

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

КСЕФОКАМ®

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 4 мг або 8 мг,
порошок для розчину для ін'єкцій по 8 мг
(лорноксикам)

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Лорноксикам — це нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) з анальгетичними (знеболюючими) і протизапальними властивостями. Він був схвалений для короточасного застосування при лікуванні гострого болю легкого та помірного ступеню, наприклад післяопераційний біль. Лорноксикам також схвалений для полегшення болю та запалення, пов'язаного з остеоартритом і ревматоїдним артритом.

За даними дослідження, проведеного в Сполучених Штатах Америки, приблизно 80% пацієнтів відчувають гострий післяопераційний біль. Лікування післяопераційного болю може включати використання опіоїдів або інших анальгетиків, включаючи інші нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

Розрахункова поширеність остеоартриту там, де пацієнти мають клінічні симптоми приблизно 10% у осіб віком 45 років і старше. Поширеність зростає з віком. У жінок більша ймовірність розвитку остеоартриту порівняно з чоловіками. Ожиріння є відомим фактором ризику розвитку артрозу. Лікування болю та запалення, пов'язаних з остеоартрозом може включати використання інших НПЗП та інших анальгетиків. Можуть бути використані більш агресивні методи лікування для зміни перебігу захворювання. Поширеність остеоартрозу зростає з віком, у пацієнтів частіше зустрічаються супутні вікові захворювання, наприклад високий артеріальний тиск, цукровий діабет.

Захворюваність на ревматоїдний артрит (РА) у дорослих віком від 18 років оцінюється в 40,9 на 100 000 населення, тобто 1 на 25 000 на рік. РА переважно вражає жінок і захворюваність зростає з віком. Було припущено, що генетичні та екологічні (тобто гормональні фактори і спосіб життя (наприклад, куріння) сприяють ризику розвитку РА. Лікування болю та запалення, пов'язаних з РА, може включати використання інших НПЗП, інших анальгетиків та глюкокортикоїдів. Більш агресивні методи лікування для зміни перебігу хвороби також використовуються. Протиревматичне лікування може включати біологічні та небіологічні модифікуючі протиревматичні препарати (DMARD). Застосування декількох препаратів часто призводить до необхідності коригуючого лікування та/або запобігання побічним ефектам лікарських засобів від РА, наприклад профілактика і лікування остеопорозу рекомендовано пацієнтам, які отримують лікування глюкокортикоїдами. РА це стан, який потенційно може вплинути на декілька систем органів. В одному дослідженні близько 30% пацієнтів, у яких нещодавно було діагностовано РА, було виявлено також інші захворювання. Найбільш поширеними були серцево-судинні захворювання (підвищений тиск, ішемічна хвороба серця), респіраторні захворювання (хронічне обструктивне захворювання легень) та захворювання опорно-

рухового апарату. Більш тяжкий перебіг РА може бути пов'язаний з ожирінням, а також за наявності інших умов, наприклад гіпертонії.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Лорноксикам — це НПЗП, що належить до класу препаратів, відомих як оксиками. Інші препарати, що належать до класу оксикамів, як відомо, дуже потужні, але вони мають тривалий період напіввиведення, тобто вони залишаються в організмі довше, і існує ймовірність підвищення ризику побічних ефектів у разі (випадкового) передозування препарату в результаті накопичення його в організмі. Лорноксикам був розроблений, щоб запропонувати всі переваги доведеної терапевтичної ефективності інших оксикамів, але з набагато коротшим періодом напіврозпаду (приблизно 4 години порівняно з більш ніж 24 годинами для інших оксикамів).

Лікування гострого болю

Сучасні стандарти лікування

Ліки від гострого болю призначені для лікування болю, що виник гостро, наприклад, від травми або для лікування післяопераційного болю. Опіюючі препарати можуть забезпечувати короткий, проміжний або тривалий знеболювальний ефект залежно від використовуваного опію, але з ними пов'язані побічні ефекти, особливо на початку лікування або при зміні дозування.

