

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LORNOPAR 8/300 mg efervesan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Lornoksikam	8 mg
Parasetamol	300 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidrojen karbonat	473,961 mg
Sorbitol (E420)	50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Turuncu benekli, sarı, yuvarlak efervesan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LORNOPAR,

Osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit belirti ve bulgularının tedavisi ile akut gut artriti, akut kas iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı ve dismenore tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

3 günden fazla kullanımı için doktora danışılmalıdır.

LORNOPAR için tavsiye edilen doz günde 1–2 tablettir (8/300 mg – 16/600 mg). Günde 1 tableti aşan durumlarda alınacak diğer doz 1 tableti aşmamalıdır. Önerilen maksimum doz günde 2 adet LORNOPAR 8/300 mg efervesan tableti (16/600 mg) aşmamalıdır.

Romatoid artrit ve osteoartrit tedavisinde dozaj

Önerilen başlangıç dozu günlük tek doz olarak LORNOPAR 8/300 mg' dır. Uzun süreli tedaviler için, önerilen doz maksimum günde 2 adet LORNOPAR 8/300 mg efervesan tablettir (toplam doz/günlük 16/600 mg' dır).

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.

Uygulama şekli:

LORNOPAR oral yolla kullanım içindir. LORNOPAR bir bardak suda eritilerek bekletilmeden içilmelidir.

LORNOPAR'ın emilimi besinlerden etkileneceği için; yemeklerden 1-2 saat önce alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

İleri derecede böbrek ve karaciğer yetmezliği olan kişilerde kullanılmamalıdır. Hafif ve orta derecede karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalara önerilen maksimum doz günlük 8/300 mg' a (1 adet LORNOPAR 8/300 mg efervesan tablet) azaltılır (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkililiğine ilişkin yeterli veri mevcut olmadığından 18 yaşın altındaki çocuklarda LORNOPAR'ın kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Böbrek ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu yoksa 65 yaşın üstündeki yaşlı hastalar için özel herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Bu grupta gastrointestinal advers etkiler çok iyi tolere edilemediğinden, lornoksikam dikkatli uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

LORNOPAR aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Lornoksikam, parasetamol veya ilacın içeriğindeki bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Asetilsalisilik asit dahil diğer nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları (astım, rinit, anjiyoödem veya ürtiker gibi semptomlar),
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda (Child-Pugh kategorisi >9),
- Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda (serum kreatinin > 700 µmol/l),
- Ciddi kalp yetmezliği,
- Gastrointestinal kanama veya serebrovasküler kanama ya da diğer kanama bozuklukları,
- Daha önceki NSAİİ tedavisiyle ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü,
- Aktif veya tekrarlayan peptik ülser/hemoraji öyküsü (iki veya daha fazla belirgin kanıtlanmış ülser gelişimi veya kanama olayı),
- Gebeliğin üçüncü trimesterinde (Bkz. Bölüm 4.6),
- Trombositopeni,
- Asetilsalisilik asit veya diğer NSAİİ'leri içeren ilaçların kullanımı ile astım krizi, ürtiker veya alerjik reaksiyonlar gözlenen hastalarda kullanılmamalıdır. Bu hastalarda NSAİİ'lerin şiddetli, nadiren ölümcül, anafilaksi benzeri reaksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 - Anafilaktoid reaksiyonlar ve önceden var olan astım).

- Koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı durumunda perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Lornoksikam

Kardiyovasküler risk:

- NSAİİ'ler ölümcül olabilecek kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artışa neden olabilir. Bu risk, kullanım süresine bağlı olarak artabilir. Kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini taşıyan hastalarda risk daha yüksek olabilir (Bkz. Uyarılar).
- LORNOPAR, koroner arter by-pass greft (KABG) cerrahisi perioperatif ağrı tedavisinde kontrendikedir (Bkz. Uyarılar).

Gastrointestinal (Gİ) risk:

NSAİİ'ler kanama, ülserasyon, mide veya barsak perforasyonu gibi ölümcül olabilecek ciddi Gİ advers etkilere yol açarlar. Bu advers olaylar herhangi bir zamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek veya vermeksizin ortaya çıkabilirler. Yaşlı hastalar ciddi Gİ etkiler bakımından daha yüksek risk taşımaktadırlar (Bkz. Uyarılar).

Uyarılar

Lornoksikamın siklooksijenaz-2 (COX-2) selektif inhibitörler de dahil NSAİİ'lerle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Kardiyovasküler trombotik olaylar:

Çok sayıda selektif ve non-selektif COX-2 inhibitörü ile yapılan, 3 yıla varan klinik çalışmalarda ölümcül olabilen, ciddi kardiyovasküler (KV) trombotik olay, miyokard infarktüsü ve inme riskinde artma olduğu görülmüştür. Selektif veya non-selektif COX-2 inhibitörü tüm NSAİİ'ler benzer risk taşıyabilir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu veya kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı bilinen hastalar daha yüksek risk altında olabilir. NSAİİ tedavisi gören hastalarda advers kardiyovasküler olay görülme riski olasılığını azaltmak için en düşük etkili doz, mümkün olan en kısa süreyle kullanılmalıdır. Önceden görülmüş bir kardiyovasküler semptom olmasa bile hekim ve hasta bu tür olayların gelişmesine karşı tetikte olmalıdır. Hasta, ciddi kardiyovasküler olayların semptomları ve/veya belirtileri ve bunların görülmesi halinde yapması gerekenler konusunda önceden bilgilendirilmelidir.

Eş zamanlı olarak aspirin kullanımının, NSAİİ kullanımına bağlı artmış ciddi kardiyovasküler trombotik olay riskini azalttığı yönünde tutarlı bir kanıt bulunmamaktadır. NSAİİ'lerin aspirinle eş zamanlı olarak kullanımı ciddi Gİ (gastrointestinal) olay görülme riskini arttırmaktadır.

Lornoksikam için böyle bir riski dışarıda bırakabilecek yeterli veri bulunmamaktadır.

Kontrolsüz hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kanıtlanmış iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar ancak dikkatli değerlendirmeden sonra lornoksikam ile tedavi edilmelidir.

Kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri (örneğin; hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara içme) olan hastaların uzun süreli tedavisine başlanmadan önce de benzer değerlendirme yapılmalıdır.

KABG ameliyatını takip eden ilk 10-14 günlük dönemde ağrı tedavisi için verilen bir selektif COX-2 NSAİİ ile gerçekleştirilen iki geniş, kontrollü klinik çalışmada miyokard infarktüsü ve inme insidansında artış görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.3).

