

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

LUBOR 10 mg tvrde kapsule
LUBOR 20 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 10 mg, odnosno 20 mg piroksikama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna LUBOR 10 mg tvrda kapsula sadrži 100 mg laktoza hidrata.
Kapsula sadrži i boju azorubine, carmoisine (E122).

Jedna LUBOR 20 mg tvrda kapsula sadrži 160 mg laktoza hidrata.
Kapsula sadrži i boju brilliant black PN (E151).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

LUBOR 10 mg je crveno-siva kapsula.

LUBOR 20 mg je plavo-svijetloplava kapsula.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Piroksikam je nesteroidni protuupalni lijek koji se primjenjuje za simptomatsko liječenje u bolesnika s kroničnim reumatskim bolestima (osteoartritisom, reumatoidnim artritisom i ankilozantnim spondilitisom) kod kojih je potrebna protuupalna i/ili analgetska terapija.

Zbog svog sigurnosnog profila (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 4.4.), nije lijek prvog izbora iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova. Odluku o propisivanju piroksikam kapsula potrebno je temeljiti na procjeni ukupnih rizika u svakog bolesnika pojedinačno (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje piroksikamom treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnostičkoj procjeni i liječenju bolesnika s upalnim i degenerativnim reumatskim bolestima.

Doziranje

Uobičajena početna doza je 20 mg piroksikama jedanput na dan. Doza održavanja u većini slučajeva također iznosi 20 mg piroksikama jedanput na dan, dok je u manjeg broja bolesnika dovoljna doza održavanja od 10 mg piroksikama jedanput na dan.

Najveća preporučena dnevna doza piroksikama je 20 mg.

H A L M E D
27 - 06 - 2023
ODOBRENO

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremenskog razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.).

Liječnik treba procijeniti terapijski učinak piroksikama 14 dana nakon početka primjene lijeka. Ako je potreban nastavak liječenja, mora biti popraćen čestim kontrolama.

Potrebno je pažljivo razmotriti potrebu istodobnog propisivanja gastroprotektivnih lijekova (npr. mizoprostol ili inhibitori protonske pumpe), zbog povećanog rizika od gastrointestinalnih komplikacija, osobito u starijih osoba.

Starije osobe

Stariji od 65 godina ili nemoćni bolesnici mogu lošije podnositi nuspojave lijeka, stoga trebaju biti pod pojačanim nadzorom. Kao i kod primjene ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova, potreban je oprez pri liječenju starijih osoba, koje češće imaju poremećenu funkciju bubrega, jetre ili srca.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da se putem bubrega izlučuje manja količina piroksikama, nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da se piroksikam gotovo u potpunosti metabolizira u jetri, potrebno je smanjiti dozu u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost piroksikama u djece nije ustanovljena.

Način primjene

Kapsule treba uzeti nakon obroka s punom čašom vode.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- ozbiljne reakcije preosjetljivosti na lijek bilo kojeg tipa u anamnezi, osobito kožne reakcije kao što su *erythema multiforme*, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
- preosjetljivost na druge nesteroidne protuupalne lijekove - postoji mogućnost križne preosjetljivosti s acetilsalicilatnom kiselinom i drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Stoga se u bolesnika u kojih neki od navedenih lijekova izaziva bilo koji oblik alergijske reakcije (astma, nosni polipi, angioedem, rinitis, urtikarija), a naročito kožne reakcije, piroksikam ne smije primjenjivati.
- gastrointestinalno krvarenje ili perforacija u anamnezi vezani uz prethodno liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL)
- aktivni peptički ulkus ili krvarenje, odnosno anamneza recidivirajućeg peptičkog vrijeda/krvarenja (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja) ili upalnih bolesti probavnog sustava
- poremećaji probavnog sustava s predispozicijom za krvarenje kao što su ulcerozni kolitis, Crohnova bolest, tumori probavnog sustava ili divertikulitis u anamnezi
- istodobna primjena drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 i acetilsalicilatnu kiselinu u analgetskim dozama
- istodobna primjena antikoagulantnih lijekova
- umjereno do teško srčano zatajivanje
- treće tromjesečje trudnoće.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neželjeni učinci mogu se umanjiti primjenom najmanje učinkovite doze kroz najkraće moguće vrijeme potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2.). Bolesnike koji nesteroidne protuupalne lijekove dugotrajno primjenjuju treba redovito kontrolirati zbog razvoja mogućih nuspojava.

