

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАРФІКС

(LARFIX®)

Склад:

діюча речовина: lornoxicam;

1 таблетка містить 8 мг лорноксикаму;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, Opadry white 03F58750*.

*Opadry white 03F58750: тальк, поліетиленгліколь, гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні, продовгуваті, від білого до жовтуватого кольору таблетки, вкриті оболонкою, з тисненням «L8» з одного боку і гладенькі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ M01A C05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лорноксикам є нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ) з анальгезивними та протизапальними властивостями і належить до класу оксикамів.

Механізм дії. Лорноксикам пригнічує синтез простагландинів (інгібування ферменту циклооксигенази), що призводить до десенсибілізації периферичних ноцицепторів та інгібування запалення. Також передбачається центральний вплив на ноцицептори, який не пов'язаний з протизапальною дією. Лорноксикам не впливає на життєво важливі показники (наприклад, температура тіла, частота дихання, частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, ЕКГ, спірометрія).

У зв'язку з місцевим подразненням шлунково-кишкового тракту і системною ульцерогенною дією, пов'язаною з інгібуванням синтезу простагландину (ПГ), прийом лорноксикаму як і інших

НПЗЗ, часто призводить до розвитку шлунково-кишкових ускладнень.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Лорноксикам швидко і практично повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальної концентрації у плазмі крові (C_{max}) досягає через 1-2 години після прийому препарату. Абсолютна біодоступність лорноксикаму становить 90-100 %. Ефекту першого проходження не спостерігалось. При одночасному прийомі лорноксикаму з їжею C_{max} знижується приблизно на 30 % та T_{max} збільшується з 1,5 години до 2,3 години. Абсорбція лорноксикаму (розрахована відповідно до площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» [AUC]) може знижуватися до 20 %.

Розподіл. У плазмі крові лорноксикам знаходиться у незмінному стані та у неактивній формі свого гідроксильованого метаболіту. Зв'язування лорноксикаму з білками плазми крові становить 99 % і не залежить від його концентрації. Він також виявляється в синовіальній рідині після повторного застосування.

Біотрансформація. Лорноксикам активно метаболізується у печінці шляхом гідроксильовання, спершу у неактивний 5-гідроксилорноксикам. Лорноксикам піддається біотрансформації з участю цитохрому CYP2C9. У результаті генетичного поліморфізму існують особи зі сповільненим та інтенсивним метаболізмом цього ферменту, що може виражатися у помітному збільшенні рівнів лорноксикаму у плазмі крові в осіб зі сповільненим метаболізмом. Гідроксильований метаболіт не має фармакологічної активності. Лорноксикам повністю метаболізується. Приблизно $\frac{2}{3}$ виводиться через печінку та $\frac{1}{3}$ – через нирки у вигляді неактивної сполуки.

Лорноксикам не спричиняв індукції печінкових ферментів при доклінічних дослідженнях. Немає даних про акумуляцію лорноксикаму після багаторазового прийому рекомендованих доз.

Виведення. Період напіввиведення початкової речовини становить 3-4 години. Після перорального прийому близько 50 % виводиться з калом та 42 % - нирками, в основному у вигляді 5-гідроксилорноксикаму. Період напіввиведення 5-гідроксилорноксикаму становить близько 9 годин, після парентерального застосування препарату 1 або 2 рази на добу. Немає доказів того, що швидкість елімінації змінюється при застосуванні повторних доз.

Особливі популяції пацієнтів.

У пацієнтів літнього віку (понад 65 років) кліренс знижується на 30-40 %. Крім зниження кліренсу, немає істотних змін у кінетичному профілі лорноксикаму у пацієнтів літнього віку.

Немає істотної зміни кінетичного профілю лорноксикаму у пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю, за винятком кумуляції, у пацієнтів з хронічним захворюванням печінки, після 7 днів терапії з застосуванням добових доз 12 мг та 16 мг.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Короткочасне симптоматичне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня у дорослих.

- Симптоматичне лікування болю та запалення при остеоартриті у дорослих.
- Симптоматичне лікування болю та запалення при ревматоїдному артриті у дорослих.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до лорноксикаму або до компонентів препарату.
- Тромбоцитопенія.
- Гіперчутливість (симптоми, подібні до таких як при астмі, риніті, ангіоневротичному набряку або кропив'янці) до інших НПЗЗ, включаючи ацетилсаліцилову кислоту.
- Тяжка форма серцевої недостатності.
- Шлунково-кишкові кровотечі, цереброваскулярні кровотечі або інші кровотечі.
- Шлунково-кишкова кровотеча або перфорація в анамнезі, що пов'язані з попередньою терапією НПЗЗ.
- Активна рецидивуюча пептична виразка шлунка/кровотеча або рецидивуюча пептична виразка шлунка/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди доведеного розвитку виразки або кровотечі).
- Тяжка форма печінкової недостатності.
- Тяжка форма ниркової недостатності (рівень сироваткового креатиніну > 700 мкмоль/л).
- Третій триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні з лорноксикамом:

Циметидин: підвищення концентрації лорноксикаму у плазмі крові, що може збільшити ризик несприятливих ефектів лорноксикаму (взаємодії між лорноксикамом та ранітидином або лорноксикамом та антацидами не виявлено).

Антикоагулянти: НПЗЗ можуть підсилювати дію антикоагулянтів, наприклад, варфарину (див. розділ «Особливості застосування»). Слід проводити ретельний моніторинг рівня міжнародного нормалізованого індексу.

Фенпрокумон: знижується ефективність лікування фенпрокумоном.

Гепарин: НПЗЗ збільшують ризик кровотеч та виникнення спинномозкової/епідуральної гематом при застосуванні одночасно з гепарином під час спинномозкової або епідуральної анестезії (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори АПФ: може зменшуватися дія інгібіторів АПФ.

Діуретики: послаблення діуретичного та гіпотензивного ефекту петльових, тіазидних і калійзберігаючих діуретиків (підвищений ризик гіперкаліємії та нефротоксичності).

Блокатори бета-адренорецепторів: зниження гіпотензивного ефекту.

Блокатори рецепторів ангіотензину II: зниження гіпотензивного ефекту.

Дигоксин: зниження ниркового кліренсу дигоксину, що збільшує ризик токсичності дигоксину.

Кортикостероїди: збільшення ризику виникнення шлунково-кишкових виразок або кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

Антибактеріальні засоби групи хінолону (наприклад левофлоксацин, офлоксацин): підвищується ризик виникнення судом.