Hipertansiyon:

Diğer tüm NSAİİ'lerde olduğu gibi, lornoksikam da hipertansiyon oluşumuna veya daha önceden mevcut olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olur ve bu iki durum da kardiyovasküler olay riskinin artmasına neden olabilir. Tiyazid grubu diüretikler ya da loop diüretikler ile tedavi edilen hastaların NSAİİ'leri kullanırlarken diüretik tedaviye yanıtları azalabilir. Lornoksikam da dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Lornoksikam tedavisi başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı (KB) yakından izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

Lornoksikam dahil NSAİİ'ler ile tedavi edilen bazı hastalarda sıvı retansiyonu (tutulumu) ve ödem gözlenmiştir. Bu nedenle, lornoksikam sıvı retansiyonu veya kalp yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Gastrointestinal (Gİ) etkiler- ülserasyon, kanama veya perforasyon riski:

Lornoksikam dahil NSAİİ'ler mide, ince barsak veya kalın barsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon veya perforasyon gibi ölümcül olabilen ciddi Gİ advers etkilere neden olabilir. Bu ciddi advers etkiler NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda uyarıcı bir belirti olan veya belirti olmayan, tedavi sırasında herhangi bir zamanda yaşanabilir. Bir NSAİİ ile tedavi sırasında ciddi bir Gİ advers olay gelişen her beş hastadan yalnızca biri semptomatiktir. NSAİİ'ler nedeniyle üst Gİ ülser, majör kanama veya perforasyonların, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl tedavi gören hastaların ise yaklaşık %2-4'ünde meydana geldiği görülmektedir. Uzun süreli tedavi sırasında bu eğilimlerin devam etmesi, hastanın tedavisinin herhangi bir safhasında ciddi bir Gİ olay gelişme olasılığını arttırmaktadır. Bununla birlikte, kısa süreli tedavi dahi risksiz değildir.

Komplike hemoraji veya perforasyon öyküsü olup; yaşlı olan hastalarda artan NSAİİ dozları ile Gİ kanama, ülserasyon ve perforasyon riski yükselir. Bu hastalarda mevcut olan en düşük dozda tedaviye başlamak gerekir (Bkz. Bölüm 4.3).

NSAİİ'ler, önceden ülser hastalığı veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalara (Bkz. Bölüm 4.3) ve yaşlılara reçetelenirken son derece dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalar, NSAİİ kullanan, önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama hikayesine sahip hastalarda, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara kıyasla Gİ kanama gelişme riskinin 10 kat fazla olduğunu göstermiştir. NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda Gİ kanama riskini arttıracak diğer faktörler; oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi, NSAİİ'ler ile tedavinin uzaması, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ilerlemiş yaş ve genel sağlık durumunun kötü olmasıdır. Ölümcül Gİ olaylar hakkındaki spontan raporların çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalarda bildirilmiştir; bu nedenle bu popülasyonda tedavi uygulanırken özellikle dikkatli olmak gerekmektedir.

Advers bir Gİ olayın potansiyel riskini en aza indirmek için, hastalar mümkün olan en kısa süreyle ve en düşük etkili NSAİİ dozu ile tedavi edilmelidir. Hastalar ve hekimler NSAİİ tedavisi sırasında Gİ ülserasyon ve kanama belirti ve semptomları açısından dikkatli olmalıdırlar ve eğer ciddi Gİ olaylardan şüphelenilirse hemen ek bir değerlendirme yapılmalı ve ek bir tedaviye başlanmalıdır. Eğer ciddi advers olay ortadan kalkmazsa, NSAİİ tedavisi durdurulmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, NSAİİ'leri içermeyen alternatif tedaviler planlanmalıdır.

Bu hastalarda ve düşük doz asetilsalisik asit veya gastrointestinal riski arttıran diğer etken maddeleri birlikte kullanması gereken hastalarda, koruyucu ajanlarla kombinasyon tedavisi (ör: mizoprostol veya proton pompa inhibitörleri) düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.5). Düzenli aralıklarla klinik gözlem tavsiye edilir.

Gastrointestinal toksisite öyküsü olan hastalar (özellikle de yaşlılar) özellikle tedavinin ilk evrelerinde tüm olağandışı abdominal semptomları (gastrointestinal kanama) bildirmelidir. Ülser gelişimi veya kanama riskini arttıracak tıbbi ürünleri, örneğin; oral kortikosteroidler, varfarin gibi antikoagülanlar, selektif serotonin-geri alım inhibitörleri ya da asetilsalisik asit gibi antitrombosit ajanlar, birlikte kullanan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Lornoksikam tedavisi uygulanan hastalarda gastrointestinal kanama ya da ülser meydana geldiğinde tedavi kesilmelidir.

Hastalıkları alevlenebileceğinden, NSAİİ'ler gastrointestinal hastalık (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) öyküsü olan hastalara dikkatle verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Yaşlı hastalarda NSAİİ'lerle ilişkili advers reaksiyonların (özellikle ölümlü sonuçlanabilen gastrointestinal kanama ve perforasyon) sıklığı artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.3).

Renal etkiler

Uzun süreli NSAİİ kullanımı renal papiller nekroz ve diğer renal hasarlara yol açmaktadır. Ayrıca, renal prostaglandinler renal perfüzyonun idamesinde kompanse edici bir rol oynadığı için, hastalarda renal toksisite de görülmüştür. Renal kan akışının devamı için renal prostaglandinlere

bağlı olduğundan hafif (serum kreatinin 150-300 µmol/L) ve orta şiddetli (serum kreatinin 300-700 µmol/L) renal bozukluğu olan hastalarda lornoksikam tedavisi dikkatle uygulanmalıdır. Bu durumdaki hastalara NSAİİ uygulanması prostaglandin sentezinde ve ikincil olarak da renal kan akışında doza bağlı bir azalmaya sebep olabilmekte, bu da renal dekompanseasyonu hızlandırabilmektedir. Böyle bir reaksiyonun gözlenme riskinin çok yüksek olduğu hastalar böbrek fonksiyonlarında bozulma, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar, diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü kullananlar ve yaşlılardır. Böbrek bozukluğuna neden olduğu bilinen veya şüphelenilen ilaçlarla birlikte diüretiklerin alınması durumunda kardiyak bozukluğu olan hastalarda ve büyük ameliyatlar geçiren hastalarda renal fonksiyonlar izlenmelidir. Eğer tedavi boyunca renal fonksiyonlar kötüleşirse lornoksikam tedavisi durdurulmalıdır. NSAİİ tedavisinin durdurulmasının ardından genellikle tedavi öncesi duruma geri dönülmektedir.

NSAİİ'ler ve takrolimus ile eşzamanlı tedavi, böbrekte prostasiklin sentezinde azalmadan dolayı nefrotoksisite riskini arttırabilir. Bu nedenle, kombinasyon tedavisi almakta olan hastalarda böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir.

İlerlemiş böbrek hastalıkları:

Lornoksikamın ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda kullanımına ilişkin kontrollü çalışmalardan elde edilmiş bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda lornoksikam tedavisi önerilmemektedir. Eğer lornoksikam tedavisinin başlatılması gerekiyorsa, hastanın renal fonksiyonlarının yakından takip edilmesi önerilir.