Іншою основною групою препаратів, що використовуються для лікування гострого болю, є НПЗП. Існує багато НПЗП доступних як без рецепта, так і за рецептом. НПЗП доступні без рецепта мають набагато нижчі дози, ніж аналогічні НПЗП, що відпускаються за рецептом. Існують також різні типи НПЗП, оскільки вони належать до різних хімічних груп з різними механізмами дії та побічними ефектами. Лорноксикам це НПЗП класу оксикамів який відпускається тільки за рецептом.

Часто для усунення післяопераційного болю використовується комбінація кількох препаратів, коли підбираються анальгетики з різними механізмами дії.

Лорноксикам є одним із ряду НПЗП, доступних для лікування гострого болю. Вибір НПЗП буде залежати від оцінки стану кожного окремого пацієнта. Як видно з опублікованих досліджень - існують значні відмінності в тому, як окремі пацієнти реагують на лікування; може мати місце відсутність терапевтичного ефекту або неприйнятні побічні ефекти, в цьому разі слід використовувати інший НПЗП.

При розробці лорноксикаму успішно були продемонстровані анальгетичні властивості препарату в 28 клінічних випробуваннях за участю пацієнтів з гострим або хронічним болем у попереку, раковим болем, для контролю післяопераційного болю після стоматологічних операцій, великих ортопедичних, абдомінальних або торакальної хірургії, а також для полегшення болю при епізіотомії. Загалом до клінічних випробувань було включено 4065 пацієнтів.

Резюме результатів дослідження болю:

- Лорноксикам має знеболюючий ефект при разовій дозі близько 4 мг.
- Оптимальна одноразова доза лорноксикаму еквівалентна знеболювальному ефекту інших НПЗП та досить високих доз опіюючів від 8 до 16 мг.
- Лорноксикам ефективний для полегшення болю, пов'язаного з сенсорними рецепторами, що реагують на біль, наприклад, у кістках, суглобах, м'язах, шкірі.
- Лорноксикам здатний знімати біль сильної інтенсивності.

- Існують переконливі докази того, що час до початку знеболювання приблизно рівний 1й годині і залежить від шляху введення та форми (таблетки чи внутрішньом'язове чи внутрішньовенне введення), ефект препарату триває більше 8 годин.

Дані після реєстрації, які впливають на ефективність

Немає додаткових даних після реєстрації, які б впливали на ефективність лорноксикаму.

Лікування болю та запалення при остеоартриті (ОА) та ревматоїдному артриті (РА)

Сучасні стандарти лікування

Парацетамол, кодеїн, комбіновані анальгетики та/або місцеві НПЗП слід розглядати як препарати першої лінії лікування для контролю болю у пацієнтів з ОА або РА перед тим, як застосовувати пероральні НПЗП або опіоїди. Слід використовувати пероральні НПЗП у випадках, де парацетамол або місцеві НПЗП виявляються неефективними або мають недостатній ефект для полегшення болю. Пероральні НПЗП слід застосовувати в найнижчих ефективних дозах, найкоротший можливий період часу. Коли потрібне лікування пероральними НПЗП, першим вибором має бути стандартний НПЗП, призначений разом із лікарськими засобами, що знижують ризик розвитку шлунково-кишкових побічних ефектів.

Усі пероральні НПЗП мають анальгетичну дію подібної величини, але відрізняються за ступенем ризику прояву побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, нирок, печінки та серця. Лорноксикам є стандартним НПЗП з подібним ступенем ризику виникнення шлунково-кишкових побічних ефектів як і у інших НПЗП, але із нижчим впливом на функцію нирок та печінки. І немає доведеного зв'язку у виникненні серцево-судинних ефектів, які спостерігаються при застосуванні деяких НПЗП.

Було проведено 11 досліджень лорноксикаму за участю пацієнтів, які страждають на ревматоїдний артрит та 8 досліджень у пацієнтів з остеоартритом. Загалом 2355 хворих на РА або ОА прийняли участь в клінічних випробуваннях.