Učinkalost liječenja i podnošljivost lijeka treba periodički procjenjivati i pri pojavi prvih kožnih reakcija ili ozbiljnih gastrointestinalnih simptoma odmah prekinuti liječenje.

Potreban je oprez kod primjene piroksikama u bolesnika u kojih se sumnja ili je utvrđeno da imaju spor CYP2C9 metabolizam na temelju prijašnjih iskustava s drugim CYP2C9 supstratima jer kod njih može doći do vrlo visoke koncentracije u plazmi zbog smanjenog metaboličkog klirensa (vidjeti dio 5.2.).

Starije osobe

U starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu, koja mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.2.).

U starijih osoba, rizik od krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sustavu povećava se uz povećanje doze nesteroidnih protuupalnih lijekova. Takvi bolesnici bi trebali započeti liječenje s najnižom mogućom dozom.

Preporučuje se da stariji, ležeći bolesnici uzimaju lijek u sjedećem ili povišenom položaju s puno tekućine (najmanje 1 dl). Dugotrajna primjena piroksikama u bolesnika s postojećim rizikom u anamnezi, zahtijeva povremene kontrole hematološke funkcije i testove na okultno krvarenje u stolici.

Gastrointestinalni učinci: rizik od gastrointestinalnih ulceracija, krvarenja i perforacija

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu (od kojih neke mogu imati i smrtni ishod), moguće su bilo kada tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova, sa ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke, a dokazana su za sve lijekove iz skupine NSAIL, uključujući piroksikam.

Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova, i kratkotrajna i dugotrajna, povećava rizik od pojave ozbiljnih nuspojava probavnog sustava. Podaci opservacijskih ispitivanja ukazuju da primjena piroksikama može biti povezana s visokim rizikom od gastrointestinalne toksičnosti u odnosu na druge nesteroidne protuupalne lijekove.

Bolesnike s rizičnim faktorima za nastanak gastrointestinalnih nuspojava treba liječiti piroksikamom samo nakon pomnog razmatranja (vidjeti dio 4.3. i objašnjenja niže).

Potrebno je razmotriti potrebu kombinirane primjene gastroprotektivnih lijekova (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe) (vidjeti dio 4.2.).

Ozbiljne gastrointestinalne komplikacije

Prepoznavanje rizičnih pojedinaca

Rizik od razvoja ozbiljnih gastrointestinalnih komplikacija raste s dobi. Dob iznad 70 godina povezana je s visokim rizikom od komplikacija. Primjenu piroksikama u bolesnika starijih od 80 godina treba izbjegavati.

Potreban je oprez u bolesnika koji istodobno primjenjuju druge lijekove koji mogu povećati rizik od nastanka ulkusa ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili antitrombotici (npr. male doze



acetilsalicilatne kiseline) jer su izloženi većem riziku od razvoja ozbiljnih komplikacija probavnog sustava (vidjeti dio 4.5.). Kao i kod primjene drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, u rizičnih bolesnika potrebno je razmotriti primjenu gastroprotektivnih lijekova (npr. misoprostol, inhibitori protonske pumpe).

Bolesnici i liječnici tijekom liječenja piroksikamom trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome ulkusa i/ili krvarenja iz probavnog sustava. Bolesnike, osobito one u kojih postoje anamnestički podaci koji bi upućivali na toksičan učinak lijekova na probavni sustav (osobito starije osobe), potrebno je upozoriti da liječniku prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenja iz probavnog sustava), posebno na početku liječenja.