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer NSAİİ'ler ile olduğu gibi lornoksikam ile de, ilaca daha önceden maruz kalıp kalmadığı bilinmeyen bazı hastalarda, anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir. LORNOPAR, aspirin triadı (Astımlılarda görülen analjezik intolerans veya asetilsalisilik asit intoleransına (ASAİ) "Aspirin triadı" denilmektedir.) olan hastalara verilmemelidir. Bu semptom kompleksi, tipik olarak, nazal polipli veya polipsiz riniti olan veya aspirin ya da NSAİİ kullanmalarının ardından şiddetli ve ölümcül olabilen bronkospazm gözlenen astımlı hastalarda ortaya çıkmaktadır (Bkz. Bölüm 4.3, Bölüm 4.4 - Önceden var olan astım). Anafilaktoid reaksiyon görüldüğünde acil servise başvurulmalıdır.

Deri reaksiyonları:

Lornoksikam da dahil olmak üzere NSAİİ'lerin kullanımıyla ilişkili olarak çok nadir ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizi (TEN) de içeren ve bazıları ölümcül olan ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir. Bu ciddi olaylar herhangi bir uyarı olmaksızın oluşabilir. Hastalar ciddi deri reaksiyonlarının işaret ve semptomları konusunda önceden bilgilendirilmelidirler ve deri kızarıklığı ya da herhangi bir aşırı duyarlılık belirtisi ilk kez meydana geldiğinde LORNOPAR kullanımı durdurulmalıdır.

Hamilelik:

Gebeliğin üçüncü trimesterinde diğer NSAİİ'ler gibi lornoksikam da kullanılmamalıdır; çünkü duktus arteriozusun (anne karnında açık olup doğumu takiben kapanması gereken, kalpten çıkan iki büyük atardamar [aort ve pulmoner arter] arasındaki açıklık) erken kapanmasına neden olabilir.

Önlemler

Genel:

Lornoksikamın kortikosteroid yerine geçmesi veya kortikosteroid eksikliğini tedavi etmesi beklenmemelidir. Kortikosteroidlerin aniden durdurulması, hastalığın alevlenmesine sebep olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalar, kortikosteroid tedavisinin durdurulmasına karar verilmesi halinde, tedavilerini yavaş ve kademeli olarak azaltmalıdır.

Postoperatif yaşlı hastalarda uyarı gerektirmektedir. 65 yaşın üzerindeki hastalarda renal ve hepatik fonksiyonların izlenmesi tavsiye edilir.

LORNOPAR'ın içeriğindeki lornoksikamın [ateş ve] enflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, infeksiyöz olmadığı düşünülen ağırlı durumların komplikasyonlarının saptanmasında kullanılan tanısal belirtilerin yararlanılabilirliğini azaltabilir.

Lornoksikam kullanımı, siklooksijenaz/prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen herhangi bir ilaçta da olduğu gibi, fertilitiyi bozabilir ve bu nedenle gebe kalmaya çalışan kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kalma güçlüğü olan ya da infertilite tetkikleri yapılan kadınlarda lornoksikamın kesilmesi düşünülmelidir.

Hepatik etkiler:

Lornoksikam da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastaların %15 kadarında bir veya daha fazla karaciğer testinde üst sınıra kadar yükselmeler meydana gelebilir. Bu laboratuvar anomalileri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya tedaviye devam edildiğinde kendiliğinden geçebilir. NSAİİ'ler ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %1'inde ALT ve AST aktivitelerinde ciddi artışlar (normal düzeyin üst limitinin üç katı veya daha fazla) bildirilmiştir. Ayrıca, seyrek olarak, sarılık ve ölümcül fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve karaciğer yetmezliği gibi, bazıları ölümlü sonuçlanmış şiddetli hepatik reaksiyon vakaları da bildirilmiştir.

Düzenli aralıklarla yapılan klinik gözlem ve laboratuvar değerlendirmelerinde, günlük 12-16 mg dozlarla tedaviden sonra hepatik yetmezliği olan hastalarda lornoksikam birikimi (EAA'da artış) oluşabileceği göz önüne alınmalıdır. Bunun dışında, hepatik yetmezliğinin sağlıklı olgulara kıyasla lornoksikamın farmakokinetik parametrelerini etkileyebileceği görülmüştür.

Anormal karaciğer fonksiyon testleri sebat eder veya kötüleşirse, karaciğer hastalığına uygun klinik belirtiler veya semptomlar gelişirse veya diğer belirtiler (örneğin eozinofili, deri döküntüleri vb.) görülürse LORNOPAR ile tedavi durdurulmalıdır.

Hematolojik etkiler:

Lornoksikam da dahil olmak üzere NSAİİ alan hastalarda bazen anemi görülür. Bunun nedeni sıvı retansiyonu, gizli veya bariz Gİ kan kaybı veya eritropoez üzerindeki tam olarak tanımlanamayan bir etki olabilir. Lornoksikam da dahil olmak üzere NSAİİ'ler ile uzun süreli tedavi gören hastalar, herhangi bir anemi belirti veya semptomu göstermeseler bile hemoglobin, APTT (Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı) ve hematokrit seviyelerini düzenli olarak kontrol ettirmelidirler.

NSAİİ'lerin bazı hastalarda trombosit agregasyonunu inhibe eden kanama süresini uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bunların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kantitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşümlüdür. Önceden koagülasyon bozukluğu olan ya da antikoagülan kullanan ve trombosit fonksiyon değişikliklerinden dolayı istenmeyen etkilerin görülmesi muhtemel hastalar LORNOPAR kullanımını sırasında dikkatle izlenmelidir.

Spinal veya epidural anestezi şartlarında NSAİİ'ler ve heparin ile eşzamanlı tedavi spinal/epidural hematoma riskini artırır (Bkz. Bölüm 4.5).

Lornoksikam, trombosit agregasyonunu azaltır ve kanama süresini uzatır ve bu nedenle kanama eğiliminde artış olan hastalara uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Önceden var olan astım:

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım söz konusu olabilir. Aspirine duyarlı olan astımlı hastalarda aspirin kullanımı, ölüme sonuçlanabilen şiddetli bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Aspirin duyarlılığı olan bu hastalarda aspirin ile diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazm da dahil olmak üzere çapraz reaksiyon bildirildiğinden, aspirin duyarlılığının bu formunun söz konusu olduğu hastalara LORNOPAR verilmemeli ve önceden astımı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Laboratuvar testleri:

LORNOPAR ile uzun süreli tedavi sırasında (3 aydan fazla), bir ihtiyat tedbiri olarak, karaciğer enzimlerinin, hematoloji (hemoglobin), renal fonksiyonların (kreatinin) düzenli olarak izlenmesi gerekir. Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiğinden, hekimler Gİ kanamanın belirti ya da semptomları açısından hastaları izlemelidirler. Uzun süreli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da renal rahatsızlıkla uyumlu klinik belirti ve semptomlar gelişirse ya da sistemik belirtiler (ör. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa ya da karaciğer fonksiyon testleri anormal çıkarsa ya da kötüleşirse LORNOPAR tedavisi durdurulmalıdır.

