

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÉ FORMY, SÍLA PŘÍPRAVKU, CESTA PODÁNÍ, DRŽITEL
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>	<u>Obsah (koncen-trace)</u>
Rakousko	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Artok	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Lornox	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Artok	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo Rapid	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
Belgie	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo Acute	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
Bulharsko	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
Česká republika	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncen-trace)</u>
Dánsko	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo Rapid	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
Estonsko	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
Německo	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
Německo	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Germany	Telos	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Germany	Telos	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
Řecko	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece	Xefo	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece	Xefo	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece	Xefo Rapid	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncen-trace)</u>
Řecko	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece	Xefo	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
Maďarsko	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
Itálie	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italy	Taigalor	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italy	Xefo	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italy	Taigalor	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italy	Xefo	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
Lotyšsko	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
Litva	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
Lucembur- sko	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncen-trace)</u>
Lucembur-sko	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo Acute	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
Portugalsko	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel Rapid	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon Rapid	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
Rumunsko	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
Španělsko	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spain	Bosporon	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spain	Bosporon	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel Rapid	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncen-trace)</u>
Španělsko	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spain	Bosporon Rapid	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
Švédsko	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Sweden	Xefo	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Sweden	Xefo	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Sweden	Xefo Akut	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Sweden	Xefo	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg
Velká Británie	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, United Kingdom	Xefo	4 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	4 mg
	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, United Kingdom	Xefo	8 mg	Potahovaná tableta	Perorální podání	8 mg
	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, United Kingdom	Xefo	4 mg/ml	Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem	Intravenózní podání Intramuskulární podání	8 mg

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O
PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÝ PŘEHLED VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU XEFO A SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (viz příloha I)

Lornoxicam (Xefo a přípravky souvisejících názvů) je nesteroidní protizánětlivý lék (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) ze třídy oxicamu schválený a prodáváný na trhu jako přípravek k léčbě mírné až intenzivní bolesti. Lornoxicam je dostupný ve formě 4mg a 8mg potahovaných tablet, 8mg potahovaných tablet s rychlým uvolňováním a jako prášek a rozpouštědlo pro přípravu injekčního roztoku o koncentraci 4 mg/ml pro intramuskulární a intravenózní injekce.

Informace o přípravku (souhrn údajů o přípravku, příbalové informace a označení na obalu) pro výše uvedený přípravek Xefo a přípravky souvisejících názvů nejsou ve všech členských státech Evropské unie (EU) stejné, pokud jde například o indikace, dávkování, kontraindikace, nežádoucí účinky a části týkající se doporučení ohledně použití.

Z důvodu odlišných národních rozhodnutí přijatých členskými státy ve věci schválení výše uvedeného přípravku oznámila společnost Nycomed Danmark ApS Evropské agentuře pro léčivé přípravky (EMA) oficiální zahájení postupu opětovného prozkoumání podle článku 30 Směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, s cílem vyřešit otázku odlišných informací o výše uvedeném přípravku (souhrnů údajů o přípravku, příbalových informací a označení na obalu), schválených na národní úrovni, a tím harmonizovat informace i přípravku (souhrny údajů o přípravku, příbalové informace a označení na obalu) a dokumentaci týkající se kvality v celé EU.

- **Otázky týkající se kvality**

V zájmu dosažení dohody ohledně hlavní části souhrnu údajů o přípravku týkající se kvality (doba použitelnosti, podmínky uchovávání) výbor CHMP využil příležitost k harmonizaci dokumentace týkající se kvality, zejména pokud jde o řadu menších nesrovnalostí souvisejících s výrobou a kontrolou léčivé látky a hotového výrobku.

- **Otázky týkající se účinnosti**

Terapeutická indikace – bolest

Program klinického rozvoje týkající se účinku lornoxicamu na bolest sestával z 27 studií. Předložené údaje o účinnosti vůči bolesti se soustřeďují na metaanalýzy z 12 studií zaměřených na bolest a kontrolovaných placebem (částečně však také aktivními přípravky) [Viz níže uvedená tabulka].

Tabulka 4 Studie zahrnuté do metaanalýz

Ref. číslo studie	Způsob podání	Použité parametry			Zahrnuto do analýzy		
		TOTPAR	SPID	IMP	1.	2.	3.
CT01	Perorální	X	X	X	X	X	X
CT02	Perorální	X	X	X		X	X
CT03	Perorální	X	X	X		X	X
CT14	Perorální	X	X	X	X	X	X
CT25-2	Intramuskulární			X			X
CT32	Perorální	X		X		X	X
CT50	Perorální			X			X
CT51	Perorální			X			X
CT70	Intravenózní		X	X			X
CT78	Perorální	X	X	X	X	X	X
CT85	Intramuskulární/ perorální	X	X			X	X
CT87	Intramuskulární	X	X	X			X

TOTPAR = total of pain relief, celková úleva od bolesti, SPID = sum of pain intensity differences, součet rozdílů intenzity bolesti, IMP = overall impression, celkový dojem

Metaanalýza, která sestávala ze tří částí, byla provedena s cílem vyhodnotit celkový analgetický účinek lornoxicamu. Jak nastínil držitel rozhodnutí o registraci (marketing authorisation holder, MAH), tato metaanalýza byla omezena na placebem kontrolované studie, jelikož jejím cílem bylo odhadnout rozdíl oproti placebu [Tab. 4].