Антитромбоцитарні препарати (наприклад клопідогрель): підвищується ризик виникнення кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші НПЗЗ: підвищується ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч або виразок.

Метотрексат: підвищення концентрації метотрексату в сироватці крові, що призводить до збільшення його токсичності. При одночасному застосуванні необхідний ретельний моніторинг.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС): підвищений ризик виникнення кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарати літію: НПЗЗ знижують нирковий кліренс літію, таким чином, концентрація сироваткового літію може перевищувати поріг токсичності. Необхідно контролювати рівень літію в сироватці крові, особливо на початку лікування, при коригуванні дози та припиненні лікування.

Циклоспорин: підвищення концентрації циклоспорину у сироватці крові. Можливе підвищення нефротоксичності циклоспорину, що зумовлено ефектами, опосередкованими простагландинами нирок. При комбінованій терапії необхідно контролювати функцію нирок.

Похідні сульфанілсечовини (наприклад, глібенкламід): підвищується ризик гіпоглікемії.

Відомі індуктори та інгібітори CYP2C9 ізоферментів: лорноксикам (як і інші НПЗЗ, що залежать від цитохрому P450 2C9 (CYP2C9 ізофермент)) взаємодіє з відомими індукторами та інгібіторами CYP2C9 ізоферментів (див. розділ «Біотрансформація»).

Такролімус: підвищений ризик нефротоксичності внаслідок зниження синтезу простагліну в нирках. При комбінованій терапії необхідно контролювати функцію нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Пеметрексед: НПЗЗ можуть знижувати нирковий кліренс пеметрекседу, внаслідок чого підвищується ниркова та шлунково-кишкова токсичність та мієлосупресія.

Оскільки вживання їжі уповільнює абсорбцію лорноксикаму, таблетки Ларфікс не слід приймати з їжею у разі необхідності швидкого початку їх ефективної дії (полегшення болю).

Прийом їжі знижує абсорбцію приблизно на 20 % та збільшує T_{max} (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Особливості застосування.

Лорноксикам зменшує агрегацію тромбоцитів і подовжує час кровотечі. Отже, слід бути обережними при призначенні пацієнтам із підвищеною схильністю до кровотеч.

Лорноксикам слід призначати тільки після ретельної оцінки очікуваної користі від терапії і можливого ризику таким пацієнтам:

– Пацієнтам з порушенням функції нирок: лорноксикам слід з обережністю застосовувати пацієнтам з легкою (рівень сироваткового креатиніну 150–300 мкмоль/л) та помірною нирковою недостатністю (рівень сироваткового креатиніну 300–700 мкмоль/л) через важливу роль простагландинів у підтримці ниркового кровотоку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі погіршення функції нирок лікування лорноксикамом слід припинити.

– Пацієнтам після обширних хірургічних втручань, із серцевою недостатністю, тим, хто приймає діуретики або засоби, що можуть спричинити ураження нирок необхідно ретельно контролювати функцію нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Пацієнтам із порушенням згортання крові рекомендується проведення ретельного клінічного дослідження та оцінки лабораторних показників (наприклад, активованого часткового тромбінового часу).

– Пацієнтам із печінковою недостатністю (наприклад, цироз печінки) після застосування препарату у дозі 12-16 мг на добу рекомендується регулярно проводити лабораторні тести у зв'язку з можливістю накопичення лорноксикаму в організмі (підвищення AUC) (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Але відхилень фармакокінетичних параметрів у пацієнтів із печінковою недостатністю порівняно зі здоровими добровольцями не виявлено.

При тривалому лікуванні (понад 3 місяці) з НПЗЗ рекомендується постійно проводити моніторинг функції нирок та печінки, гематологію.

Особам літнього віку (від 65 років) рекомендується спостереження за функцією нирок та печінки та з обережністю застосовувати після хірургічних втручань.

Супутнє застосування НПЗЗ.

Слід запобігати одночасному застосуванню лорноксикаму з іншими НПЗЗ, у тому числі з селективними інгібіторами циклооксигенази-2 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Мінімізація небажаних реакцій.

Небажані реакції можна мінімізувати шляхом прийому найменшої ефективної дози препарату протягом найкоротшого періоду, необхідного для контролю симптомів захворювання (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та наведені нижче гастроінтестинальні та серцево-судинні ризики).

Шлунково-кишкові кровотечі, виразки та перфорації.

Під час застосування будь-якого НПЗЗ у будь-який час протягом лікування можливе виникнення (з або без попереджувальних симптомів або серйозних розладів шлунково-кишкового тракту в анамнезі) шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації, що може мати летальний наслідок.

Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації зростає зі збільшенням дози НПЗЗ, у пацієнтів із виразками в анамнезі, особливо ускладненими кровотечами або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»), а також у пацієнтів літнього віку. Цим групам пацієнтів слід з особливою обережністю розпочинати лікування препаратом у найменших терапевтичних дозах (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

З обережністю слід застосовувати НПЗЗ для лікування вищезазначених груп пацієнтів та пацієнтів, які паралельно приймають низькі дози ацетилсаліцилової кислоти або інші препарати, що збільшують ризик виникнення шлунково-кишкових ускладнень (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Для пацієнтів, які потребують такої супутньої терапії, лікування можна проводити на тлі одночасного прийому захисних агентів (наприклад, мізопростолу або інгібіторів протонної помпи). Рекомендується проведення клінічного спостереження через регулярні проміжки часу.

Пацієнти з токсичним впливом на шлунково-кишковий тракт в анамнезі, особливо літнього віку, мають повідомити про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо про шлунково-кишкову кровотечу) на початкових етапах лікування.

З особливою обережністю слід призначати препарат пацієнтам, які одночасно застосовують лікарські засоби, що можуть підвищувати ризик виникнення виразки чи кровотечі, наприклад, пероральні кортикостероїди, антикоагулянти – варфарин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну або антитромботичні препарати – ацетилсаліцилову кислоту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі виникнення кровотечі або виразки шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, які приймають лорноксикам, лікування необхідно припинити.

НПЗЗ слід з обережністю приймати пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі (виразковий коліт, хвороба Крона), оскільки їх стан може погіршитися.

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку збільшується частота виникнення побічних реакцій під час застосування НПЗЗ, зокрема шлунково-кишкової кровотечі та перфорації, що може призвести до летальних наслідків (див. розділ «Протипоказання»).

Серцево-судинний та цереброваскулярний вплив.