Çoğu NSAİİ ilaçlarda olduğu gibi, zaman zaman serum transaminaz aktivitesinde artış, serum bilirubin ya da diğer karaciğer fonksiyon parametrelerinde artışın yanı sıra, serum kreatinin ve kan üre azotu düzeylerinde artışlar ve diğer laboratuvar anormallikleri bildirilmiştir. Bu tip herhangi

bir anormalliğin anlamlı olması ya da devam etmesi durumunda, lornoksikam uygulaması durdurulmalı ve uygun tetkikler istenmelidir.

Parasetamol

Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir. Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 10 ml/dakika) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/ risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir.

Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur.

Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Hepatotoksisite riskinden ötürü, parasetamol, tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli alınmamalıdır. Karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.

Terapötik dozlarda parasetamol uygulaması esnasında serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde bir yükselme meydana gelebilir.

Hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan, terapötik dozlarda parasetamolle eşzamanlı ilaç kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hastada, hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.

Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek hasarına neden olabilir.

Genelde, özellikle diğer analjeziklerle kombinasyon halinde kesintisiz parasetamol kullanılması, kalıcı böbrek hasarına ve böbrek yetmezliği riskine (analjezik nefropatisi) yol açabilir.

Gilbert sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bundan dolayı, bu hastalar parasetamolu dikkatli kullanmalıdırlar.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2.000 mg'ı aşmaması gerekir.

Orta düzeyde alkol ile birlikte eşzamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir.

Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Parasetamol içeren diğer ilaçların LORNOPAR ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

3 – 5 gün içinde yeni semptomların oluşması ya da ağrının ve/veya ateşin azalmaması halinde, hastaların parasetamol kullanmaya son vermesi ve bir doktora danışması tavsiye edilir.

Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması ve alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gözlenen kişi bir daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum, ciddi ve ölümlü sonuçlanabilen Stevens-Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

Bu tıbbi ürün her bir efervesan tabletinde 5,64 mmol (129,76 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lornoksikam

Simetidin: Lornoksikamın plazma konsantrasyonunu artırır (Lornoksikam ile ranitidin ya da lornoksikam ile antasitler arasında hiçbir etkileşim gösterilmemiştir).

Antikoagülanlar: Varfarin ve NSAİİ'lerin Gİ kanama üzerindeki etkileri sinerjistik özelliktedir; yani bu iki ilacı birlikte kullanan hastaların ciddi Gİ kanama geçirme riski, bu iki ilacı tek başına kullanan hastalara göre çok daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.4). Dikkatli INR izlemesi gerekir.

Fenprokumon: Fenprokumon tedavisinin etkisinde azalma görülür.

Heparin: NSAİİ'ler spinal veya epidural anestezi şartlarında heparinle eşzamanlı olarak verildiğinde spinal veya epidural hematoma riskini artırır.

ADE inhibitörleri ve Anjiyotensin II Reseptör Blokörleri (ARB'ler): Mevcut çalışmalar, NSAİİ'lerin ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabileceğini belirtmektedir. Bu etkileşim, NSAİİ'leri ADE-inhibitörleriyle birlikte almakta olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Diüretikler: Loop diüretikleri ve tiazid diüretiklerinin diüretik ve antihipertansif etkisinde azalma görülür.

Beta-adrenerjik blokörler: Antihipertansif etkinlikte azalma görülür.

Digoksin: Digoksinin renal klerensinde azalma görülür.

Kortikosteroidler: Gastrointestinal ülser gelişimi ve kanama riskinde artış görülür (Bkz. Bölüm 4.4).

Kinolon antibiyotikler: Nöbet riskinde artış görülür.

Antitrombosit ajanlar: Gastrointestinal kanama riskinde artış görülür (Bkz. Bölüm 4.4).

Diğer NSAİİ'ler: Gastrointestinal kanama riskinde artış görülür.

Metotreksat: NSAİİ'lerin tavşan böbrek kesitlerinde metotreksat birikimini rekabete dayalı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum, NSAİİ'lerin metotreksat toksisitesini arttırabileceğini gösterir. NSAİİ'ler metotreksat ile eş zamanlı uygulanıyorsa dikkatli olunmalıdır.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar): Gastrointestinal kanama riskinde artış görülür (Bkz. Bölüm 4.4).

Lityum: NSAİİ'ler plazma lityum düzeylerinde artışa ve renal lityum klerensinde azalmaya yol açmaktadır. Ortalama minimum lityum konsantrasyonu %15 artar ve renal klerens yaklaşık %20 azalır. Bu etkilerin nedeni, renal prostaglandin sentezinin NSAİİ tarafından inhibe edilmesine bağlanmaktadır. Dolayısıyla NSAİİ'ler ve lityum eşzamanlı olarak verildiğinde, hasta lityum toksisitesi yönünden dikkatle izlenmelidir.

Siklosporin: Siklosporinin serum konsantrasyonunda artış görülür. Renal prostaglandin aracılı etkiler yoluyla siklosporinin nefrotoksitesitesi artabilir. Kombinasyon tedavisi sırasında böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

Sülfonilüreler: Hipoglisemi riskinde artış görülür.

Bilinen CYP2C9 izoenzim indükleyicileri ve inhibitörleri: Lornoksikam [sitokrom P450 2C9 (CYP2C9 izoenzim)'a bağımlı olan diğer NSAİİ'ler gibi] bilinen CYP2C9 izoenzim indükleyicileri ve inhibitörleri ile etkileşim göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.2 - Biyotransformasyon).

Takrolimus: Böbrekte prostasiklin sentezinde azalmadan dolayı nefrotoksisite riski artar. Kombinasyon tedavisi sırasında böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

Aspirin: Lornoksikam aspirin ile birlikte verildiğinde, serbest lornoksikam klerensi değişmese de protein bağlama oranı azalmaktadır. Bu etkileşimin klinik açıdan önemi bilinmiyor olmakla birlikte, diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, lornoksikam ve aspirinin eş zamanlı olarak verilmesi, advers etki görülme olasılığını arttırdığından, genellikle önerilmemektedir.

Furosemid: Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası gözlemler, lornoksikam kullanımının bazı hastalarda furosemid ve tiyazidlerin natriüretik etkisini azaltabildiğini göstermektedir. Bu durum, renal prostaglandin sentezinin inhibe edilmesine bağlanmaktadır. NSAİİ'lerle eş zamanlı olarak tedavi uygulandığında hasta, böbrek yetmezliği belirtileri yönünden (Bkz. Bölüm 4.4 – Renal etkiler) ve diüretiğin etkinliğinden emin olmak için yakından izlenmelidir.

Besinler emilimi yaklaşık %20 oranında azaltabilir ve T_{maks} 'ı arttırabilir.

Parasetamol

Propantelin gibi, gastrik boşalmada gecikmeye yol açan ilaçlar, parasetamolün daha yavaş absorbe edilmesine ve dolayısıyla, parasetamolün etki başlangıcında bir gecikmeye neden olabilirler.