Celková diskuse týkající se metaanalýz

Metaanalýza 1

Tato metaanalýza sestávala pouze ze 3 studií zaměřených na chirurgické odstranění třetího moláru (CT01, CT14, CT78), kdy byl perorálně podán lornoxicam. Z metaanalýzy 1 byly vyloučeny dvě studie zaměřené na chirurgického odstranění třetího moláru. Důvod vyloučení studie CT32 není jasný (tato studie byla zahrnuta do metaanalýzy 2; po provedení chirurgického zákroku byly podány jednotlivé dávky přípravku). Studie CTX 87 byla vyloučena, jelikož jednotlivé 4-20mg dávky lornoxicamu byly podány intramuskulárně.

Vztah dávky a odpovědi do velikosti dávky 32 mg analyzovala pouze jediná studie (CT78), ve které byly podávány dávky 16 mg a 32 mg, což omezuje význam závěrů ohledně vztahu dávky a odpovědi. Například vztah dávky a odpovědi v případě lornoxicamu podávaného perorálně v dávce nad 8 mg je popsán na základě jediné studie.

Ve studii CT01 se účinek 2mg a 4mg dávek na parametry TOTPAR a PPRA signifikantně nelišil od placeba. Zřetelného snížení intenzity bolesti oproti placebu bylo dosaženo pouze u perorální dávky lornoxicamu ≥ 8 mg (dávka 8 mg ve studii CT01). U parametru SPID nebyly pozorovány žádné rozdíly.

Metaanalýza 2

Druhá metaanalýza sestávala ze sedmi studií (CT01, CT02, CT03, CT14, CT32, CT78 a CT85), v rámci kterých byl lornoxicam podáván perorálně a do nichž bylo zařazeno celkem 1581 pacientů. Celkem 4 ze 7 studií zkoumaly účinnost při ovlivnění bolesti po chirurgickém odstranění třetího moláru (přičemž tři z těchto studií již byly zařazeny do metaanalýzy 1).

Pouze ve 2 ze 7 studií byly podávány 16mg dávky a pouze v 1 ze 7 studií byly podávány 32mg dávky. Závěry ohledně závislosti dávky a účinku do velikosti dávky 16 mg se opírají o výsledky 2 studií. Ve studii CT85 byly používány pouze jednotlivé 8 mg perorální dávky lornoxicamu.

V této metaanalýze se parametr TOTPAR signifikantně lišil od placeba v případě perorálního podávání 4 mg lornoxicamu a u perorálních dávek lornoxicamu >4 mg, nicméně je třeba poznamenat, že ve 2 ze 7 studií (CT01, CT03) se účinek 4 mg lornoxicamu na celkovou úlevu od bolesti signifikantně nelišil od skupiny, které bylo podáváno placebo. Ve studii CT02 nebyl mezi skupinami populace vybranými podle původního léčebného záměru zaznamenán žádný signifikantní rozdíl, pokud jde o parametr TOTPAR, signifikantní rozdíl však byl zaznamenán mezi placebem a aktivní léčbou v populaci pacientů, kteří dodrželi léčebný protokol.

Nebylo provedeno porovnání hladin významnosti u původních dat a metaanalýzy 2, tento údaj tudíž v odpovědi chybí.

Metaanalýza 3:

Do třetí metaanalýzy, zaměřené na celkový dojem ve 12 placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích hodnotících účinnost lornoxicamu, byla zařazena 1 studie (CT87), ve které byl lornoxicam podáván parenterálně (intramuskulárně), a 2 studie (CT25-2, CT70), v nichž bylo intravenózně podáváno více dávek lornoxicamu. Z důvodu odlišné farmakokinetiky po perorální a intramuskulární či intravenózní aplikaci je sdružování uvedených dat sporné a nepodporuje perorální aplikaci. Navíc použití celkového dojmu jako koncového bodu, který byl ve všech studiích metaanalýzy 3 použit jako sekundární koncový bod, nemůže přesvědčivě podložit přístup MAH, kdy je úleva od bolesti uváděná jako obecná indikace. Metaanalýzu 3 tudíž v podstatě nelze použít k podložení žádosti MAH o neomezené používání lornoxicamu při léčbě bolesti.

Kombinování údajů o podávání lornoxicamu perorálně a intramuskulárně v rámci metaanalýzy 3 je nedostatečně odůvodněno. Vzhledem k tomu, že po intramuskulární aplikaci je lornoxicam mnohem rychleji vstřebáván a dosahuje vyšších maximálních sérových koncentrací (C_{max}) než po perorální aplikaci, sdružování dat týkajících se účinnosti u intramuskulární a perorální aplikace se jeví jako neodůvodněné. Na druhé straně IMP (celkový dojem), analyzovaný v metaanalýze 3, je slabým parametrem účinnosti a lze jej použít pouze jako podpůrný parametr při analýze TOTPAR, přičemž závěr ohledně účinnosti musí vycházet zejména z metaanalýz 1 a 2. Z tohoto důvodu nová metaanalýza 3, obsahující pouze data týkající se perorální aplikace, nebude významným přínosem do diskuse.

Terapeutická indikace –bolest při revmatoidní artritidě (RA)

U pacientů s revmatoidní artritidou (RA) bylo provedeno 11 studií zaměřených na podávání lornoxicamu, včetně devíti kontrolovaných a dvou nekontrolovaných klinických studií fáze II nebo III, provedených u pacientů s RA.

Z důvodu obtížné interpretace dat vyplývající z rozdílů v použité metodice, například z odlišných dávkovacích režimů, návrhů studií a délek léčby, byly pouze 4 z uvedených studií považovány za vhodné pro zařazení do vědecky platné souhrnné analýzy dat týkajících se účinnosti – do metaanalýzy. Z této analýzy byly vyřazeny studie, které nezkoumaly podávání doporučených dávek v režimu 4 mg třikrát denně nebo 8 mg dvakrát denně.