Ukoliko tijekom primjene piroksikama dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjenu lijeka treba odmah prekinuti te procijeniti trenutno stanje i razmotriti daljnje liječenje.

Kardiovaskularni učinci

Potreban je oprez u bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili blagog do umjerenog kongestivnog zatajivanja srca, budući da je tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova zabilježeno zadržavanje tekućine i nastanak edema.

Bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajivanjem srca, utvrđenom ishemičnom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću mogu biti liječeni piroksikamom tek nakon pomnog razmatranja. Slična procjena potrebna je prije početka dugotrajnog liječenja bolesnika s rizičnim čimbenicima za kardiovaskularne događaje (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, *diabetes mellitus*, pušenje).

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci upućuju na to da primjena nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova (posebno u visokim dozama i tijekom duljeg razdoblja liječenja), može biti povezana s manjim povećanjem rizika od arterijskih trombotskih događaja (infarkt miokarda ili moždani udar). Nema dovoljno podataka da bi se takav rizik isključio za piroksikam.

Učinci na respiratorni sustav

Piroksikam je potrebno oprezno primjenjivati u bolesnika s anamnezom bronhalne astme budući da primjena NSAIL u ovih bolesnika može izazvati bronhospazam (vidjeti dio 4.3.).

Kožne reakcije

Po život opasne kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN)) zabilježene su uz primjenu piroksikama (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome SJS i TEN te pažljivo pratiti reakcije na koži. Najveći rizik od pojave SJS ili TEN je unutar prvih nekoliko tjedana liječenja.

Ako se pojave simptomi ili znakovi SJS ili TEN (primjerice progresivni kožni osip, često s mjehurima ili lezijama na sluznici), liječenje piroksikamom treba prekinuti.

Najbolji rezultati liječenja SJS ili TEN postignuti su u slučajevima rane dijagnoze i trenutnog prekida primjene svakog lijeka na koji se sumnja da je uzrokovao reakciju. Raniji prestanak primjene suspektnog lijeka povezan je s boljom prognozom.

Ako je bolesnik razvio SJS ili TEN za vrijeme primjene piroksikama, u takvog bolesnika više se nikad ne smije opet započeti liječenje piroksikamom.

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, zabilježene su vrlo rijetko tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova (vidjeti dio 4.8.).

Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju da je tijekom primjene piroksikama povećan rizik od nastanka ozbiljnih kožnih reakcija u odnosu na druge skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Najveći rizik od pojave ovih simptoma je na početku liječenja i to najčešće unutar prvog mjeseca primjene NSAID-a. Ukoliko tijekom primjene piroksikama dođe do pojave kožnog osipa, mukoznih lezija ili drugih znakova preosjetljivosti, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Prijavljeni su slučajevi fiksne erupcije izazvane lijekom kod primjene piroksikama.

Piroksikam se ne smije ponovno uvesti u bolesnika koji u anamnezi imaju fiksnu erupciju izazvanu lijekom koja je povezana s piroksikamom. Kod primjene drugih oksikama može se javiti potencijalna križna reaktivnost.

Ostali učinci

Piroksikam, kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, koči agregaciju trombocita i produljuje vrijeme krvarenja. To treba imati na umu pri interpretaciji rezultata koagulograma, a u bolesnika s koagulopatijama, bolestima jetre te onih koji uzimaju antikoagulantnu terapiju ili velike količine alkohola potreban je oprez pri primjeni.