Metoklopramid gibi, gastrik boşalmanın hızlanmasına yol açan ilaçlar, parasetamolün daha hızlı absorbe edilmesine ve dolayısıyla, parasetamolün etki başlangıcında bir hızlanmaya neden olabilirler.

Bazı hipnotikler ve antiepileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, vb.) veya rifampisin gibi, karaciğerde hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna sebep olan ilaçların, tek başına kullanıldığında zararsız olan parasetamol dozlarıyla bile eşzamanlı kullanılması, karaciğer hasarına yol açabilir. Aşırı alkol tüketimi halinde, terapötik dozlarda olsa bile parasetamol alınması da karaciğer hasarına neden olabilir.

Parasetamolün kloramfenikol ile kombinasyon halinde kullanılması, kloramfenikolün yarılanma ömrünü uzatabilir ve dolayısıyla, bu ilacın toksisite riskini artırabilir.

Parasetamol (veya metabolitleri), K vitamini-bağımlı koagülasyon faktörü sentezinde rol oynayan enzimler ile etkileşir. Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimler, “uluslararası normalleştirilmiş oran” (International Normalized Ratio, INR) değerinde bir artışa ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir. Bundan dolayı, oral antikoagülan kullanan hastalar, parasetamolü tıbbi denetim ve kontrol olmadan uzun süreli kullanmamalıdır.

5-hidroksitriptamin serotonin tip 3 reseptör antagonistleri olan tropisetron ve granisetron, farmakodinamik etkileşim yoluyla, parasetamolün analjezik etkisini tamamen inhibe edebilirler.

Parasetamol ve azidotimidin (AZT - zidovudin)'in eş zamanlı kullanılması, akyuvar hücresi sayısında azalma (nötropeni) eğilimini artırır. Bundan ötürü, tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte kullanılmamalıdır.

LORNOPAR'ın başka bir ağrı kesiciyle kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bunun hastaya ekstra bir fayda sağladığını gösteren çok az kanıt vardır ve genelde istenmeyen etkilerde artışa sebebiyet vermektedir.

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*–sarı kantaron) parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir. Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün absorpsiyon hızı azalabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: 1. ve 2. trimesterde C; 3. trimesterde C/D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Lornoksikam/parasetamol kombinasyonunun doğum kontrol ilaçları ile etkileşimine yönelik veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Lornoksikam gebeliğin üçüncü trimesterinde kontrendikedir ve maruz kalmış gebeliklere ilişkin hiçbir klinik veri bulunmadığından gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda lornoksikam kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu gebeliği ve/veya embriyo/fetüs gelişimini olumsuz etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, gebeliğin erken evresinde bir prostaglandin sentez inhibitörü kullanıldıktan sonra düşük ve kardiyak malformasyon riskinde artış olduğunu düşündürmektedir. Doz ve tedavinin süresiyle bu riskin arttığına inanılmaktadır.

Hayvanlarda bir prostaglandin sentez inhibitörünün uygulanmasının embriyo-fetal letalite ve implantasyon öncesi ve sonrası kayıpta artışa yol açtığı bildirilmiştir. Gebeliğin birinci ve ikinci trimesteri sırasında, kesinlikle gerekli olmadıkça prostaglandin sentez inhibitörleri verilmemelidir.

Gebeliğin üçüncü trimesteri sırasında uygulanan prostaglandin sentezi inhibitörleri fetüsü kardiyopulmoner toksisiteye (duktus arteriozusun vaktinden önce kapanması ve pulmoner hipertansiyon) ve böbrek fonksiyon bozukluğuna maruz bırakabilir, bu da böbrek yetmezliğine ve dolayısıyla amniyon sıvısı miktarında bir azalmaya yol açabilir. Gebeliğin sonunda, prostaglandin sentez inhibitörleri anneyi ve fetüsü kanama süresinde artışa ve uterus kontraksiyonlarının inhibisyonuna maruz bırakabilir, bu da doğumu geciktirebilir ya da uzatabilir. Bu nedenle, gebeliğin üçüncü trimesteri sırasında LORNOPAR kullanımını kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Çok sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, parasetamolün gebelik üzerinde ya da fetüsün /yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde istenmeyen etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm. 5.3).

Parasetamolün terapötik kullanımı hakkında yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, bu ilacın gebelik veya fetal/neonatal gelişme üzerinde olası istenmeyen etkileri konusunda önemli bir endişeye yol açmamaktadır. Gebelikte doz aşımı konusunda toplanan prospektif veriler de malformasyon riskinde bir artış göstermemiştir.

Ancak, gebelik döneminde parasetamolün uzun bir süreyle, yüksek dozlarda ya da başka ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılması tavsiye edilmemektedir. Bu tür durumlarda güvenli kullanılabileceği teyit edilmemiştir.

Laktasyon dönemi

Lornoksikamın insan sütüyle atılıp atılmadığına dair veri bulunmamaktadır. Sıçanlarda yapılan çalışmalar lornoksikamın yüksek oranda sütle atıldığını göstermektedir. Parasetamol, anne sütüne az miktarda geçmektedir. LORNOPAR emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Lornoksikam için veri mevcut değildir.

Parasetamolün oral kullanımı hakkında yapılan üreme çalışmalarından derlenen verilerde, herhangi bir malformasyon veya fetotoksisite bulgusu tespit edilmemiştir.

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bazı hastalarda parasetamol kullanımına bağlı olarak baş dönmesi, uyuklama veya somnolans görülebilir. LORNOPAR tedavisi sırasında hastalar araç ve makine kullanımından uzak durmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Lornoksikam

NSAİİ'ler ile en sık gözlenen advers olaylar gastrointestinal niteliktedir. Peptik ülserler, özellikle yaşlılarda bazen ölümlü sonuçlanabilen perforasyon veya gastrointestinal kanama görülebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

NSAİİ'lerin uygulanmasını takiben bulantı, kusma, diyare, şişkinlik, konstipasyon, dispepsi, abdominal ağrı, melena, hematemez, ülseratif stomatit, Crohn hastalığı ve kolitin alevlenmesi bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Daha seyrek olarak, gastrit gözlenmiştir.

Lornoksikam ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %20'sinin advers reaksiyonlar yaşaması beklenebilir. Lornoksikamın en sık görülen advers etkileri bulantı, dispepsi, hazımsızlık, abdominal ağrı, kusma ve diyareyi içerir. Mevcut çalışmalarda bu semptomlar genellikle hastaların %10'undan daha azında görülmüştür.

NSAİİ tedavisine bağlı olarak ödem, hipertansiyon ve kalp yetmezliği bildirilmiştir.