Cílem souhrnné analýzy (metaanalýzy) bylo ve skupině pacientů s RA porovnat účinnost různých dávkování lornoxicamu s dalším lékem nebo s placebem.

Celková diskuse týkající se RA

Pokud jde o RA, údaje lze shrnout následovně:

Lornoxicam podávaný v dávkách 4 mg třikrát denně a 8 mg dvakrát denně je účinný při symptomatické léčbě RA.

Maximální účinnosti (fáze plató) bylo dosaženo u dávky 8 mg podávané dvakrát denně; tento dávkovací režim je tudíž považován za maximální dávku lornoxicamu při léčbě RA.

Lornoxicam podávaný v dávce 4 mg třikrát denně, nebo v dávce 8 mg dvakrát denně je nejméně stejně účinný jako diklofenak podávaný v dávce 50 mg třikrát denně a naproxen podávaný v dávce 500 mg dvakrát denně.

Léčba revmatoidní artritidy byla schválena 16 členskými státy ze 16 (AT, BE, CZ, DE, DK, EE, ES, GR, HU, IT, LT, LV, PT, SE, UK). Předkládané údaje podporují doporučení v souhrnu údajů o přípravku (summary of product characteristics, SPC) týkající se dávkování 8mg potahovaných tablet.

Terapeutická indikace – osteoartritida (OA)

U pacientů s OA bylo provedeno osm klinických studií kontrolovaných placebem a/nebo referenčním lékem. Z důvodu odlišných návrhů studií a dávkovacích režimů byly pro retrospektivní komplexní hodnocení vybrány pouze 4 z těchto studií (CT18, CT33, CT63, CT80). Délka léčby, během které byly studie zaslepené, byla u studií CT18 a CT80 4 týdny a u studií CT33 a CT63 12 týdnů. Předmětem statistické analýzy byla tudíž pouze čtyřtýdenní léčebná fáze, která je podle mezinárodních směrnic vhodná pro hodnocení terapeutické účinnosti NSAID u OA. V případě předčasného ukončení byla použita data z posledního provedeného pozorování.

Držitel rozhodnutí o registraci považoval za klíčovou studii CT80, která srovnávala podávání lornoxicamu v dávce 4 mg dvakrát denně a 8 mg dvakrát denně s placebem, a studii CT63, která srovnávala podávání lornoxicamu v dávce 4 mg třikrát denně a 8 mg dvakrát denně s podáváním diklofenaku v dávce 50 mg třikrát denně.

Celková diskuse týkající se OA

Pokud jde o OA, údaje lze shrnout následovně:

Lornoxicam podávaný v dávce 8 mg dvakrát denně (16 mg) je účinnější než placebo.

Lornoxicam podávaný v dávce 8 mg dvakrát denně je minimálně stejně účinný jako diklofenak podávaný v dávce 50 mg třikrát denně a naproxen podávaný v dávce 500 mg dvakrát denně.

Léčba osteoartritidy byla schválena 14 členskými státy ze 16 (AT, BE, CZ, DE, DK, ES, GR, HU, LT, LV, PT, SE, UK). Léčba osteoartritidy nebyla schválena 2 členskými státy ze 16 (EE, IT). Předkládané údaje podporují doporučení v SPC týkající se dávkování 8mg potahovaných tablet.

Doporučení v souhrnu údajů o přípravku

Terapeutické indikace – bod 4.1 souhrnu údajů o přípravku

Schválené terapeutické indikace se vztahují k následujícím lékovým formám a silám přípravku lornoxicam

- ***Lornoxicam, 4 mg & 8mg, potahované tablety***
 - Krátkodobá léčba akutní mírné nebo středně silné bolesti.
 - Symptomatická léčba bolesti a zánětu u osteoartritidy.
 - Symptomatická léčba bolesti a zánětu u revmatoidní artritidy.
- ***Lornoxicam, 8 mg, prášek a rozpouštědlo pro přípravu injekčního roztoku***

Krátkodobá léčba akutní mírné nebo středně silné bolesti.
- ***Lornoxicam Rapid, 8 mg, potahované tablety***

Krátkodobá léčba akutní mírné nebo středně silné bolesti.

Dávkování– bod 4.2

- ***Lornoxicam, 4 & 8 mg, potahované tablety***

8-16 mg lornoxicamu denně rozdělit do 2 až 3 dávek. Maximální doporučená denní dávka je 16 mg.
- ***Lornoxicam, 8 mg, prášek a rozpouštědlo pro přípravu injekčního roztoku***

Doporučená dávka: 8 mg intravenózně nebo intramuskulárně. Denní dávka by neměla překročit 16 mg. Někteří pacienti mohou během prvních 24 hodin potřebovat ještě jednu 8mg dávku.
- ***Lornoxicam Rapid, 8 mg, potahované tablety***

Doporučení týkající se dávkování Lornoxicamu-QR vycházejí ze následného sledování vyplývajícího z výsledků studií, v rámci kterých byl lornoxicam podáván intramuskulárně a o srovnávací studii s diklofenakem draselným, zaměřenou na léčbu akutní bolesti v dolní části zad, LO-030-IN. Při zahájení léčby akutní bolesti NSAID je běžnou praxí začínat léčbu vysokou první dávkou (např. dvojitou dávkou), aby se hned na začátku léčby dosáhlo významného snížení bolesti.

Nebylo jednoznačně prokázáno, že by dávkování, podle kterého je během prvního dne léčby 12 hodin po úvodní dávce 16 mg přípravku lornoxicam rapid (QR) podána dávka 8 mg, bylo významně lepší než podávání 8 mg přípravku lornoxicam rapid dvakrát denně. (Farmakokinetický profil jednotlivé 8mg dávky lornoxicamu podané intramuskulárně je srovnatelný s profilem 8mg dávky lornoxicamu-QR podané perorálně).