Необхідно спостерігати за пацієнтами з артеріальною гіпертензією та/або застійною серцевою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості в анамнезі, оскільки терапія НПЗЗ може супроводжуватися такими явищами як затримка рідини і набряки.

Є клінічні дослідження та епідеміологічні дані, які дають змогу припустити, що застосування деяких НПЗЗ, особливо довготривала терапія та використання великих доз, може бути пов'язано з підвищенням ризику артеріальних тромботичних явищ (такими як, інфаркту міокарда чи інсульту). Недостатньо даних для того, щоб виключити такий ризик при прийомі лорноксикаму.

Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, хронічною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярними порушеннями лорноксикам слід призначати тільки після ретельної оцінки показань. Оцінка також потрібна перед призначенням тривалого лікування пацієнтам із факторами ризику виникнення серцево-судинних захворювань (наприклад, гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління).

Супутнє лікування НПЗЗ і гепарином збільшує ризик спинномозкової/епідуральної гематоми при спинномозковій або епідуральній анестезії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Розлади з боку шкіри.

Дуже рідко на фоні застосування НПЗЗ виникають тяжкі шкірні реакції, що включають ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, іноді деякі з них закінчуються летально (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку таких реакцій найбільш високий на початку лікування: у більшості випадків такі реакції виникають у перший місяць прийому препарату. Прийом лорноксикаму слід припинити при перших ознаках шкірного висипу, ураження слизових оболонок та інших проявах гіперчутливості.

Розлади з боку органів дихання.

Застосовувати з обережністю хворим на бронхіальну астму або з даним захворюванням в анамнезі, оскільки повідомлялось, що НПЗЗ можуть провокувати бронхоспазм у таких пацієнтів.

Системний вовчак та змішане захворювання сполучної тканини.

З обережністю застосовують пацієнтам, хворим на системний червоний вовчак та змішане захворювання сполучної тканини, може збільшуватися ризик розвитку асептичного менінгіту.

Нефротоксичність.

Супутнє лікування НПЗЗ і такролімусу може підвищувати ризик нефротоксичності внаслідок послаблення синтезу простагланіну в нирках. При такій комбінованій терапії необхідно ретельно контролювати функцію нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лабораторні відхилення.

Як і інші НПЗЗ, лорноксикам може спричиняти епізодичне підвищення трансаміназ, білірубіну в сироватці крові, а також збільшення концентрації в крові сечовини і креатиніну, та інші відхилення лабораторних показників від норми. Якщо відхилення лабораторних показників суттєві та тривають довгий час, лікування потрібно припинити та провести необхідне дослідження.

Фертильність.

Лорноксикам, як і інші препарати, що пригнічують циклооксигеназу/синтез простагландинів, може послаблювати фертильність, тому його не рекомендується застосовувати жінкам, які намагаються завагітніти. Жінкам, які мають труднощі з настанням вагітності або проходять обстеження з причини безпліддя, необхідно відмінити прийом лорноксикаму (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вітряна віспа.

При наявності вітряної віспи у виняткових випадках можуть розвинутися тяжкі інфекційні ураження шкіри та м'яких тканин. До цього часу не можна виключити вплив НПЗЗ на погіршення перебігу таких інфекційних захворювань. Рекомендується уникати застосування лорноксикаму при наявній вітряній віспі.

Допоміжні речовини.

Препарат містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Лорноксикам протипоказаний у третьому триместрі вагітності (див. розділ «Протипоказання»). Клінічних даних щодо застосування лорноксикаму у першому-другому триместрах вагітності та під час пологів немає, тому препарат не рекомендується застосовувати у цей період.

Немає достатніх даних щодо застосування лорноксикаму вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно позначитися на вагітності та/або розвитку ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищення ризику невиношування вагітності, а також розвитку вад серця при застосуванні інгібіторів синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Ризик зростає при збільшенні дози та тривалості терапії. У тварин застосування інгібіторів синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- та постімплантаційної загибелі плода та ембріо-фетальної летальності.

Починаючи з 20-го тижня вагітності застосування лорноксикаму може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після його припинення. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у другому триместрі вагітності, більшість з яких минули після припинення лікування. Тому протягом першого та другого триместру вагітності лорноксикам не слід призначати, окрім випадків крайньої необхідності. Якщо лорноксикам застосовується жінкою, яка намагається завагітніти, або протягом першого і другого триместру вагітності, доза повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою. Допологовий моніторинг олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки слід розглянути після впливу лорноксикаму протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування лікарського засобу Ларфікс слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

Під час третього триместру вагітності при застосуванні будь-яких інгібіторів синтезу простагландинів можливі такі впливи на плід:

- серцево-легенева токсичність (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки і легенева гіпертензія);

- ниркова дисфункція (див. вище).

Вагітна та плід наприкінці вагітності можуть піддаватися таким впливам внаслідок застосування інгібіторів синтезу простагландинів:

- можливе збільшення тривалості кровотечі;

- пригнічення скорочувальної функції матки, що може призвести до затримки або збільшення тривалості пологів.

Таким чином, застосування лорноксикаму протипоказане у третьому триместрі вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю.

Немає даних щодо екскреції лорноксикаму у грудне молоко жінок. Відносно високі концентрації лорноксикаму екскретуються у молоко годуючих щурів. Лорноксикам не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність.

Застосування лорноксикаму, як і будь-якого препарату, що інгібує циклооксигеназу/синтез простагландинів, може погіршити фертильність і не рекомендується жінкам, які намагаються завагітніти. Для жінок, які мають труднощі із зачаттям або які досліджуються щодо безпліддя, слід розглянути можливість відміни лорноксикаму.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У разі виникнення запаморочення та/або сонливості внаслідок прийому лорноксикаму не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для всіх пацієнтів відповідний режим дозування має ґрунтуватися на індивідуальній відповіді на лікування. Небажані ефекти можуть бути зведені до мінімуму при застосуванні найменшої ефективної дози препарату протягом найкоротшого проміжку часу, який необхідний для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

Біль

Доза 8-16 мг лорноксикаму на добу, розподілена на 2-3 прийоми. Максимальна рекомендована добова доза становить 16 мг.

Остеоартрит і ревматоїдний артрит

Рекомендується початкова добова доза 12 мг лорноксикаму, розподілена на 2-3 прийоми.

Підтримуюча доза не повинна перевищувати 16 мг на добу.

Лікарський засіб Ларфікс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, необхідно приймати, запиваючи достатньою кількістю води.