Klinik çalışma ve epidemiyolojik veriler, bazı NSAİİ'lerin kullanımının (özellikle de yüksek dozlarda ve uzun süreli tedavide) arteriyel trombotik olayların (örneğin; miyokard enfarktüsü veya inme) riskinde bir artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Bkz. Bölüm 4.4)

Klinik Faz II, III ve IV çalışmalarında tedavi edilen 6.417 hastanın %0,05'ten fazlasında genellikle görülen istenmeyen etkiler aşağıda sıralanmaktadır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Farenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi, trombositopeni, lökopeni, kanama süresinde uzama

Yaygın olmayan: Ekimoz,

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi, kilo değişiklikleri

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: İnsomnia, depresyon

Seyrek: Konfüzyon, sinirlilik, ajitasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hafif ve geçici baş ağrısı, baş dönmesi

Seyrek: Somnolans, parestezi, disguzi, tremor, migren.

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Konjunktivit

Seyrek: Görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo, tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpitasyon, taşikardi, ödem, kardiyak yetmezlik

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Ciltte kızarma, ödem

Seyrek: Hipertansiyon, sıcak basması, hemoraji, hematom

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Rinit

Seyrek: Dispne, öksürük, bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, abdominal ağrı, dispepsi, diyare, kusma

Yaygın olmayan: Konstipasyon, flatulans, ağız kuruluğu, geğirme, gastrit, gastrik ülser, üst karın ağrısı, duodenal ülser, ağız ülseri

Seyrek: Melena, hematemez, stomatit, özofajit, gastroözofageal reflü, disfaji, aftöz stomatit, glossit, perfore peptik ülser.

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde artış (ALT veya AST)

Seyrek: Hepatik fonksiyon bozukluğu

Çok seyrek: Hepatoselüler hasar

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Raş, pruritus, hiperhidroz, eritematöz döküntü, ürtiker, alopesi

Seyrek: Dermatit, purpura

Çok seyrek: Ödem ve büllöz reaksiyonlar, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Atralji

Seyrek: Kemik ağrısı, kas spazmları, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Noktüri, miksiyon bozuklukları, kan üre azotu ve kreatinin düzeylerinde artış

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Halsizlik, yüz ödemi

Seyrek: Asteni

Parasetamol

Belirtilen bu istenmeyen etkiler spontan raporlara dayanmaktadır. Bu sebeple sıklık bilgisi verilmesi mümkün değildir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni ve pansitopeni gibi kan sayımı değişiklikleri.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Alerjik reaksiyonlar, anafilaktik reaksiyon ve anafilaktik şok.

Sinir sistemi hastalıkları

Baş dönmesi, somnolans.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Analjezik astım sendromu da dahil astım ve bronkospazm.

Gastrointestinal hastalıklar

Mide bulantısı, kusma, mide rahatsızlıkları, diyare ve karın ağrısı.

Hepato-bilier hastalıklar

Hepatik bozukluklar, hepatit ve aynı zamanda doza bağımlı hepatik yetmezlik, hepatik nekroz (fatal neticeler de dahil). Parasetamolün onaylanmamış kronik kullanımı, fatal neticeleri de olan hepatik siroza ve hepatik fibroza yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4, Bölüm 4.9).

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize ekzantematöz püstülozis, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Özellikle doz aşımında renal hasarlar

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir.

(www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Lornoksikam

Günümüzde aşırı dozla ilgili deney sonuçları henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle aşırı dozun etkileri kesin bir şekilde açıklanamamakta veya spesifik bir tedavi tavsiye edilememektedir.

Ancak prensip olarak lornoksikam ile aşırı dozda aşağıdaki semptomlar görülebilir:

Ciddi semptomlar, koma kasılmaları ile sonuçlanabilen ataksi, baş dönmesi ve kusma, serebral uyuşukluk ve görme bozuklukları, karaciğer ve böbrek fonksiyonunda değişiklikler, muhtemelen koagülasyon bozukluklarıdır. Gerçek veya şüphe edilen bir aşırı doz durumunda ilaç derhal kesilmelidir. Lornoksikamın yarı ömrü kısa olduğu için hızla atılır. Lornoksikam diyaliz edilemez. Bilinen spesifik bir antidotu yoktur. Gastrik lavaj dahil her zamanki acil önlemler göz önünde bulundurulmalıdır. Prensip olarak aktif karbon uygulaması ancak lornoksikamın alınmasından hemen sonra preperatın absorpsiyonunu azaltabilir. Gastrointestinal rahatsızlıklar prostaglandin analogu veya ranitidin ile tedavi edilebilir.

Parasetamol

Yetişkinlerde 10 gram üzerinde kullanılması halinde toksisite olasılığı vardır. Dahası, aşırı dozun zararı sirotik olmayan alkolik karaciğer hastalığı olanlarda daha büyüktür. Çocuklarda aşırı dozu takiben gelişen karaciğer hasarı göreceli olarak daha seyrek. Karaciğer hücre hasarı ile birlikte parasetamol aşırı dozajında normal erişkinlerde 2 saat civarında olan parasetamol yarılanma ömrü genellikle 4 saate veya daha uzun sürelere uzar. ¹⁴C-aminopirinden sonra ¹⁴CO₂ atılımında azalma bildirilmiştir. Bu; plazma parasetamol konsantrasyonu veya yarılanma ömrü, veya konvansiyonel karaciğer fonksiyon testi ölçümlerine nazaran parasetamol aşırı dozajı ile karaciğer hücre hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi gösterir.

Parasetamole bağlı fulminant karaciğer yetmezliğini takiben gelişen akut tübüler nekrozdan dolayı böbrek yetmezliği oluşabilir. Bununla beraber, bunun insidansı başka nedenlerden dolayı fulminant karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında bu grup hastalarda daha sık değildir. Seyrek olarak, ilaç aldıktan 2-10 gün sonra, sadece minimal karaciğer toksisitesine karşın renal tübüler nekroz oluşabilir. Aşırı dozda parasetamol almış bir hastada kronik alkol alımının akut pankreatit

gelişmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Akut aşırı doza ilaveten, parasetamolün günlük aşırı miktarlarda alınımından sonra karaciğer hasarı ve nefrotoksik etkiler bildirilmiştir.

Semptom ve belirtiler:

Solgunluk, anoreksi, bulantı ve kusma parasetamol doz aşımının sık görülen erken semptomlarıdır. Hepatik nekroz parasetamol doz aşımının, doza bağımlı komplikasyonudur. Hepatik enzimlerin aktiviteleri artabilir ve protrombin zamanı 12 ila 48 saat içinde uzar, fakat klinik semptomlar ilacın alınımı takiben 1 ila 6 gün içinde belirgin olmayabilir.

