоболие, гадене и повръщане.

Нежелани лекарствени реакции с честота под 1 %

Констипация, дисфагия, сухота в устата, флатуленция, гастрит, гастро-езофагеален рефлукс, пептична язва и/или стомашно чревен кръвоизлив, стоматит, хемороидално кървене, функционални чернодробни смущения, алоpecia, дерматит, пруритус, увеличено изпотяване, смущения в уринирането, едем, крампи по долните крайници, парестезия, тремор, конюнктивит, зрителни смущения, тинит, промяна във вкусовите усещания, алергични реакции (напр. зачервяване на лицето, диспнея, обрив, пурпура, ринит, бронхоспазъм, кашлица, хипотония, тахикардия, уртикария), анемия, тромбоцитопения, удължено време на кървене, екхимози, хипертония, палпитации, тахикардия.



повишена възбудимост, депресия, безсъние, сънливост, промяна на апетита и телесното тегло, мигалгия, прилошаване, чувство на слабост.

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 полуелиминиране, 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. Средното време на полуелиминиране 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 помощта на цитохром P4502C9. Поради генетичния полиморфизъм на този ензим съществуват бавни и бързи метаболитатори, 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 проведените 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 лорноксикам 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 Хефо 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

	Таблетка 4 mg	Таблетка 8 mg
Сърцевина		
Magnesium stearate	2,0 mg	2,0 mg
Povidone K 25	5,0 mg	5,0 mg
Croscarmellose sodium	10,0 mg	10,0 mg
Microcrystalline cellulose	85,0 mg	85,0 mg
Lactose	94,0 mg	90,0 mg
Обвивка		
Macrogol 6000	1,1 mg	1,1 mg
Titanium dioxide (E 171)	2,1 mg	2,1 mg
Talc	4,3 mg	4,3 mg
Methylhydroxypropylcellulose	7,5 mg	7,5 mg

6.2 Несъвместимости

Не са известни

6.3 Срок на годност

Хефо 4 mg – 48 месеца

Хефо 8 mg – 48 месеца

6.4 Специални условия за съхранение

При температура под 25 ° C

6.5 Данни за опаковката

Първична опаковка - блистери от алуминиево фолио

Вторична опаковка - картонена кутия:

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

7. Притежател на разрешението за употреба

Nycomed Austria GmbH,

St.- Peter 25, A – 4020

Linz, Austria

8. Регистрационен номер

9700523



9. Дата на първо разрешаване за употреба
28.10.1997

10. Дата на последна редакция на текста

октомври 2003 год.

11. Страни в които е регистриран продуктът
Аржентина, Беларус, Белгия, България, Колумбия, Дания, Еквадор, Англия,
Естония, Финландия, Германия, Гърция, Исландия, Италия, Казахстан, Корея,
Латвия, Литва, Люксембург, Перу, Португалия, Румъния, Русия, Южна
Африка, Испания, Швеция, Швейцария, Тайланд, Венецуела, Югославия