Пацієнти літнього віку (понад 65 років) без порушення функції печінки або нирок не потребують коригування дози, але слід з обережністю застосовувати лорноксикам, оскільки побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту гірше переносяться цією категорією пацієнтів.

Ниркова недостатність. Пацієнтам з легким та помірним ступенем ниркової недостатності максимальна рекомендована добова доза становить 12 мг, розподілена на 2–3 прийоми. Лорноксикам протипоказаний пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Печінкова недостатність. Пацієнтам з помірним ступенем печінкової недостатності максимальна рекомендована добова доза становить 12 мг, розподілена на 2–3 прийоми (див. розділ «Особливості застосування»). Лорноксикам протипоказаний пацієнтам із важким порушенням роботи печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Діти.

Лорноксикам не рекомендується застосовувати дітям віком до 18 років у зв'язку з недостатністю даних щодо ефективності та безпеки застосування препарату.

Передозування.

На даний час немає даних щодо передозування, що дали б змогу визначити його наслідки або запропонувати специфічне лікування. Однак очікується, що внаслідок передозування лорноксикаму можуть спостерігатися такі симптоми: нудота, блювання, церебральні симптоми (запаморочення, порушення зору). У тяжких випадках можуть виникати атаксія, з розвитком коми і судом; ураження печінки і нирок; потенційно можливе порушення згортання крові.

При реальному або ймовірному передозуванні слід припинити застосування препарату. Завдяки короткому періоду напіввиведення лорноксикам швидко виводиться з організму. Діалізу не піддається. На даний час специфічного антидоту немає. Необхідно провести звичайні невідкладні заходи. З огляду на загальні принципи, тільки застосування активованого вугілля за умови його прийому одразу після передозування лорноксикамом може призвести до зменшення всмоктування препарату. Для лікування шлунково-кишкових розладів можна, наприклад, застосовувати аналог простагландину або ранітидин.

Побічні реакції.

Найчастіше побічні реакції на НПЗЗ були пов'язані зі шлунково-кишковим трактом. При прийомі НПЗЗ можуть виникати пептичні виразки, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, що іноді закінчуються летально, особливо в осіб літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»). Нудота, блювання, діарея, метеоризм, запор, диспепсія, біль у животі, мелена, гематемезис, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороби Крона були зареєстровані при лікуванні НПЗЗ. Рідше спостерігалися гастрити.

Вважається, що приблизно у 20 % пацієнтів, які лікувалися лорноксикамом, можуть виникати побічні явища. Найчастішими побічними явищами є нудота, диспепсія, розлад травлення, біль у животі, блювання, діарея. Ці симптоми загалом спостерігалися менш ніж у 10 % пацієнтів, які брали участь у дослідженні.

Набряки, артеріальна гіпертензія та серцева недостатність були зареєстровані при лікуванні НПЗЗ.

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані показують, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах і при тривалому прийомі, може бути пов'язане з підвищенням ризику артеріальних тромботичних явищ, наприклад, інфаркту міокарда або інсульту (див. розділ «Особливості застосування»).

Винятково під час перебігу вітряної віспи повідомлялося про серйозні інфекційні ускладнення з боку шкіри та м'яких тканин.

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (частоту не можна оцінити за наявними даними).

Інфекції та інвазії: рідко – фарингіти.

З боку крові та лімфатичної системи: рідко – анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, подовження тривалості кровотечі; дуже рідко – екхімоз. НПЗЗ здатні спричинити специфічні для цього класу лікарських засобів потенційно тяжкі гематологічні порушення, такі як нейтропенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, включаючи анафілактоїдні реакції та анафілаксію.

Порушення обміну речовин: нечасто – втрата апетиту, зміни маси тіла.

Психічні порушення: нечасто – інсомнія, депресія; рідко – збентеженість, нервовість, збудженість.

З боку нервової системи: часто – легкий та транзиторний головний біль, запаморочення; рідко – сонливість, парестезія, порушення смакових відчуттів (дисгевзія), тремор, мігрень; дуже рідко – асептичний менінгіт у пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) та змішаним захворюванням сполучної тканини (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів зору: часто – кон'юнктивіт; рідко – порушення зору.

З боку органів слуху та рівноваги: нечасто – вертиго, шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – серцебиття, тахікардія, набряки, серцева недостатність, почервоніння обличчя (див. розділ «Особливості застосування»); рідко – гіпертензія, припливи, крововиливи, гематоми.

З боку дихальної системи: нечасто – риніти; рідко – диспное, кашель, бронхоспазм.

З боку травної системи: часто – нудота, біль у животі, диспепсія, діарея, блювання; нечасто – запор, метеоризм, відрижка, сухість у роті, гастрити, виразка шлунка, абдомінальний біль у верхній частині живота, виразка дванадцятипалої кишки, виразки слизової оболонки ротової

порожнини; рідко – мелена, блювання з кров'ю, стоматит, езофагіт, гастроезофагеальний рефлюкс, дисфагія, афтозний стоматит, глосит, перфорація пептичної виразки, шлунково-кишкова кровотеча.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: нечасто – підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ); дуже рідко – токсична дія на печінку, у результаті чого можливий розвиток печінкової недостатності, гепатиту, жовтяниці, холестазу.

З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – висип, свербіж, підвищене потовиділення, еритематозний висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, алопеція; рідко – дерматити, екзема, пурпура; дуже рідко – набряк і бульозні реакції такі як мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: нечасто – артралгія; рідко – відчуття болю у кістках, м'язові спазми, міалгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: рідко – ніктурія, порушення сечовиділення, підвищення рівня азоту сечовини і креатиніну в крові; дуже рідко – лорноксикам може спричинити гостру ниркову недостатність у пацієнтів із захворюваннями нирок, що залежать від ниркових простагландинів та відіграють важливу роль у підтримці ниркового кровотоку (див. розділ «Особливості застосування»). Нефротоксичність у різних формах, включно з нефритами та нефротичним синдромом, є ефектом, специфічним для НПЗЗ.

Загальні розлади: нечасто – нездужання, набряк обличчя; рідко – астенія.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 3 або 10 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Кусум Хелтхкер Пвт Лтд/

Kusum Healthcare Pvt Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАРФІКС

(LARFIX®)

Склад:

діюча речовина: lornoxicam;

1 таблетка містить 8 мг лорноксикаму;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, Opadry white 03F58750*.

*Opadry white 03F58750: тальк, поліетиленгліколь, гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні, продовгуваті, від білого до жовтуватого кольору таблетки, вкриті оболонкою, з тисненням «L8» з одного боку і гладенькі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Код АТХ M01A C05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лорноксикам є нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ) з анальгезивними та протизапальними властивостями і належить до класу оксикамів.