Tedavi:

Hastayı gecikmiş hepatoksisiteye karşı korumak için parasetamol aşırı dozajı hemen tedavi edilmelidir. Bunun için, absorpsiyonu azaltmayı (gastrik lavaj veya aktif kömür) takiben intravenöz N-asetilsistein veya oral metionin vermek gerekir. Eğer hasta kusuyorsa veya aktif kömür ile konjugasyon yapılmışsa metionin kullanılmamalıdır. Doruk plazma parasetamol konsantrasyonları aşırı dozu takiben 4 saate kadar gecikebilir. Bu nedenle, hepatotoksisite riskini belirlemek için plazma parasetamol düzeyleri ilaç alınımından en az 4 saat sonrasına kadar ölçülmelidir. Ek tedavi (ilave oral metionin veya intravenöz N-asetilsistein) kan parasetamol içeriği ve ilaç alınımından sonra geçen süreye göre değerlendirilmelidir. Hepatik enzim indükleyici ilaçlar alan hastalarda, uzun süredir alkol bağımlısı olanlarda veya kronik olarak beslenme eksikliği olanlarda N-asetilsistein ile tedavi eşiğinin %30-50 düşürülmesi önerilir, çünkü bu hastalar parasetamolün toksik etkilerine karşı daha duyarlı olabilirler. Parasetamol doz aşımını takiben gelişebilecek fulminant karaciğer yetmezliği tedavisi uzmanlık gerektirir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Parasetamol kombinasyonları,

ATC Kodu: N02BE51

Lornoksikam

Lornoksikam, analjezik özellikleri olan NSAİİ'dir ve oksikamlar sınıfına aittir. Lornoksikamın etki mekanizması esas olarak prostaglandin sentezinin inhibisyonu (siklooksijenaz enziminin inhibisyonu) ile ilişkili olup, periferik nosiseptörlerin duyarsızlaştırılmasına ve sonuç olarak inflamasyonun inhibisyonuna yol açmaktadır. Nosisepsiyon üzerinde, antiinflamatuvar etkilerden bağımsız olduğu düşünülen merkezi bir etki de ileri sürülmüştür.

Lornoksikamın vital bulgular (örneğin; vücut sıcaklığı, solunum hızı, kalp hızı, kan basıncı, EKG, spirometri) üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

Lornoksikamın analjezik özellikleri ilacın geliştirilmesi sırasında çeşitli klinik çalışmalarda başarıyla gösterilmiştir.

Prostaglandin (PG) sentezinin inhibisyonuyla ilişkili bir lokal gastrointestinal irritasyon ve sistemik ülserojenik etkiden dolayı, gastrointestinal sekeller, diğer NSAİİ'lerle görüldüğü gibi lornoksikam ile tedaviden sonra en sık görülen istenmeyen etkilerdir.

Parasetamol

Etki mekanizması

Analjezik etki: Analjezik etkinin mekanizması tam olarak belirlenmemiştir. Parasetamol etkisini genelde santral sinir sisteminde prostaglandin sentezini inhibe ederek ve daha düşük oranda ağrı-uyarı oluşumunu bloke ederek periferik etki yoluyla gösterir. İlacın periferik etkisi, prostaglandin sentezinin inhibisyonuna ya da ağrı reseptörlerini mekanik veya kimyasal stimülasyonlara karşı duyarlı hale getiren diğer maddelerin sentezinin veya etkilerinin inhibisyonuna da bağlı olabilir.

Antipiretik etki: Parasetamol antipiretik etkisini hipotalamusta bulunan termoregülatuar merkez üzerinde, ciltte artan kan akımı, terleme ve ısı kaybına yol açan periferik vazodilatasyon oluşturarak gösterir. Bu merkezi etki, muhtemelen hipotalamusta prostaglandin sentezinin inhibisyonunu da içerir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Lornoksikam

Lornoksikam gastrointestinal yoldan hızla ve hemen hemen tamamen emilir. Maksimum plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 1-2 saat sonra ulaşılır. Lornoksikamın mutlak biyoyararlanımı, %90-100'dür. İlk geçiş etkisi gözlenmemiştir. Ortalama eliminasyon yarılanma ömrü, 3-4 saattir.

Lornoksikamın yemeklerle birlikte alınması C_{maks} 'ı yaklaşık %30 oranında azaltır ve T_{maks} 1,5 saatten 2,3 saate çıkar. Lornoksikamın (eğri altında kalan alan (EAA) üzerinden hesaplandığı kadarıyla) emilimi %20'ye varan oranda azaltılabilir.

Parasetamol

Parasetamol, oral yoldan alındıktan sonra başlıca ince bağırsaklardan pasif difüzyon ile hızla ve tamamen absorbe olur. Mide boşalma hızı, oral yoldan uygulanan parasetamolün emilimi için hız kısıtlayıcı basamaktır. İlaç, alındıktan 0,5 saat – 1,5 saat sonra maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşır. Değişen oranlarda ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Erişkinlerdeki oral biyoyararlanımın uygulanan parasetamol miktarına bağlı olduğu görülmektedir. Oral biyoyararlanımı, 500 mg'lık dozdan sonra %63 iken, 1-2 g'lık (tablet formu) dozdan sonra %90'a yükselir.

Dağılım:

Lornoksikam

Lornoksikam, plazmada değişmemiş formda ve hidrosillenmiş metaboliti olarak bulunur. Lornoksikamın plazma proteinine bağlanma oranı %99 olup, konsantrasyona bağımlı değildir.

Parasetamol

Parasetamol vücut sıvılarına eşit miktarda dağılır. Tahmini dağılım hacmi 0,95 L/kg'dır. Çocuklarda ve yeni doğanlarda da dağılım kinetiği (Vd/F) erişkinlerdekine benzerdir. Parasetamolün plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür.

Biyotransformasyon:

Lornoksikam

Lornoksikam karaciğerde yaygın bir biçimde, esas olarak hidroksilasyon yoluyla inaktif 5-hidroksilornoksikama metabolize olur. Lornoksikamın bu biyotransformasyonunda CYP2C9 rol oynar. Genetik polimorfizmden dolayı, bu enzim için yavaş ve kapsamlı metabolize ediciler bulunmaktadır ve bu da yavaş metabolize edicilerde lornoksikam plazma düzeylerinde belirgin artışa yol açabilmektedir. Hidroksillenmiş metabolit herhangi bir farmakolojik etkinlik göstermez. Lornoksikam tamamen metabolize olur ve yaklaşık 2/3'ü karaciğer yoluyla ve 1/3'ü böbrekler yoluyla inaktif madde olarak atılır. Hayvan modellerinde test edildiğinde, lornoksikam karaciğer enzimlerini indüklememiştir. Klinik çalışma verilerinden, önerilen dozaja göre verildiğinde tekrarlanan uygulamalardan sonra lornoksikam birikimine ilişkin hiçbir kanıt bulunmamaktadır. Bu bulgu, bir yıllık çalışmalardan elde edilen ilaç izleme verileriyle desteklenmektedir.

Parasetamol

Parasetamol başlıca karaciğerde metabolize olur.

Karaciğer ve böbrekte genellikle, sitokrom P450 mikrozomal enzim sistemi (temel olarak CYP2E1 ve CYP3A4) ile hidroksilli metabolitler üretilir (N-asetil-p-benzokinonimin). Konjugasyon ile detoksifiye edilmekle birlikte, parasetamol doz aşımını takiben birikerek doku hasarına sebep olabilir. Uygulanan parasetamolün %10'u, minör bir yolakla, CYP sistemi ile reaktif bir metabolit olan asetamidokinona dönüşür. Bu metabolit, indirgenmiş glutatyonla hızlıca konjüge olur ve sistein ve merkaptürik asit konjugatları olarak atılır. Yüksek miktarda parasetamol kullanıldığında hepatic glutatyon tükenir ve hepatosit içinde asetamidokinon birikimine neden olur. Biriken bu asetamidokinon yaşamsal hepatoselüler makromoleküllere kovalent olarak bağlanır ve doz aşımı durumunda görülebilen hepatic nekroza yol açar. Çocuklarda (3-10 yaş) ve yeni doğanlarda (0-2 gün) parasetamolün başlıca metaboliti parasetamol sülfattır.