Piroksikam treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem bubrežne, jetrene ili srčane funkcije. U rijetkim slučajevima, nesteroidni protuupalni lijekovi, pa tako i piroksikam, mogu uzrokovati intersticijalni nefritis, glomerulonefritis, papilarnu nekrozu i nefrotski sindrom. Ovi lijekovi inhibiraju sintezu prostaglandina koji imaju potpurnu ulogu u održavanju bubrežne perfuzije u bolesnika koji imaju smanjen volumen i protok krvi kroz bubrege. Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova u ovih bolesnika može pospješiti postojeće zatajivanje bubrega, koje se nakon prekida primjene vraća u stanje prije uzimanja lijeka. Rizik od tih komplikacija najveći je u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, bolestima jetre i bubrega, šećernom bolešću, sepsom, u bolesnika koji uzimaju diuretike ili nefrotoksične lijekove te u starijih osoba. Ove bolesnike tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova treba pažljivo pratiti.

Opažene su prolazno povišene vrijednosti transaminaza u serumu za vrijeme primjene piroksikama. Iako su teža oštećenja jetre rijetka, pri dugotrajno povišenim vrijednostima testova jetrenih funkcija, njihovom pogoršanju ili pri pojavi kliničkih znakova bolesti jetre treba prekinuti liječenje.

Budući da pri primjeni piroksikama može doći do promjena na očima (nistagmus, poremećaj vidne oštrine, skotomi, poremećaj percepcije boje), preporučuje se kod dugotrajne primjene lijeka provoditi povremene oftalmološke kontrole.

Smanjena plodnost u žena

Primjena piroksikama može oštetiti plodnost u žena, stoga se ne preporučuje ženama koje pokušavaju zanijeti. U žena koje imaju problema s plodnošću ili su podvrgnute pretragama zbog neplodnosti, treba razmotriti prekid liječenja piroksikamom (vidjeti dio 4.6.).

LUBOR 10 mg kapsule i LUBOR 20 mg kapsule sadrže laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

LUBOR 10 mg kapsule sadrže boju azorubine, carmoisine, a LUBOR 20 mg kapsule sadrže boju brilliant black PN.

Mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potreban je oprez u bolesnika koji uzimaju dolje navedene lijekove jer su tijekom istodobne primjene s piroksikamom zabilježene interakcije:

- **acetilsalicilatna kiselina i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)** - kao i kod drugih NSAIL-a, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu piroksikama s acetilsalicilatnom kiselinom, kao i s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući i druge oblike piroksikama, jer nema dostupnih podataka koji bi govorili u prilog bržem poboljšanju stanja u odnosu na djelovanje samog piroksikama. Osim toga, povećana je mogućnost nastanka gastrointestinalnih nuspojava, pogotovo u starijih osoba (vidjeti dio 4.4.). Ispitivanja u ljudi su pokazala da se tijekom istodobne primjene piroksikama i acetilsalicilatne kiseline smanjuje koncentracija piroksikama u plazmi na 80% vrijednosti.
- **antikoagulansi** - nesteroidni protuupalni lijekovi mogu pojačati učinak antikoagulansa, kao što je varfarin, te se istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.3.)
- **antitrombotici i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)** – povećan rizik gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4.)
- **antihipertenzivi** – smanjenje hipotenzivnog učinka
- **diuretici** – nesteroidni protuupalni lijekovi smanjuju diuretički učinak; diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL-a
- **srčani glikozidi** – NSAIL mogu pogoršati srčano zatajivanje, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati razinu srčanih glikozida u plazmi
- **litij** – istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova i litija dovodi do smanjenog izlučivanje litija te povišenja koncentracije litija u serumu, što može uzrokovati povećanu toksičnost litija
- **metotreksat** – smanjeno izlučivanje metotreksata, može uzrokovati akutnu toksičnost
- **ciklosporin, takrolimus** – mogućnost povećanog rizika od nefrotoksičnosti NSAIL-a
- **kortikosteroidi** – povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja i ulceracija (vidjeti dio 4.4.)
- **aminoglikozidi** – u osjetljivih pojedinaца s poremećenom funkcijom bubrega piroksikam smanjuje izlučivanje aminoglikozida i povećava njihovu koncentraciju u plazmi
- **probenecid** – usporenje metabolizma i smanjeno izlučivanje NSAIL-a i metabolita
- **oralni hipoglikemici** – inhibicija metabolizma lijekova iz skupine sulfonilureje u smislu produljenja poluživota i povećanog rizika od hipoglikemije
- **antacidi** - istodobna primjena antacida nema učinak na razinu piroksikama u plazmi
- **digoksin, digitoksin** - pri istodobnoj primjeni digoksina ili digitoksina ne dolazi do promjene razine ovih lijekova u plazmi
- **lijekovi koji se opsežno vežu na proteine plazme** - nesteroidni protuupalni lijekovi općenito mogu s veznih mjesta na proteinima plazme potisnuti lijekove koji se na ta mjesta inače vežu i tako im pojačati djelovanje; zbog toga može biti potrebno smanjiti doze tih lijekova
- **cimetidin** - rezultati dvaju odvojenih ispitivanja ukazuju na neznatno povećanje apsorpcije piroksikama nakon primjene cimetidina, ali nema značajnih promjena u brzini izlučivanja ili poluvremenu života lijeka. Spomenuto malo povećanje apsorpcije nije klinički značajno.
- **kinolonski antibiotici** – moguć povećan rizik od konvulzija
- **mifepriston** – nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti učinak mifepristona u izazivanju prekida trudnoće. NSAIL se ne bi smjeli primjenjivati 8-12 dana nakon primjene mifepristona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Iako nije zabilježen teratogeni učinak piroksikama u predkliničkim ispitivanjima, njegova sigurnost primjene tijekom trudnoće i dojenja još nije utvrđena. Piroksikam inhibira sintezu i otpuštanje prostaglandina putem reverzibilne inhibicije enzima ciklooksigenaze. Ovaj je učinak, kao i kod drugih NSAIL, bio povezan s povećanom učestalosti distocije i odgođenog porođaja u skotnih životinja ako se lijek primjenjivao u kasnoj trudnoći.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje primjena piroksikama može uzrokovati oligohidramnion uslijed oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može uslijediti kratko nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja *ductus arteriosus* uslijed primjene u drugom tromjesečju trudnoće u kojima je većinom došlo do oporavka nakon prestanka primjene. Stoga se piroksikam ne smije davati tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće osim ako nije prijeko potrebno. Ako piroksikam uzima žena koja pokušava zatrudnjati, ili tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, dozu je potrebno održati što nižom, a trajanje liječenja što kraćim. Nakon izlaganja piroksikamu tijekom nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje, potrebno je razmotriti antenatalno praćenje oligohidramniona i suženja *ductus arteriosus*. Ako se utvrdi oligohidramnion ili suženje *ductus arteriosus*, potrebno je prekinuti liječenje piroksikamom.

Uzimajući u obzir poznate učinke NSAIL na fetalni kardiovaskularni sustav (rizik od zatvaranja *ductus arteriosus*), primjena u zadnjem tromjesečju trudnoće je kontraindicirana. Početak poroda može biti odgođen i trajanje poroda produljeno s povećanom sklonosti krvarenju i u majke i u djeteta (vidjeti dio 4.3.).

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (preuranjeno suženje/zatvaranje *ductus arteriosus* i plućna hipertenzija);
- oštećenju funkcije bubrega (vidjeti gore);

a majku i novorođenče na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, učinku inhibicije agregacije trombocita koji se može pojaviti već i pri vrlo niskim dozama;
- inhibiciji kontrakcija maternice koja dovodi do zakašnjelog ili produljenog porođaja.

Posljedično, piroksikam je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Dojenje

Piroksikam u majčinom mlijeku postiže koncentraciju koja iznosi 1-3% njegove koncentracije u plazmi majke. Tijekom liječenja, sve do 52 dana nije došlo do nakupljanja piroksikama u majčinom mlijeku. Iako se radi o niskim koncentracijama lijeka, teoretski postoji opasnost štetnog utjecaja na kardiovaskularni sustav dojenčeta. Stoga se dojiljama ne preporučuje primjena piroksikama.