Механізм дії. Лорноксикам пригнічує синтез простагландинів (інгібування ферменту циклооксигенази), що призводить до десенсибілізації периферичних ноцицепторів та інгібування запалення. Також передбачається центральний вплив на ноцицептори, який не пов'язаний з протизапальною дією. Лорноксикам не впливає на життєво важливі показники (наприклад, температура тіла, частота дихання, частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, ЕКГ, спірометрія).

У зв'язку з місцевим подразненням шлунково-кишкового тракту і системною ульцерогенною дією, пов'язаною з інгібуванням синтезу простагландину (ПГ), прийом лорноксикаму як і інших НПЗЗ, часто призводить до розвитку шлунково-кишкових ускладнень.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Лорноксикам швидко і практично повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальної концентрації у плазмі крові (C_{max}) досягає через 1-2 години після прийому препарату. Абсолютна біодоступність лорноксикаму становить 90-100 %. Ефекту першого проходження не спостерігалось. При одночасному прийомі лорноксикаму з їжею C_{max} знижується приблизно на 30 % та T_{max} збільшується з 1,5 години до 2,3 години. Абсорбція лорноксикаму (розрахована відповідно до площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» [AUC]) може знижуватися до 20 %.

Розподіл. У плазмі крові лорноксикам знаходиться у незмінному стані та у неактивній формі свого гідроксильованого метаболіту. Зв'язування лорноксикаму з білками плазми крові становить 99 % і не залежить від його концентрації. Він також виявляється в синовіальній рідині після повторного застосування.

Біотрансформація. Лорноксикам активно метаболізується у печінці шляхом гідроксильовання, спершу у неактивний 5-гідроксилорноксикам. Лорноксикам піддається біотрансформації з участю цитохрому CYP2C9. У результаті генетичного поліморфізму існують особи зі сповільненим та інтенсивним метаболізмом цього ферменту, що може виражатися у помітному збільшенні рівнів лорноксикаму у плазмі крові в осіб зі сповільненим метаболізмом. Гідроксильований метаболіт не має фармакологічної активності. Лорноксикам повністю метаболізується. Приблизно $\frac{2}{3}$ виводиться через печінку та $\frac{1}{3}$ – через нирки у вигляді неактивної сполуки.

Лорноксикам не спричиняв індукції печінкових ферментів при доклінічних дослідженнях. Немає даних про акумуляцію лорноксикаму після багаторазового прийому рекомендованих доз.

Виведення. Період напіввиведення початкової речовини становить 3-4 години. Після перорального прийому близько 50 % виводиться з калом та 42 % - нирками, в основному у вигляді 5-гідроксилорноксикаму. Період напіввиведення 5-гідроксилорноксикаму становить близько 9 годин, після парентерального застосування препарату 1 або 2 рази на добу. Немає доказів того, що швидкість елімінації змінюється при застосуванні повторних доз.

Особливі популяції пацієнтів.

У пацієнтів літнього віку (понад 65 років) кліренс знижується на 30-40 %. Крім зниження кліренсу, немає істотних змін у кінетичному профілі лорноксикаму у пацієнтів літнього віку.

Немає істотної зміни кінетичного профілю лорноксикаму у пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю, за винятком кумуляції, у пацієнтів з хронічним захворюванням печінки, після 7 днів терапії з застосуванням добових доз 12 мг та 16 мг.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Короткочасне симптоматичне лікування гострого болю легкого та помірного ступеня у дорослих.
- Симптоматичне лікування болю та запалення при остеоартриті у дорослих.
- Симптоматичне лікування болю та запалення при ревматоїдному артриті у дорослих.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до лорноксикаму або до компонентів препарату.
- Тромбоцитопенія.
- Гіперчутливість (симптоми, подібні до таких як при астмі, риніті, ангіоневротичному набряку або кропив'янці) до інших НПЗЗ, включаючи ацетилсаліцилову кислоту.
- Тяжка форма серцевої недостатності.
- Шлунково-кишкові кровотечі, цереброваскулярні кровотечі або інші кровотечі.
- Шлунково-кишкова кровотеча або перфорація в анамнезі, що пов'язані з попередньою терапією НПЗЗ.
- Активна рецидивуюча пептична виразка шлунка/кровотеча або рецидивуюча пептична виразка шлунка/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди доведеного розвитку виразки або кровотечі).
- Тяжка форма печінкової недостатності.
- Тяжка форма ниркової недостатності (рівень сироваткового креатиніну > 700 мкмоль/л).
- Третій триместр вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні з лорноксикамом:

Циметидин: підвищення концентрації лорноксикаму у плазмі крові, що може збільшити ризик несприятливих ефектів лорноксикаму (взаємодії між лорноксикамом та ранітидином або лорноксикамом та антацидами не виявлено).

Антикоагулянти: НПЗЗ можуть підсилювати дію антикоагулянтів, наприклад, варфарину (див. розділ «Особливості застосування»). Слід проводити ретельний моніторинг рівня міжнародного нормалізованого індексу.

Фенпрокумон: знижується ефективність лікування фенпрокумоном.

Гепарин: НПЗЗ збільшують ризик кровотеч та виникнення спинномозкової/епідуральної гематом при застосуванні одночасно з гепарином під час спинномозкової або епідуральної анестезії (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори АПФ: може зменшуватися дія інгібіторів АПФ.

Діуретики: послаблення діуретичного та гіпотензивного ефекту петльових, тіазидних і калійзберігаючих діуретиків (підвищений ризик гіперкаліємії та нефротоксичності).

Блокатори бета-адренорецепторів: зниження гіпотензивного ефекту.

Блокатори рецепторів ангіотензину II: зниження гіпотензивного ефекту.

Дигоксин: зниження ниркового кліренсу дигоксину, що збільшує ризик токсичності дигоксину.

Кортикостероїди: збільшення ризику виникнення шлунково-кишкових виразок або кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

Антибактеріальні засоби групи хінолону (наприклад левофлоксацин, офлоксацин): підвищується ризик виникнення судом.

Антитромбоцитарні препарати (наприклад клопідогрель): підвищується ризик виникнення кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші НПЗЗ: підвищується ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч або виразок.