Eliminasyon:

Lornoksikam

Ana bileşiğin ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 3-4 saattir. Oral uygulamadan sonra yaklaşık %50'si feçeste ve %42'si böbrekler yoluyla, esas olarak 5-hidroksilornoksikam olarak atılır. Günde bir veya iki doz parenteral uygulamadan sonra 5-hidroksilornoksikamın eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 9 saattir.65 yaş üzerindeki yaşlı hastalarda, klerens %30-40 oranında azalır. Azalan klerensin dışında, yaşlı hastalarda lornoksikamın kinetik profilinde anlamlı hiçbir değişiklik yoktur.

Günde 12 mg ve 16 mg dozlarla 7 günlük tedaviden sonra, kronik karaciğer hastalığı olan hastalardaki birikim dışında, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda lornoksikamın kinetik profilinde anlamlı hiçbir değişiklik bulunmamaktadır.

Parasetamol

Oral yolla alındıktan sonra ilacın plazma yarılanma ömrü 1,5 – 2,5 saat arasındadır. Parasetamolün %80'inden fazlası 24 saat içinde elimine olur. Karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda bu eliminasyon gecikir. Karaciğerde enzimatik transformasyondan sonra, parasetamol, esas olarak glukuronik asit ve sülfürik asit konjugatları formunda ve sadece böbrekler kanalıyla elimine olur. İlacın sadece yaklaşık %1-3'ü serbest ana madde formunda atılır.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Lornoksikam

Lornoksikamın doğrusallık/doğrusal olmayan metabolizması üzerine yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Parasetamol

Reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücre proteinlerine bağlanması, hepatoselüler hasara sebep olur. Terapötik dozlarda, bu metabolitler, glutatyon tarafından bağlanır ve nontoksik konjugatlar oluştururlar. Ancak masif doz aşımı halinde, karaciğerin (glutatyon oluşumunu kolaylaştıran ve teşvik eden) SH-donörleri deposu tükenir; ilacın toksik metabolitleri karaciğerde birikir ve karaciğer hücre nekrozu gelişir ve bu da, karaciğer fonksiyonunda bozulmaya ve giderek hepatic komaya kadar ilerler. Pozolojiye uygun kullanıldığında farmakokinetiği doğrusaldır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Lornoksikam

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyeli güvenlilik çalışmalarına dayanan klinik olmayan veriler, insanlar için özel bir tehlike bulunmadığını gösterir.

Lornoksikam birçok türde yapılan tek doz ve tekrarlı doz çalışmalarında renal toksisite ve gastrointestinal ülserasyona neden olmuştur.

Hayvanlarda, prostaglandin sentezi inhibitörünün uygulanması implantasyon öncesi ve sonrası kayıpları ve embriyo-fetal ölümlerle sonuçlanmıştır. Buna ek olarak, kardiyovasküler malformasyonlar da dahil olmak üzere, artan çeşitli malformasyonların insidansı organogenetik periyot boyunca prostaglandin sentezi inhibitörü verilen hayvanlarda bildirilmiştir.

Sıçanlarda, lornoksikam fertilitiyi (yumurtlama ve implantasyon üzerine etkileri), gebeliği ve doğumu etkiler. Tavşanlarda ve sıçanlarda, lornoksikam siklooksijenaz inhibisyonuna bağlı olarak duktus arteriozusun erken kapanmasına neden olmuştur.

Parasetamol

Akut Toksikite:

Parasetamol yetişkin sıçanlara ve kobaylara oral yoldan verildikten sonra, hafif toksik olduğu saptanmıştır. Farelerde ve yenidoğan sıçanlarda önemli oranda daha fazla toksik olmasının sebebi ise, muhtemelen, farelerde maddenin farklı bir metabolizmasının bulunması ve yenidoğan sıçanlarda hepatik enzim sisteminin olgunlaşmamış olmasıdır.

Köpeklere ve kedilere daha yüksek dozlarda verildiğinde kusmaya sebep olmuştur; bundan dolayı, bu hayvan türlerinde oral LD₅₀ tespit etmek mümkün olmamıştır.

Kronik Toksikite:

Toksik dozların verilmesinden sonra, deney hayvanlarında, daha yavaş bir kilo artışı, daha sık diürez, asidüri ve dehidratasyon ve ayrıca, enfeksiyonlara duyarlılık artışı gibi etkiler gözlenmiştir. Otopsi sırasında, abdominal organlarda kan akımı artışı, intestinal mukoza iritasyonu gözlemlenmiştir.

Mutajenik ve Tümörojenik Potansiyeli:

Sıçanlarda, hepatotoksik doz seviyelerinde potansiyeli olan bir genotoksisite gözlemlenmiş ve bu bulgu, bir doğrudan DNA hasarı olarak değil, hepatotoksisite/miyelotoksisitenin dolaylı bir sonucu olarak izah edilmiştir. Dolayısıyla, bir eşik doz varsayılabilir.

Diyetinde 6.000 ppm'e kadar parasetamol olan erkek sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir çalışmada parasetamolün karsinojenik aktivitesi olduğunu gösteren herhangi bir bulgu bildirilmemiştir. Mononükleer hücre lösemisi insidansının artmasından dolayı dişi sıçanlarda bazı karsinojenik aktivite bulguları söz konusudur. Diyeti 6.000 ppm'e kadar olan farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada ise, parasetamolün karsinojenik aktivitesini gösteren herhangi bir bulgu elde edilmemiştir.

Üreme Toksikitesi:

İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış gözlemlenmemiştir. Parasetamol hamilelik dönemlerinde de sıklıkla alınmakta olup, gerek hamileliğin seyri gerekse doğmamış çocuk üzerinde herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir. Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidr

Sodyum hidrojen karbonat

Maltodekstrin

Sorbitol (E420)

Sukraloz (E955)

Polietilen glikol
Limon aroması
Beta karoten %1 CWS
Hidroklorik asit (Kuru baz üzerinden)

6.2. Geçimsizlikler

LORNOPAR efervesan tabletin herhangi bir ilaç ya da madde ile geçimsizliği olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

LORNOPAR, 20 (10x2) efervesan tablet Plastik tüp/Silikajelli kapak içerisinde ambalajlanmıştır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Vitalis İlaç San. Tic. A. Ş.
Esenler / İSTANBUL
Tel: 0850 201 23 23
Faks: 0212 481 61 11
E-mail: info@vitalisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/510

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.07.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