U pacientů, kteří trpěli bolestí po chirurgickém zákroku (studie CT89), bylo prokázáno, že účinná a bezpečná je úvodní dávka 16 mg lornoxicamu podaná intramuskulárně, po níž následuje dávka 8 mg. Podobně ve studii LD-030-IN byla pacientům s akutní bolestí v dolní části zad během prvního dne podávána úvodní perorální dávka 16 mg lornoxicamu, po níž následovala druhá dávka 8 mg. Toto dávkování bylo vyhodnoceno jako účinné a bezpečné. Na základě těchto dat se podávání vyšší úvodní dávky přípravku lornoxicam – QR jeví jako odůvodněné. Odpověď držitele rozhodnutí o registraci je považována za přijatelnou a nejsou již požadovány žádné další údaje.

U akutní bolesti bylo odsouhlaseno následující dávkování:

8-16 mg lornoxicamu se podává v dávkách po 8 mg. Během prvního dne léčby je 12 hodin po úvodní dávce 16 mg podána dávka 8 mg. Po uplynutí prvního dne léčby je maximální doporučená denní dávka 16 mg.

Potahované tablety Lornoxicam Rapid jsou určeny k perorálnímu podání a měly by se zapít sklenicí tekutiny.

▪ *Všechny lékové formy a síly přípravku lornoxicam*

Byl doplněn následující text, který byl pracovní skupinou pro farmakovigilanci odsouhlasen v lednu 2007:

Nežádoucí účinky lze minimalizovat použitím nejmenší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k léčbě příznaků (viz bod 4.4.).

Zvláštní upozornění a opatření pro použití – bod 4.4

▪ *Všechny lékové formy a síly přípravku lornoxicam*

Byl doplněn následující text, který byl pracovní skupinou pro farmakovigilanci odsouhlasen v říjnu 2005 a v lednu 2007:

Nežádoucí účinky lze minimalizovat použitím nejmenší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k léčbě příznaků (viz bod 4.2 a gastrointestinální a kardiovaskulární rizika dále v textu).

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace: Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech nesteroidních antiflogistik v jakékoliv fázi léčby, s varovnými příznaky, ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerace a perforace stoupá se zvyšující se dávkou NSAID, u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších osob. Tito pacienti by měli zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou. U těchto pacientů, ale také u pacientů, kteří vyžadují současnou léčbu nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové nebo jinými léky, které mohou zvyšovat gastrointestinální riziko (viz dále a bod 4.5), je vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostolu nebo inhibitorů protonové pumpy). Doporučuje se klinické sledování v pravidelných intervalech.

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště ve starším věku, by měli hlásit všechny neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), především na počátku léčby.

Opatrně se doporučuje postupovat u pacientů, kteří souběžně užívají léky, které by mohly zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení, například orálně podávané kortikosteroidy, antikoagulantia jako warfarin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Pokud se během léčby přípravkem lornoxicam objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, léčba by měla být ukončena.

Nesteroidní antiflogistika by měla být podávána se zvláštní opatrností u pacientů s anamnézou gastrointestinálního onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože jejich stav se může zhoršit (viz bod 4.8).

U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích reakcí na nesteroidní antiflogistika, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.3).

.....

Pacienti s anamnézou hypertenze a/nebo mírného až středně závažného městnavého srdečního selhání je třeba vhodným způsobem sledovat a poučit, protože v souvislosti s terapií NSAID byla hlášena retence tekutin a vznik otoků.

Údaje z klinických a epidemiologických studií naznačují, že používání některých NSAID (zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno se zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod (například infarktu myokardu či mozkové mrtvice). Není k dispozici dostatek dat, aby bylo možné u lornoxicamu toto riziko vyloučit.

Pacienti s nekompenzovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, prokázanou ischemickou chorobou srdeční, periferním arteriálním onemocněním a/nebo s cerebrovaskulárním onemocněním mohou být léčeni lornoxicamem teprve po pečlivém zvážení. Podobně je třeba pečlivě zvážit zahájení dlouhodobější léčby pacientů s rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění (např. pacientů s hypertenzí, hyperlipidemií, diabetes mellitus, kuřáků).

Těhotenství a kojení – bod 4.6

Bylo odsouhlaseno, že tento bod bude doplněn o následující sdělení:

Lornoxicam je kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství a neměl by být používán během prvního a druhého trimestru gravidity a během porodu, jelikož nejsou k dispozici žádná klinická data o těhotných vystavených působení lornoxicamu.

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje – bod 4.7

Bylo odsouhlaseno, že tento bod bude doplněn o následující sdělení:

Pacienti, u nichž se během léčby přípravkem lornoxicam vyskytnou závratě a nebo ospalost, by se měli zdržet řízení motorových vozidel nebo obsluhy strojů.

Farmakodynamické vlastnosti – bod 5.1

Odlišnosti, které se mezi členskými státy vyskytovaly v popisu farmakodynamických vlastností, byly harmonizovány.

Farmakokinetické vlastnosti – bod 5.2

Odlišnosti, které se mezi členskými státy vyskytovaly v popisu farmakokinetických vlastností, byly harmonizovány. Na základě pozorování ze studie CT13 byla v souhrnu údajů o přípravku popsána kumulace lornoxicamu u pacientů s chronickým jaterním onemocněním, kterým byly podávány vyšší dávky přípravku (12 mg/den nebo 16 mg/den):

U pacientů s renálním nebo jaterním selháním nedochází k významné změně kinetického profilu lornoxicamu, s výjimkou kumulace u pacientů s chronickým jaterním onemocněním po 7denní léčbě, při které jsou podávány denní dávky 12 a 16 mg.

Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti – bod 5.3

Odlišnosti mezi členskými státy byly harmonizovány.

• Otázky týkající se bezpečnosti

Bezpečnostní databáze, počet pacientů a expozice

Bezpečnostní databáze (safety database, SDB) obsahovala všechny studie zaměřené na podávání lornoxicamu, řízené společností Nycomed Pharma (studie provedené třetími stranami byly vyloučeny), přičemž do ní bylo zařazeno celkem 12570 pacientů, z nichž 7427 dostávalo lornoxicam.

Do SDB byla zařazena data ze 103 klinických studií včetně 57 dvojitě zaslepených studií, 4 jednostranně zaslepených studií a 50 otevřených studií, z nichž 8 představovalo pokračování randomizovaných studií.

Více než 12000 pacientů bylo zařazeno do 103 studií, z nichž 43 bylo klasifikováno jako studie fáze I s počtem pacientů 810. Lornoxicam byl testován v rámci 34 studií zaměřených na bolest, do nichž bylo zařazeno 7761 pacientů. Klasické revmatologické poruchy byly zkoumány v rámci 26 studií, do nichž bylo zařazeno 3621 pacientů: 12 studií bylo zaměřeno na revmatoidní artritidu (RA), 8 studií bylo zaměřeno na osteoartritidu (OA), 3 studie byly zaměřeny na obě tyto indikace a 3 studie na jiné revmatologické indikace (tj. na ankylozující spondylitidu (AKS), neartritický revmatismus a akutní záchvat dny). Z celkového počtu pacientů 57,8 % (7046 z 12192) dostávalo lornoxicam (viz níže uvedená tabulka).

Tabulka Počty pacientů podle indikace a léčby

Indikace (#)	Lornoxicam	Placebo	Referenční přípravky	Celkem
Fáze I (43)	626	62	122	810
Bolest (34)	4065	718	2978	7761
Revmatologie (26)	2355	474	792	3621
Celkem (103)	7046	1254	3892	12192

Údaje z přílohy, Tabulka 2.7.4.1.1

Nežádoucí příhody

V níže uvedené tabulce jsou uvedena procenta pacientů, u nichž se vyskytly nežádoucí reakce, seřazená podle incidence ve skupinách podle klasifikace orgánových systémů (System organ classes, SOC, WHO) a s uvedením dávky lornoxicamu a indikace. Celkem u 21 % pacientů se vyskytla nejméně jedna nežádoucí reakce. Incidence v závislosti na dávce byla následující: 17,0 % (8 mg), 27,0% (12 mg) a 22,7% (16 mg). Podobně jako u všech nesteroidních antiflogistik, nejčtenější byly gastrointestinální (GI) nežádoucí příhody (14 %), za nimiž následovaly poruchy centrálního nervového systému (CNS), periferního nervového systému (PNS) a psychiatrické poruchy (6 %), jiné poruchy (2 %), poruchy celého těla (2 %) a poruchy kůže (1 %). Reakce vztahující se k jiným orgánovým systémům (SOC) se vyskytly u méně než 1 % pacientů.

Tabulka Incidence nežádoucích účinků hlášených v souvislosti s používáním lornoxicamu. Nežádoucí účinky jsou členěny podle tříd orgánových systémů, indikace a podle dávky.

Indikace Dávka lornoxicamu	Bolest						Revmatologie						Celkem
	Nízká	8mg	12mg	16mg	Vysoká	Celkem	Nízká	8mg	12mg	16mg	Vysoká	Celkem	
Počet pacientů vystavených účinkům lornoxicamu	604	1 265	587	1 054	467	3 908	285	841	575	698	167	2 352	6 260
% pacientů s nežádoucími reakcemi	14	14	24	21	22	18	20	22	30	26	22	26	21
Gastrointestinální poruchy	5	7	19	14	15	11	12	15	21	21	15	18	14
Poruchy centrálního nervového systému, periferního nervového systému a psychické poruchy	9	5	6	6	4	6	6	6	8	3	1	6	6
Jiné poruchy;	1	1	1	2	4	2	0,4	1	2	2	3	2	2
Poruchy celého těla	3	2	2	2	1	2	2	1	2	1	2	2	2
Poruchy kůže	0,2	0,6	0,3	1	1	0,7	3	2	3	2	4	3	1
Kardiovaskulární poruchy	0,5	0,6	0,3	0,4	0,2	0,4		0,5	1	0,6		0,5	0,5
Poruchy krve	0,2	0,2	0,2	0,1	0,4	0,2	0,4	0,2	0,5	1		0,6	0,4
Poruchy močových cest		0,1	0,2	0,4	0,2	0,2		0,8	0,9	0,3		0,6	0,3
Metabolické/endokrinní poruchy			0,2			0,0	0,7	0,6	1	0,6	0,6	0,8	0,3
Respirační poruchy	0,3		0,2	0,2	0,2	0,2		0,4	0,7	0,4	0,6	0,5	0,3
Poruchy jater		0,2				0,1		0,5	0,7	0,1	0,6	0,4	0,2

Údaje z tabulky 2.13 z Klinické zprávy o bezpečnosti ze dne 21. prosince 2001

Závažné nežádoucí příhody/úmrťi/jiné významné příhody

▪ Závažné nežádoucí reakce

Celková incidence závažných nežádoucích reakcí, které se objevily v souvislosti s podáním lornoxicamu, byla 0,6 %. S přibývajícím délkou léčby se jejich četnost zvyšovala (0,3 % u krátkodobé léčby, 0,5 % u střední délky léčby a 1,9 % u dlouhodobé léčby) a byla ovlivněna vulnerabilitou pacientů, způsobenou chronickými onemocněními v průběhu dlouhodobé léčby: většina pacientů se závažnými nežádoucími reakcemi trpěla RA, nebo to byli starší pacienti, kteří byli do studií zaměřených na bolest po operaci zařazeni například po výměně kyčle.