Резюме результатів досліджень РА:

- Лорноксикам у дозах 4 мг 3 рази на добу або 8 мг 2 рази на добу ефективний при лікуванні болю та запальних симптомів, пов'язаних з РА.
- Не спостерігалось підвищення ефективності при застосуванні лорноксикаму у дозі понад 8 мг двічі на день; це вважається максимальною дозою.
- Лорноксикам у дозах 4 мг тричі на день або 8 мг двічі на день є принаймні таким же ефективним що і диклофенак у дозі 50 мг тричі на день і напроксен у дозі 500 мг двічі на день.
- Можна розглядати тривале лікування щоденними пероральними дозами лорноксикаму від 12 мг до 16 мг. як безпечне і що добре переноситься.

Резюме результатів досліджень ОА:

- Лорноксикам у дозі 8 мг двічі на день є більш ефективним, ніж плацебо.
- Лорноксикам у дозі 8 мг двічі на день принаймні такий же ефективний, як диклофенак у дозі 50 мг три рази на день і напроксен у дозі 500 мг двічі на день.

Післяреєстраційні дані, які впливають на ефективність

Немає додаткових післяреєстраційних даних, які б впливали на ефективність лорноксикаму.

VI.2.3 Невідомі дані щодо результатів лікування

Лорноксикам відпускається за рецептом з 1997 року. Поширеність лорноксикаму у всьому світі розраховано на основі даних про продажі, та дорівнює більш ніж 3 мільйонам пацієнтів, які використовують лорноксикам протягом 1 року; фактична кількість пацієнтів,

скоріш за все більша. Таким чином, переваги лікування лорноксикамом є добре встановленими, і немає невідомих факторів, які потребують подальшого дослідження.

VI.2.4 Резюме питань безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

<i>Ризик</i>	<i>Що відомо</i>	<i>Запобіжні заходи</i>
Шлунково-кишкові симптоми включаючи шлунково-кишкові кровотечі, виразки і перфорації	НПЗП, включаючи лорноксикам подразнюють слизову оболонку шлунку через їх кислотну природу а також спричиняють збільшення секреції шлункової кислоти, оскільки вони впливають на простагландиновий синтез. Частими проявами є нудота, блювання, діарея та диспепсія. НПЗП також можуть викликати шлунково-кишкові кровотечі, виразки та перфорації. Ризик утворення виразки збільшується при збільшенні доз і тривалості лікування.	Так, а саме: -Моніторинг ранніх симптомів -Лорноксикам не призначається хворим з наявними проблемами шлунково-кишкового тракту або на тривалий час -Супутнє лікування іншими препаратами, що пригнічують кислотну дію лорноксикаму.
Ниркова недостатність та інші пов'язані проблеми, наприклад запалення	НПЗП, включаючи лорноксикам можуть впливати на функцію нирок через їх вплив на синтез простагландинів, які у свою чергу можуть вплинути на приплив крові до нирки.	Так, а саме: -Не призначати лорноксикам хворим з наявним тяжким захворюванням нирок чи проблемами. -Моніторинг функції нирок: тобто проведення регулярних дослідження крові у пацієнтів з даним ризиком
Печінкова недостатність та інші пов'язані проблеми, наприклад гепатит	Лорноксикам метаболізується в печінці і, в рідкісних випадках, пов'язується з порушенням функції печінки	Так, а саме: -Не призначати лорноксикам хворим з наявним тяжким захворюванням печінки чи проблемами. -Моніторинг функції печінки: тобто проведення регулярних дослідження крові у пацієнтів з даним ризиком
Підвищений рівень препарату в крові через зниження метаболізму лорноксикаму організмом;	Деякі люди (наприклад приблизно 2% кавказців) мають генетичну модифікацію ферменту (CYP2C9), який метаболізує лорноксикам, що призводить до уповільнення метаболізму препарату і	Так, а саме: -Моніторинг ранніх симптомів побічних ефектів, що можуть бути пов'язаними з лорноксикамом.