Plodnost

Mehanizam djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući piroksikam, može odgoditi ili spriječiti pucanje folikula jajnika, što je povezano s reverzibilnom neplodnošću u nekih žena. U žena koje imaju problema s plodnošću ili su podvrgnute pretragama zbog neplodnosti, treba razmotriti prekid liječenja piroksikamom.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nakon primjene NSAIL moguće su nuspojave poput omaglice, umora, omamljenosti i smetnji vida. U slučaju pojave ovih nuspojava bolesnici ne smiju voziti ili upravljati strojevima.

4.8. Nuspojave

Poremećaji probavnog sustava

Najčešće zabilježene nuspojave su nuspojave vezane uz probavni sustav. Tijekom primjene piroksikama zabilježene su sljedeće nuspojave: ulcerozni stomatitis, nelagoda u abdomenu, mučnina, povraćanje, konstipacija, dispepsija, nadutost, proljev, bol u abdomenu, indigestija, egzacerbacija ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4.). Rjeđe je zabilježena pojava gastritisa.

Objektivne procjene izgleda sluznice želuca i količina izgubljene krvi iz crijeva pokazuju da doza od 20 mg piroksikama, primijenjena jednokratno ili podijeljena u više doza, značajno manje iritira probavni sustav od acetilsalicilatne kiseline. Peptički vrijed, perforacija ili krvarenje iz probavnog sustava (uključujući melenu i hematemezu), ponekad sa smrtnim ishodom, posebno u starijih osoba zabilježeni su nakon primjene lijeka (vidjeti dio 4.4.). Zabilježeni su rijetki slučajevi pankreatitisa.

Dugotrajna primjena doze od 20 mg piroksikama ili više povlači za sobom veći rizik nuspojava probavnog sustava. U starijih se bolesnika češće javljaju krvarenja iz probavnog sustava tijekom primjene svih nesteroidnih protuupalnih lijekova, stoga ih treba pažljivo motriti.

Srčani poremećaji

Tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova zabilježeni su: edemi, hipertenzija i srčano zatajivanje. U starijih osoba ili u onih s poremećenim radom srca moguć je nagli razvoja srčanog zatajenja. Rijetko su zabilježene palpitacije.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (posebno primjena visokih doza, kao i dugotrajna primjena) mogu biti povezani s povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) (vidjeti dio 4.4.).

Krvožilni poremećaji

Hipertenzija, vaskulitis.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Bronhospazam, dispneja.

Poremećaji živčanog sustava

Rijetko su bili zabilježeni: omaglica, glavobolja, pospanost, umor, nesanica, depresija, razdražljivost, halucinacije, promjene raspoloženja, poremećaji spavanja, mentalna konfuzija, parestezije, vrtoglavica.

Poremećaji imunološkog sustava

Anafilaksija, angioneurotski edem, vaskulitisi i serumska bolest prijavljene su rijetko.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Može se pojaviti smanjenje vrijednosti hemoglobina i hematokrita, nevezano uz očigledno krvarenje iz probavnog trakta. Tijekom primjene piroksikama može doći do pojave anemije, trombocitopenije, trombocitopenične purpore (Schönlein-Henoch), leukopenije, eozinofilije, a rijetko su zabilježeni slučajevi agranulocitoze, aplastične i hemolitičke anemije te epistaksa.