Метотрексат: підвищення концентрації метотрексату в сироватці крові, що призводить до збільшення його токсичності. При одночасному застосуванні необхідний ретельний моніторинг.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС): підвищений ризик виникнення кровотеч (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарати літію: НПЗЗ знижують нирковий кліренс літію, таким чином, концентрація сироваткового літію може перевищувати поріг токсичності. Необхідно контролювати рівень літію в сироватці крові, особливо на початку лікування, при коригуванні дози та припиненні лікування.

Циклоспорин: підвищення концентрації циклоспорину у сироватці крові. Можливе підвищення нефротоксичності циклоспорину, що зумовлено ефектами, опосередкованими простагландінами нирок. При комбінованій терапії необхідно контролювати функцію нирок.

Похідні сульфанілсечовини (наприклад, глібенкламід): підвищується ризик гіпоглікемії.

Відомі індуктори та інгібітори CYP2C9 ізоферментів: лорноксикам (як і інші НПЗЗ, що залежать від цитохрому P450 2C9 (CYP2C9 ізофермент)) взаємодіє з відомими індукторами та інгібіторами CYP2C9 ізоферментів (див. розділ «Біотрансформація»).

Такролімус: підвищений ризик нефротоксичності внаслідок зниження синтезу простагліну в нирках. При комбінованій терапії необхідно контролювати функцію нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Пеметрексед: НПЗЗ можуть знижувати нирковий кліренс пеметрекседу, внаслідок чого підвищується ниркова та шлунково-кишкова токсичність та мієлосупресія.

Оскільки вживання їжі уповільнює абсорбцію лорноксикаму, таблетки Ларфікс не слід приймати з їжею у разі необхідності швидкого початку їх ефективної дії (полегшення болю).

Прийом їжі знижує абсорбцію приблизно на 20 % та збільшує T_{max} (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Особливості застосування.

Лорноксикам зменшує агрегацію тромбоцитів і подовжує час кровотечі. Отже, слід бути обережними при призначенні пацієнтам із підвищеною схильністю до кровотеч.

Лорноксикам слід призначати тільки після ретельної оцінки очікуваної користі від терапії і можливого ризику таким пацієнтам:

- Пацієнтам з порушенням функції нирок: лорноксикам слід з обережністю застосовувати пацієнтам з легкою (рівень сироваткового креатиніну 150–300 мкмоль/л) та помірною нирковою недостатністю (рівень сироваткового креатиніну 300–700 мкмоль/л) через важливу роль простагландинів у підтримці ниркового кровотоку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі погіршення функції нирок лікування лорноксикамом слід припинити.
- Пацієнтам після обширних хірургічних втручань, із серцевою недостатністю, тим, хто приймає діуретики або засоби, що можуть спричинити ураження нирок необхідно ретельно контролювати функцію нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Пацієнтам із порушенням згортання крові рекомендується проведення ретельного клінічного дослідження та оцінки лабораторних показників (наприклад, активованого часткового тромбінового часу).
- Пацієнтам із печінковою недостатністю (наприклад, цироз печінки) після застосування препарату у дозі 12-16 мг на добу рекомендується регулярно проводити лабораторні тести у зв'язку з можливістю накопичення лорноксикаму в організмі (підвищення AUC) (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Але відхилень фармакокінетичних параметрів у пацієнтів із печінковою недостатністю порівняно зі здоровими добровольцями не виявлено.

При тривалому лікуванні (понад 3 місяці) з НПЗЗ рекомендується постійно проводити моніторинг функції нирок та печінки, гематологію.

Особам літнього віку (від 65 років) рекомендується спостереження за функцією нирок та печінки та з обережністю застосовувати після хірургічних втручань.

Супутнє застосування НПЗЗ.

Слід запобігати одночасному застосуванню лорноксикаму з іншими НПЗЗ, у тому числі з селективними інгібіторами циклооксигенази-2 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Мінімізація небажаних реакцій.

Небажані реакції можна мінімізувати шляхом прийому найменшої ефективної дози препарату протягом найкоротшого періоду, необхідного для контролю симптомів захворювання (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та наведені нижче гастроінтестинальні та серцево-судинні ризики).

Шлунково-кишкові кровотечі, виразки та перфорації.

Під час застосування будь-якого НПЗЗ у будь-який час протягом лікування можливе виникнення (з або без попереджувальних симптомів або серйозних розладів шлунково-

кишкового тракту в анамнезі) шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації, що може мати летальний наслідок.

Ризик шлунково-кишкової кровотечі, виразки або перфорації зростає зі збільшенням дози НПЗП, у пацієнтів із виразками в анамнезі, особливо ускладненими кровотечами або перфорацією (див. розділ «Протипоказання»), а також у пацієнтів літнього віку. Цим групам пацієнтів слід з особливою обережністю розпочинати лікування препаратом у найменших терапевтичних дозах (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

З обережністю слід застосовувати НПЗП для лікування вищезазначених груп пацієнтів та пацієнтів, які паралельно приймають низькі дози ацетилсаліцилової кислоти або інші препарати, що збільшують ризик виникнення шлунково-кишкових ускладнень (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Для пацієнтів, які потребують такої супутньої терапії, лікування можна проводити на тлі одночасного прийому захисних агентів (наприклад, мізопростолу або інгібіторів протонної помпи). Рекомендується проведення клінічного спостереження через регулярні проміжки часу.

Пацієнти з токсичним впливом на шлунково-кишковий тракт в анамнезі, особливо літнього віку, мають повідомити про будь-які незвичні абдомінальні симптоми (особливо про шлунково-кишкову кровотечу) на початкових етапах лікування.

З особливою обережністю слід призначати препарат пацієнтам, які одночасно застосовують лікарські засоби, що можуть підвищувати ризик виникнення виразки чи кровотечі, наприклад, пероральні кортикостероїди, антикоагулянти – варфарин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну або антитромботичні препарати – ацетилсаліцилову кислоту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі виникнення кровотечі або виразки шлунково-кишкового тракту у пацієнтів, які приймають лорноксикам, лікування необхідно припинити.

НПЗП слід з обережністю приймати пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі (виразковий коліт, хвороба Крона), оскільки їх стан може погіршитися.

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку збільшується частота виникнення побічних реакцій під час застосування НПЗП, зокрема шлунково-кишкової кровотечі та перфорації, що може призвести до летальних наслідків (див. розділ «Протипоказання»).

Серцево-судинний та цереброваскулярний вплив.

Необхідно спостерігати за пацієнтами з артеріальною гіпертензією та/або застійною серцевою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості в анамнезі, оскільки терапія НПЗП може супроводжуватися такими явищами як затримка рідини і набряки.