	підвищення його рівня в крові. Також відомі деякі препарати які взаємодіють з CYP2C9 і як результат, знижують метаболізм лорноксикаму.	-Перевірка лікарських засобів, які приймає пацієнт, для виключення тих, що можуть вплинути на метаболізм лорноксикаму
Негативний вплив на утворення та функціонування клітини крові (гематологічна токсичність)	НПЗП, включаючи лорноксикам, у рідкісних випадках були пов'язані з гематологічними розладами, включаючи анемію, подовженням часу кровотечі або зниженням кількості клітин білої крові. У дуже рідкісних випадках НПЗП, включаючи лорноксикам, як повідомляється, викликають потенційно важкі гематологічні розлади такі, як зниження кількості лейкоцитів або еритроцитів.	Так, а саме: -Ретельний клінічний моніторинг та лабораторна оцінка -Не призначається хворим, що мають в анамнезі тромбоцитопенію
Серйозні шкірні реакції (включаючи ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз)	Дуже рідко повідомлялося про виникнення серйозних шкірних реакцій пов'язаних з застосуванням НПЗП.	Так, а саме: -Моніторинг ранніх симптомів

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо (включаючи причину чому це визначено як потенційний ризик)
Серцево-судинні випадки пов'язані з утворенням тромбів, наприклад інфаркти та інсульт	Для деяких НПЗП, відомих як селективні інгібітори ЦОГ-2, були доведено, що вони підвищують ризик утворення тромбів, що вражають серце та інші частини системи крові, включаючи головний мозок та викликають інфаркти та інсульт. Лорноксикам не є селективним, однак він інгібітор ЦОГ-2, тому невеликий ризик утворення тромбів при високих дозах і тривалому застосуванні лорноксикаму не можна виключити, базуючись на цьому, серцево-судинні події є потенційним ризиком.

Відсутня інформація

Світова експозиція лорноксикаму, розрахована на основі даних про продажі, становить понад 3 мільйони пацієнтів, які застосовують лорноксикам протягом 1 року; фактична кількість пацієнтів, швидше за все, буде більшою. Вважається, що лорноксикам як такий, що використовувався широкими верствами населення, включаючи людей похилого віку, і

побічні ефекти лорноксикаму добре встановлені. Нічого важливого, що могло б бути віднесено до відсутньої інформації не виявлено.

VI.2.5 Резюме додаткових заходів з мінімізації ризику за проблемами безпеки

Для лорноксикаму не існує додаткових заходів з мінімізації ризику. Будь-які проблеми з безпекою будуть контролюватися за допомогою звичайних заходів фармаконагляду.

VI.2.6 Запланований план післяреєстраційного розвитку

Лорноксикам на ринку з 1997 року; його ефективність і профіль безпеки добре встановлені. Немає запланованої програми розвитку після реєстрації.

VI.2.7 Резюме змін до Плану управління ризиками

Таблиця 2. Основні зміни до Плану управління ризиками

Версія	Дата	Зміни щодо безпеки	Коментарі
1.0	23 березня 2009	<i>Виявлені ризики:</i> -Низькі метаболізатори CYP2C9 -Внутрішньосуглобове використання не за призначенням <i>Потенційні ризики</i> Жодного <i>Відсутня інформація</i> Жодного	Цей ПУР зосереджений на нових ідентифікованих проблемах безпеки та він також висвітлює ризики для нирок, печінки та серцево-судинної системи. Дані ризики були описані як ідентифіковані та потенційні ризики.
2.0	Червень 2013	<i>Виявлені ризики</i> -Шлунково-кишкові симптоми, включаючи шлунково-кишкові кровотечі, виразки та перфорації - Нефротоксичність - Гепатотоксичність - Підвищений рівень препарату в крові за рахунок зниження метаболізму лорноксикаму CYP2C9 <i>Потенційні ризики</i> -Серцево-судинні випадки – тромботичні події, наприклад інфаркти та інсульти <i>Відсутня інформація</i> Жодного	Оновлено до нового формату ЄС ПУР. Ризики пов'язані з впливом на нирки, печінку та ефект CYP2C9 на метаболізм лорноксикаму визначено як ідентифіковані ризики. Серцево-судинні тромботичні події визначено як потенційний ризик. Внутрішньо суглобове застосування видаляють з потенційних ризиків.