V literatuře se incidence závažných nežádoucích reakcí při podávání NSAID uvádí mezi 0,3 % a 4,7%, z čehož lze odvodit, že riziko vzniku závažných nežádoucích reakcí při podávání lornoxicamu je podobné jako u ostatních nesteroidních antiflogistik.

Ačkoli doposud byl lornoxicamem léčen již značný počet pacientů, během podávání lornoxicamu bylo hlášeno pouze několik závažných reakcí z těch, které jsou známy v souvislosti s podáváním jiných NSAID. Závažné poruchy močových cest, CNS a kůže nebyly hlášeny. Poruchy jater a krve byly vesměs mírné.

▪ Úmrtí

Po léčbě přípravkem lornoxicam zemřelo osm pacientů, tři pacienti zemřeli po léčbě referenčním lékem a po parenterálním podání lornoxicamu nebyl hlášen žádný případ úmrtí. Četnost úmrtí na patientský rok byla u lornoxicamu 0,007; četnost úmrtí v případě léčby aktivním referenčním lékem byla téměř třikrát tak vysoká (0,020).

Tři z pacientů, kterým byl podáván lornoxicam, byli zařazeni do studie zaměřené na účinnost lornoxicamu při léčbě bolesti způsobené kostními metastázami u rakoviny prostaty, která byla příčinou smrti dvou z nich. Třetí pacient zemřel na infarkt myokardu. Další tři případy úmrtí byly zapříčiněny kardiovaskulárními příhodami a postihly pacienty s revmatologickými poruchami, kteří se účastnili dlouhodobých studií. Všechny případy úmrtí hlášené během podávání lornoxicamu posoudil odpovědný výzkumný pracovník, který neshledal, že by měly souvislost s léčbou. Tato úmrtí odrážejí stav polymorbidních pacientů, kteří se účastnili těchto studií.

Doporučení ohledně Souhrnu údajů o přípravku **Kontraindikace – bod 4.3**

- *Všechny lékové formy a síly přípravku lornoxicam*
Byly doplněny následující odsouhlasené kontraindikace:
- Třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6)

Tento bod byl navíc doplněn o následující text, který byl pracovní skupinou pro farmakovigilanci odsouhlasen v říjnu 2005 a v lednu 2007:

- Anamnéza gastrointestinálního krvácení nebo perforace, související s předchozí terapií nesteroidními antiflogistiky
- Aktivní peptický vřed nebo rekurentní peptický vřed/ krvácení v anamnéze (prokázány nejméně dvě epizody ulcerace nebo krvácení);
- Těžké srdeční selhání

Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce – bod 4.5

U několika léků, které způsobují interakce, a které mohou v kombinaci s NSAID/lornoxicamem potenciálně zvýšit riziko toxicity (methotrexát, lithium a cyklosporin), bylo do souhrnu údajů o přípravku přidáno doporučení ohledně sledování léku.

- *Všechny lékové formy a síly přípravku lornoxicam*

Bylo schváleno následující doplnění:

- *Methotrexát: Zvýšení sérových hladin methotrexátu, což může mít za následek zvýšenou toxicitu. Pokud je nutná souběžná léčba, je třeba zajistit pečlivé sledování.*
- *Lithium: nesteroidní antiflogistika snižují renální clearance lithia, proto sérové koncentrace lithia mohou převýšit hranici toxicity. Sérové hladiny lithia je proto nutné sledovat, zejména během zahájení, úpravy a ukončování léčby.*
- *Cyklosporin: Zvýšení sérových koncentrací cyklosporinu. Nefrotoxicita cyklosporinu může být zvýšena na základě účinků, které jsou zprostředkovány renálními prostaglandiny. Během kombinované léčby by měly být sledovány funkce ledvin.*

Nežádoucí účinky – bod 4.8

- *Všechny lékové formy a síly přípravku lornoxicam*

Byly doplněny následující odsouhlasené nežádoucí účinky: změny tělesné hmotnosti, ekchymóza, prodloužený čas krvácení, bronchospasmus, rinitida, perforovaný peptický vřed, pupura, zvýšení hladiny močovinového dusíku v krvi a kreatininu.

Tento bod byl navíc doplněn o následující text, který byl pracovní skupinou pro farmakovigilanci odsouhlasen v říjnu 2005 a v lednu 2007:

Nejčastější nežádoucí příhody pozorované u NSAID jsou gastrointestinální poruchy. Může se vyskytnout peptický vřed, perforace nebo gastrointestinální krvácení, v některých případech fatální, zejména u starších osob (viz bod 4.4).

V souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny edémy, hypertenze a srdeční selhání.

Údaje z klinických a epidemiologických studií naznačují, že používání některých NSAID (zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno se zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod (například infarktu myokardu či mozkové mrtvice) (viz bod 4.4).

Závěry

Celkově držitel rozhodnutí o registraci uspokojivě odpověděl na otázky, které mu byly položeny v průběhu postupu, ačkoli v databázi MAH týkající se účinnosti a bezpečnosti stále přetrvávají menší nedostatky, související zejména s malými krátkodobými klinickými studiemi, které byly provedeny před 15-20 lety.