Є клінічні дослідження та епідеміологічні дані, які дають змогу припустити, що застосування деяких НПЗП, особливо довготривала терапія та використання великих доз, може бути пов'язано з підвищенням ризику артеріальних тромботичних явищ (такими як, інфаркту міокарда чи інсульту). Недостатньо даних для того, щоб виключити такий ризик при прийомі лорноксикаму.

Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, хронічною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або

цереброваскулярними порушеннями лорноксикам слід призначати тільки після ретельної оцінки показань. Оцінка також потрібна перед призначенням тривалого лікування пацієнтам із факторами ризику виникнення серцево-судинних захворювань (наприклад, гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, паління).

Супутнє лікування НПЗЗ і гепарином збільшує ризик спинномозкової/епідуральної гематоми при спинномозковій або епідуральній анестезії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Розлади з боку шкіри.

Дуже рідко на фоні застосування НПЗЗ виникають тяжкі шкірні реакції, що включають ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, іноді деякі з них закінчуються летально (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку таких реакцій найбільш високий на початку лікування: у більшості випадків такі реакції виникають у перший місяць прийому препарату. Прийом лорноксикаму слід припинити при перших ознаках шкірного висипу, ураження слизових оболонок та інших проявах гіперчутливості.

Розлади з боку органів дихання.

Застосовувати з обережністю хворим на бронхіальну астму або з даним захворюванням в анамнезі, оскільки повідомлялось, що НПЗЗ можуть провокувати бронхоспазм у таких пацієнтів.

Системний вовчак та змішане захворювання сполучної тканини.

З обережністю застосовують пацієнтам, хворим на системний червоний вовчак та змішане захворювання сполучної тканини, може збільшуватися ризик розвитку асептичного менінгіту.

Нефротоксичність.

Супутнє лікування НПЗЗ і такролімусу може підвищувати ризик нефротоксичності внаслідок послаблення синтезу простагліну в нирках. При такій комбінованій терапії необхідно ретельно контролювати функцію нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лабораторні відхилення.

Як і інші НПЗЗ, лорноксикам може спричиняти епізодичне підвищення трансаміназ, білірубину в сироватці крові, а також збільшення концентрації в крові сечовини і креатиніну, та інші відхилення лабораторних показників від норми. Якщо відхилення лабораторних показників суттєві та тривають довгий час, лікування потрібно припинити та провести необхідне дослідження.

Фертильність.

Лорноксикам, як і інші препарати, що пригнічують циклооксигеназу/синтез простагландинів, може послаблювати фертильність, тому його не рекомендується застосовувати жінкам, які намагаються завагітніти. Жінкам, які мають труднощі з настанням вагітності або проходять обстеження з причини безпліддя, необхідно відмінити прийом лорноксикаму (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вітряна віспа.

При наявності вітряної віспи у виняткових випадках можуть розвинутися тяжкі інфекційні ураження шкіри та м'яких тканин. До цього часу не можна виключити вплив НПЗЗ на погіршення перебігу таких інфекційних захворювань. Рекомендується уникати застосування лорноксикаму при наявній вітряній віспі.

Допоміжні речовини.

Препарат містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Лорноксикам протипоказаний у третьому триместрі вагітності (див. розділ «Протипоказання»). Клінічних даних щодо застосування лорноксикаму у першому-другому триместрах вагітності та під час пологів немає, тому препарат не рекомендується застосовувати у цей період.

Немає достатніх даних щодо застосування лорноксикаму вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

Пригнічення синтезу простагландинів може негативно позначитися на вагітності та/або розвитку ембріона/плода. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищення ризику невиношування вагітності, а також розвитку вад серця при застосуванні інгібіторів синтезу простагландинів на ранніх термінах вагітності. Ризик зростає при збільшенні дози та тривалості терапії. У тварин застосування інгібіторів синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- та постімплантаційної загибелі плода та ембріо-фетальної летальності.

Починаючи з 20-го тижня вагітності застосування лорноксикаму може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Це може статися невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотним після його припинення. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у другому триместрі вагітності, більшість з яких минули після припинення лікування. Тому протягом першого та другого триместру вагітності лорноксикам не слід призначати, окрім випадків крайньої необхідності. Якщо лорноксикам застосовується жінкою, яка намагається завагітніти, або протягом першого і другого триместру вагітності, доза повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою. Допологовий моніторинг олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки слід розглянути після впливу лорноксикаму протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування лікарського засобу Ларфікс слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

Під час третього триместру вагітності при застосуванні будь-яких інгібіторів синтезу простагландинів можливі такі впливи на плід:

- серцево-легенева токсичність (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки і легенева гіпертензія);
- ниркова дисфункція (див. вище).

Вагітна та плід наприкінці вагітності можуть піддаватися таким впливам внаслідок застосування інгібіторів синтезу простагландинів:

- можливе збільшення тривалості кровотечі;
- пригнічення скорочувальної функції матки, що може призвести до затримки або збільшення тривалості пологів.

Таким чином, застосування лорноксикаму протипоказане у третьому триместрі вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю.

Немає даних щодо екскреції лорноксикаму у грудне молоко жінок. Відносно високі концентрації лорноксикаму екскретуються у молоко годуючих щурів. Лорноксикам не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність.

Застосування лорноксикаму, як і будь-якого препарату, що інгібує циклооксигеназу/синтез простагландинів, може погіршити фертильність і не рекомендується жінкам, які намагаються завагітніти. Для жінок, які мають труднощі із зачаттям або які досліджуються щодо безпліддя, слід розглянути можливість відміни лорноксикаму.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У разі виникнення запаморочення та/або сонливості внаслідок прийому лорноксикаму не слід керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для всіх пацієнтів відповідний режим дозування має ґрунтуватися на індивідуальній відповіді на лікування. Небажані ефекти можуть бути зведені до мінімуму при застосуванні найменшої ефективної дози препарату протягом найкоротшого проміжку часу, який необхідний для контролю симптомів (див. розділ «Особливості застосування»).

Біль

Доза 8–16 мг лорноксикаму на добу, розподілена на 2–3 прийоми. Максимальна рекомендована добова доза становить 16 мг.

Остеоартрит і ревматоїдний артрит

Рекомендується початкова добова доза 12 мг лорноксикаму, розподілена на 2–3 прийоми.

Підтримуюча доза не повинна перевищувати 16 мг на добу.

Лікарський засіб Ларфікс, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, необхідно приймати, запиваючи достатньою кількістю води.