H A L M E D

27 - 06 - 2023

ODOBRENO

Poremećaji jetre i žuči

Prolazno može doći do blagog pogoršanja testova jetrene funkcije. Kao i kod drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, u nekih se bolesnika tijekom primjene piroksikama mogu povećati vrijednosti jetrenih transaminaza u serumu. Zabilježeni su i slučajevi ozbiljnih poremećaja rada jetre uključujući žuticu i težak oblik hepatitisa. Iako su takve reakcije rijetke, ako su jetreni nalazi loši ili se pogoršavaju, odnosno ako klinički znakovi ukazuju na razvoj bolesti jetre ili se pojave sustavni simptomi (npr. eozinofilija, osip, i dr), primjenu piroksikama treba prekinuti.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Prilikom dugotrajne primjene može doći do pojave edema i dizurije, a u rijetkim slučajevima kod dugotrajne primjene razvija se klinička slika akutnog zatajivanja bubrega, akutnog intersticijskog nefritisa, nefrotskog sindroma i renalne papilarne nekroze. Zabilježen je i porast razine dušika u krvi (BUN) i kreatinina (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Osip i svrbež. Rijetko su zabilježene oniholiza i alopecija. Reakcije fotoosjetljivosti se javljaju nerijetko. Kao i pri primjeni drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, u rijetkim se slučajevima mogu javiti toksična epidermalna nekroliza (Lyellova bolest) i Stevens-Johnsonov sindrom. Rijetko su zabilježene vezikulo-bulozne reakcije, ekfolijativni dermatitis, *erythema multiforme*, purpura i urtikarija. Fiksna erupcija izazvana lijekom (vidjeti dio 4.4) (nepoznata učestalost).

Poremećaji oka

U rijetkim slučajevima može doći do zamagljenog vida, otoka vjeđa i iritacije očiju. Rutinska oftalmoskopija i pregled procjepnom svjetiljkom mogu ukazati na promjene oka.

Poremećaji uha i labirinta

U rijetkim slučajevima može doći do tinitusa. Zabilježeni su pojedinačni slučajevi poremećaja sluha.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Slabost, smanjenje ili povećanje tjelesne mase.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Anoreksija. Opisani su slučajevi ozbiljnije hiponatremije s kliničkim simptomima povećane zbunjenosti i dezorijentacije, a u starijih osoba kod dugotrajne primjene piroksikama, može doći do hiperkalemije. Zabilježeni su pojedinačni slučajevi hipoglikemije i hiperglikemije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

U literaturi su opisani pojedinačni slučajevi predoziranja u kojih nisu uočeni simptomi akutnog toksičnog učinka. Samo je u slučajevima s 10 i više puta većim dozama od terapijskih došlo do pojave zbunjenosti i zamagljenja vida.

U slučaju predoziranja treba prekinuti primjenu lijeka i izazvati povraćanje te primijeniti aktivni ugljen. Aktivni ugljen učinkovito smanjuje apsorpciju piroksikama. Terapija je simptomatska uz uobičajene mjere za održanje normalnih funkcija organizma.

Do sada nisu provedena ispitivanja o učinku hemodijalize, iako je njezina učinkovitost ubrzanja eliminacije upitna jer se lijek u velikoj mjeri veže za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, nesteroidni lijekovi, oksikami, ATK oznaka: M01AC01

Mehanizam djelovanja

Piroksikam pripada skupini N-heterocikličkih benzotiazin karboksamida i prvi je predstavnik "oksikama", jedne od skupina nesteroidnih protuupalnih lijekova. Piroksikam iskazuje protuupalnu, analgetsku i antipiretsku aktivnost. Ispitivanja na životinjama pokazala su da utječe na migraciju stanica prema upalnom području i ovisno o koncentraciji uzrokuje inhibiciju agregacije trombocita induciranu kolagenom. Kao i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, piroksikam reverzibilnom inhibicijom ciklooksigenaze koči sintezu prostaglandina. Unutar 2 sata od oralne primjene 20 mg lijeka, dolazi do značajne inhibicije sinteze PGE1, PGF2 i PGF2 α . Blokada traje otprilike 2 dana, u skladu s poluvremenom života piroksikama. U *in vitro* ispitivanjima utvrđeno je da lijek inhibira fagocitozu i otpuštanje lizosomalnih enzima. Analgetski učinak postiže se unutar nekoliko sati, a protuupalni unutar nekoliko dana od primjene lijeka. Potpuni protuupalni učinak postiže se unutar 8-12 tjedana. Dugo poluvrijeme života piroksikama omogućava primjenu jedanput na dan i održavanje relativno stalne terapijske koncentracije u serumu.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Piroksikam se dobro apsorbira nakon oralne primjene. Uzimanje hrane usporava, ali ne smanjuje opseg apsorpcije. Vršnu koncentraciju u plazmi piroksikam postiže unutar 3-5 sati nakon oralne primjene. Vršne plazmatske koncentracije od 3-8 μ g/ml, postižu se nakon višekratne primijenjene doze od 20 mg dnevno. Stanje dinamičke ravnoteže obično se postiže unutar 7 do 12 dana.