MAH použil základní informace pracovní skupiny pro farmakovigilanci ohledně NSAID, týkající se gastrointestinální bezpečnosti, kožních reakcí a kardiovaskulární bezpečnosti (říjen 2005). Poslední základní informace pracovní skupiny pro farmakovigilanci týkající se kardiovaskulární bezpečnosti NSAID (leden 2007) byly rovněž zohledněny.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu, že,

- předmětem postupu opětovného prozkoumání byla harmonizace souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací;
- souhrny údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace navržené držiteli rozhodnutí o registraci byly posouzeny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru;

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) doporučil úpravu rozhodnutí o registraci, k němuž se vztahují souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace uvedené v příloze III, pro Xefo a související názvy (viz příloha I).

PŘÍLOHA III

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xefo a související názvy (viz Příloha I) 4 mg, potahované tablety
[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 4 mg lornoxicamum

Pomocné látky: Laktóza 94 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá až nažloutlá podlouhlá potahovaná tableta s nápisem „L04“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Krátkodobé zmírnění akutní mírné až středně silné bolesti
- Symptomatické zmírnění bolesti a zánětu u osteoartrózy
- Symptomatické zmírnění bolesti a zánětu u revmatoidní artritidy

4.2 Dávkování a způsob podání

Předpis vhodných dávek by měl být u všech pacientů přizpůsoben jejich individuální reakci na léčbu.

Bolest

8-16 mg lornoxikamu denně rozděleně do 2 až 3 dávek. Maximální doporučená denní dávka je 16 mg.

Osteoartróza a revmatoidní artritida

Úvodní doporučená dávka je 12 mg lornoxikamu denně rozděleně do 2 až 3 dávek. Udržovací dávka by neměla přesáhnout 16 mg lornoxikamu denně.

Potahované tablety Xefo jsou určeny k perorálnímu podání a měly by se zapít dostatečným množstvím tekutiny.

Dodatkové informace týkající se zvláštní populace

Děti a mladiství

Podávání lornoxikamu dětem a mladistvým do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Starší pacienti

U starších pacientů ve věku nad 65 let se nevyžaduje žádná úprava dávkování, ale při podávání lornoxikamu je nutná opatrnost, protože tato skupina snáší gastrointestinální nežádoucí účinky obtížněji (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou ledvin

Maximální doporučená denní dávka u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou ledvin je 12 mg rozděleně do 2 nebo 3 dávek (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou jater

Maximální doporučená denní dávka u pacientů se středně těžkou poruchou jater je 12 mg rozděleně do 2 nebo 3 dávek (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky lze minimalizovat užíváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nezbytnou ke zvládnutí symptomů (viz bod 4.4.).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na lornoxikam nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Trombocytopenie
- Hypersenzitivita (symptomy jako astma, rýma, angioedém nebo kopřivka) na jiná NSAID (nesteroidní antiflogistika) včetně kyseliny acetylsalicylové
- Závažná srdeční porucha
- Krvácení do gastrointestinálního traktu, cerebrovaskulární krvácení nebo jiné poruchy krvácivosti
- Krvácení do gastrointestinálního traktu nebo jeho perforace, související s předchozím podáváním NSAID v anamnéze
- Současný nebo v anamnéze uvedený rekurentní peptický vřed/hemorhagie (dva nebo více jednotlivých případů prokázané ulcerace nebo krvácení)
- Závažná porucha jater
- Závažná porucha ledvin (Kreatinin v séru > 700 $\mu\text{mol/l}$)
- Třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V případě níže uvedených poruch lze lornoxikam podávat pouze po pečlivém zvážení rizika a prospěchu:

- Porucha ledvin: Lornoxikam by měl být podáván s opatrností pacientům s mírnou (kreatinin v séru 150-300 $\mu\text{mol/l}$) až středně těžkou (kreatinin v séru 300-700 $\mu\text{mol/l}$) poruchou ledvin z důvodu závislosti na ledvinových prostaglandinech udržujících krevní průtok ledvinami. Pokud se funkce ledvin v průběhu léčby lornoxikamem naruší, je nutno léčbu přerušit.
- Renální funkce je nutno sledovat u pacientů, kteří podstupují závažnou operaci, trpí srdeční poruchou, kteří jsou léčeni diuretiky, kteří podstupují souběžně léčbu léčivými látkami, u nichž existuje podezření, že mohou způsobit poškození ledvin, nebo je tato skutečnost známá.
- Pacienti s poruchami srážlivosti krve: Doporučuje se pečlivé klinické sledování a laboratorní vyšetřování (např. APTT).
- Porucha jater (např. cirhóza jater): U pacientů s poruchou jater je nutno zvážit klinické pozorování a laboratorní vyšetření prováděné v pravidelných intervalech, protože po užívání dávek 12-16 mg denně může dojít k nahromadění lornoxikamu (zvětšení AUC). Kromě toho porucha jater zřejmě neovlivňuje farmakokinetické parametry lornoxikamu ve srovnání se zdravými subjekty.
- Dlouhodobá léčba (déle než 3 měsíce): Doporučují se pravidelná laboratorní hematologická vyšetření (hemoglobin), vyšetření funkce jater (kreatinin) a jaterních enzymů.
- Pacienti nad 65 let: Doporučuje se monitorování renálních a jaterních funkcí. U starších pacientů po operacích se doporučuje zvýšená opatrnost.

Lornoxikam by se neměl používat souběžně s NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2.

Nežádoucí účinky lze minimalizovat užíváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nezbytnou ke zvládnutí symptomů (viz bod 4.2, níže viz gastrointestinální a kardiovaskulární rizika).

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace: Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou ohrozit život, byly uváděny u všech NSAID kdykoliv v průběhu léčby, s nebo bez varovných symptomů nebo s předchozí anamnézou závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerace nebo perforace roste se zvyšujícími se dávkami NSAID u pacientů s anamnézou vředu, zvláště pokud se komplikuje s hemorhagií nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších pacientů. Tito pacienti by měli zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou. U těchto pacientů a

rovněž u pacientů potřebujících souběžné užívání kyseliny acetylsalicylové v nízkých dávkách či užívání jiných léčivých látek, které mohou zvýšit gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5), by bylo vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy). Doporučuje se klinické sledování v pravidelných intervalech.