Пацієнти літнього віку (понад 65 років) без порушення функції печінки або нирок не потребують коригування дози, але слід з обережністю застосовувати лорноксикам, оскільки побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту гірше переносяться цією категорією пацієнтів.

Ниркова недостатність. Пацієнтам з легким та помірним ступенем ниркової недостатності максимальна рекомендована добова доза становить 12 мг, розподілена на 2–3 прийоми. Лорноксикам протипоказаний пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Печінкова недостатність. Пацієнтам з помірним ступенем печінкової недостатності максимальна рекомендована добова доза становить 12 мг, розподілена на 2–3 прийоми (див. розділ «Особливості застосування»). Лорноксикам протипоказаний пацієнтам із важким порушенням роботи печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Діти.

Лорноксикам не рекомендується застосовувати дітям віком до 18 років у зв'язку з недостатністю даних щодо ефективності та безпеки застосування препарату.

Передозування.

На даний час немає даних щодо передозування, що дали б змогу визначити його наслідки або запропонувати специфічне лікування. Однак очікується, що внаслідок передозування лорноксикаму можуть спостерігатися такі симптоми: нудота, блювання, церебральні симптоми (запаморочення, порушення зору). У тяжких випадках можуть виникати атаксія, з розвитком коми і судом; ураження печінки і нирок; потенційно можливе порушення згортання крові.

При реальному або ймовірному передозуванні слід припинити застосування препарату. Завдяки короткому періоду напіввиведення лорноксикам швидко виводиться з організму. Діалізу не піддається. На даний час специфічного антидоту немає. Необхідно провести звичайні невідкладні заходи. З огляду на загальні принципи, тільки застосування активованого вугілля за умови його прийому одразу після передозування лорноксикамом може призвести до зменшення всмоктування препарату. Для лікування шлунково-кишкових розладів можна, наприклад, застосовувати аналог простагландину або ранітидин.

Побічні реакції.

Найчастіше побічні реакції на НПЗЗ були пов'язані зі шлунково-кишковим трактом. При прийомі НПЗЗ можуть виникати пептичні виразки, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, що іноді закінчуються летально, особливо в осіб літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»). Нудота, блювання, діарея, метеоризм, запор, диспепсія, біль у животі, мелена, гематемезис, виразковий стоматит, загострення коліту та хвороби Крона були зареєстровані при лікуванні НПЗЗ. Рідше спостерігалися гастрити.

Вважається, що приблизно у 20 % пацієнтів, які лікувалися лорноксикамом, можуть виникати побічні явища. Найчастішими побічними явищами є нудота, диспепсія, розлад травлення, біль

у животі, блювання, діарея. Ці симптоми загалом спостерігалися менш ніж у 10 % пацієнтів, які брали участь у дослідженні.

Набряки, артеріальна гіпертензія та серцева недостатність були зареєстровані при лікуванні НПЗЗ.

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані показують, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах і при тривалому прийомі, може бути пов'язане з підвищенням ризику артеріальних тромботичних явищ, наприклад, інфаркту міокарда або інсульту (див. розділ «Особливості застосування»).

Винятково під час перебігу вітряної віспи повідомлялося про серйозні інфекційні ускладнення з боку шкіри та м'яких тканин.

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (частоту не можна оцінити за наявними даними).

Інфекції та інвазії: рідко – фарингіти.

З боку крові та лімфатичної системи: рідко – анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, подовження тривалості кровотечі; дуже рідко – екхімоз. НПЗЗ здатні спричинити специфічні для цього класу лікарських засобів потенційно тяжкі гематологічні порушення, такі як нейтропенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія.

З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, включаючи анафілактоїдні реакції та анафілаксію.

Порушення обміну речовин: нечасто – втрата апетиту, зміни маси тіла.

Психічні порушення: нечасто – інсомнія, депресія; рідко – збентеженість, нервовість, збудженість.

З боку нервової системи: часто – легкий та транзиторний головний біль, запаморочення; рідко – сонливість, парестезія, порушення смакових відчуттів (дисгевзія), тремор, мігрень; дуже рідко – асептичний менінгіт у пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) та змішаним захворюванням сполучної тканини (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів зору: часто – кон'юнктивіт; рідко – порушення зору.

З боку органів слуху та рівноваги: нечасто – вертиго, шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – серцебиття, тахікардія, набряки, серцева недостатність, почервоніння обличчя (див. розділ «Особливості застосування»); рідко – гіпертензія, припливи, крововиливи, гематоми.

З боку дихальної системи: нечасто – риніти; рідко – диспное, кашель, бронхоспазм.

З боку травної системи: часто – нудота, біль у животі, диспепсія, діарея, блювання; нечасто – запор, метеоризм, відрижка, сухість у роті, гастрити, виразка шлунка, абдомінальний біль у верхній частині живота, виразка дванадцятипалої кишки, виразки слизової оболонки ротової порожнини; рідко – мелена, блювання з кров'ю, стоматит, езофагіт, гастроєзофагеальний рефлюкс, дисфагія, афтозний стоматит, глосит, перфорація пептичної виразки, шлунково-

кишкова кровотеча.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: нечасто – підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ); дуже рідко – токсична дія на печінку, у результаті чого можливий розвиток печінкової недостатності, гепатиту, жовтяниці, холестазу.

З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – висип, свербіж, підвищене потовиділення, еритематозний висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, алопеція; рідко – дерматити, екзема, пурпура; дуже рідко – набряк і бульозні реакції такі як мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: нечасто – артралгія; рідко – відчуття болю у кістках, м'язові спазми, міалгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: рідко – ніктурія, порушення сечовиділення, підвищення рівня азоту сечовини і креатиніну в крові; дуже рідко – лорноксикам може спричинити гостру ниркову недостатність у пацієнтів із захворюваннями нирок, що залежать від ниркових простагландинів та відіграють важливу роль у підтримці ниркового кровотоку (див. розділ «Особливості застосування»). Нефротоксичність у різних формах, включно з нефритами та нефротичним синдромом, є ефектом, специфічним для НПЗЗ.

Загальні розлади: нечасто – нездужання, набряк обличчя; рідко – астенія.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 3 або 10 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Кусум Хелтхкер Пвт Лтд/

Kusum Healthcare Pvt Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот № М-3, Індор Спешел Ікономік Зоун, Фейз-II, Пітампур, Діст. Дхар, Мадхья Прадеш, Пін 454774, Індія/

Plot No. M-3, Indore Special Economic Zone, Phase-II, Pithampur, Distt. Dhar, Madhya Pradesh, Pin 454774, India.