Distribucija

U plazmi se na proteine veže 99% piroksikama. Brzo se pojavljuje u sinovijalnoj tekućini, gdje mu koncentracija doseže 40% koncentracije u plazmi. Količina piroksikama u majčinom mlijeku iznosi 1-3% koncentracije u plazmi. Volumen distribucije iznosi 0,1-0,2 l/kg.

Biotransformacija

Piroksikam se gotovo u potpunosti metabolizira u jetri, procesima hidroksilacije i konjugacije s glukuronskom kiselinom, a djelomično podliježe enterohepatičkoj cirkulaciji. Metaboliti koji nastaju nisu farmakološki aktivni.

Eliminacija

Piroksikam i njegovi metaboliti izlučuju se većim dijelom urinom i dvostruko manjim dijelom fecesom. 5-10% primijenjenog lijeka izlučuje se u nepromijenjenom obliku. Poluvrijeme eliminacije iznosi oko 50 sati.

Potreban je oprez kod primjene piroksikama u bolesnika u kojih se sumnja ili je utvrđeno da imaju spor CYP2C9 metabolizam na temelju prijašnjih iskustava s drugim CYP2C9 supstratima

H A L M E D
27 - 06 - 2023
ODOBRENO

jer kod njih može doći do vrlo visoke koncentracije u plazmi zbog smanjenog metaboličkog klirensa (vidjeti dio 4.4.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Provedena su ispitivanja toksičnosti nakon jednokratne i višekratne primjene u miševa, štakora, pasa i majmuna. Zabilježene patološke promjene karakteristične za sve nesteroidne protuupalne lijekove bile su: renalna papilarna nekroza i gastrointestinalne lezije. Oralni LD₅₀ za miša iznosi 250 mg/kg.

Ispitivanja kojima je ispitivan utjecaj na reprodukciju nisu pokazala štetan utjecaj piroksikama na fertilitet u životinja, niti teratogeni potencijal.

U klasičnim ispitivanjima na laboratorijskim životinjama kod piroksikama nije uočen mutageni potencijal.

Nema dostupnih podataka o ispitivanjima kancerogenosti u životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

LUBOR 10 mg tvrde kapsule:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
povidon
talk
magnezijev stearat

Sastav kapsule:

boja azorubine, carmoisine (E122)
boja titanijev dioksid (E171)
boja željezov oksid, crni (E172)
želatina

LUBOR 20 mg tvrde kapsule:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
povidon
talk
magnezijev stearat

Sastav kapsule:

boja brilliant blue FCF (E133)
boja brilliant black PN (E151)
boja titanijev dioksid (E171)
želatina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

H A L M E D
27 - 06 - 2023
ODOBRENO

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 (1x20) kapsula u blister PVC/Al pakiranju.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LUBOR 10 mg tvrde kapsule: HR-H-151437065
LUBOR 20 mg tvrde kapsule: HR-H-870036982

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. studenog 1993.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. srpnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. lipnja 2023.

H A L M E D
27 - 06 - 2023
ODOBRENO