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, zvláště pokud jde o starší osoby, by měli uvést jakékoliv neobvyklé symptomy v abdominální oblasti (zvláště gastrointestinální krvácení) hlavně v počátečních stadiích léčby.

Zvýšená opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících souběžně léčivé přípravky, které mohou zvýšit riziko ulcerace nebo krvácení, jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulační jako warfarin, inhibitory selektivního vychytávání serotoninu nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Pokud se u pacientů užívajících lornoxikam objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, měla by se léčba zastavit.

Při podávání NSAID je třeba věnovat pozornost pacientům, kteří prodělali gastrointestinální onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc), protože by mohlo dojít k recidivě těchto onemocnění (viz bod 4.8).

U starších pacientů dochází ke zvýšenému výskytu nežádoucích reakcí na NSAID, jde zejména o gastrointestinální krvácení a perforaci, které mohou být fatální (viz bod 4.3).

Je nutno věnovat pozornost pacientům s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání, protože v souvislosti s užíváním NSAID byla hlášena retence tekutin a vznik edému.

Příslušné sledování a konzultace vyžadují pacienti s anamnézou hypertenze a/nebo mírného až středního městnavého srdečního selhání, protože v souvislosti s užíváním NSAID byla hlášena retence tekutin a vznik edému.

Klinické studie a epidemiologické údaje naznačují, že užívání některých NSAID (zvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s malým zvýšením rizika arteriální trombózy (např. infarkt myokardu nebo mrtvice). K vyloučení takového rizika u lornoxikamu není dostatek údajů.

Pacientům s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, stanovenou ischemickou srdeční chorobou, nemocí periferních artérií a/nebo cerebrovaskulární chorobou by se měl podávat lornoxikam po pečlivém zvážení. Podobně je nutno zvážit zahájení dlouhodobé léčby pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

Souběžné užívání NSAID a heparinu v souvislosti se spinální nebo epidurální anestézií zvyšuje riziko spinálního/epidurálního hematomu (viz bod 4.5).

Velice vzácně byly v souvislosti s užíváním NSAID (viz bod 4.8) uváděny závažné kožní reakce, některé z nich fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Nejvyšší riziko vzniku těchto reakcí je v raném stadiu léčby, kdy se počátek reakce ve většině případů objeví do jednoho měsíce léčby. Užívání lornoxikamu je nutno přerušit, jakmile se poprvé objeví kožní vyrážky, slizniční léze či jakákoliv jiná známka přecitlivělosti.

Lornoxikam snižuje agregaci krevních destiček a prodlužuje dobu krvácení, tudíž je nutná zvýšená opatrnost při jeho podávání pacientům se zvýšenou krvácivostí.

Souběžné podávání NSAID a takrolimu může zvýšit riziko nefrotoxicity z důvodu snížené syntézy prostacyklinu v ledvinách. U pacientů s kombinovanou léčbou je tudíž nutno důsledně sledovat renální funkce.

Protože u většiny NSAID bylo udáváno nahodilé zvýšení hladiny transaminázy v séru, zvýšení bilirubinu v séru či jiných parametrů funkce jater, dále zvýšení kreatininu v séru a dusíku močoviny v krvi a rovněž další laboratorní abnormality, pak pokud by se jakákoliv taková abnormalita ukázala jako závažná nebo perzistentní, mělo by se podávání lornoxikamu přerušit a předepsat příslušná vyšetření.

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami, jako je intolerance galaktózy, Lapkův deficit laktázy nebo glukózo-galaktózová malabsorpce, by tento léčivý přípravek neměli užívat.

Použití lornoxikamu, stejně jako jiných léčivých přípravků známých tím, že inhibují syntézu cyklooxygenázy/prostaglandinu, může ovlivnit plodnost a nedoporučuje se ženám, které plánují otěhotnění. U žen, které mají problémy s otěhotněním nebo jsou vyšetřovány ohledně neplodnosti, by se mělo zvážit přerušování podávání lornoxikamu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání lornoxikamu a těchto látek:

- Cimetidin: zvýšené koncentrace lornoxikamu v plazmě. (Nebyla prokázána žádná interakce mezi lornoxikamem a ranitidinem ani mezi lornoxikamem a antacidy).
- Antikoagulancia: NSAID mohou zvýšit účinky antikoagulancií jako je warfarin (viz bod 4.4). Je nutno provádět důsledné sledování INR
- Fenpropion: Snížení účinků léčby fenpropionem.
- Heparin: Pokud jsou NSAID podávána současně s heparinem ve spojitosti se spinální či epidurální anestézií, zvyšují riziko spinálního nebo epidurálního hematomu.
- Inhibitory ACE: Může dojít ke snížení antihypertenzního účinku inhibitoru ACE.
- Diuretika: Snížení diuretického a antihypertenzního účinku kličkových diuretik a thiazidových diuretik.
- Beta-adrenergní blokátory: Snížená antihypertenzní účinnost.
- Digoxin: Snížená renální clearance digoxinu.
- Kortikosteroidy: Zvýšené riziko gastrointestinální ulcerace nebo krvácení (viz bod 4.4).
- Chinolonová antibiotika: Zvýšené riziko záchvatů.
- Antiagregancia: Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).
- Jiné NSAID: Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení.
- Metotrexát: Zvýšená koncentrace metotrexátu v séru. Může dojít ke zvýšení toxicity. V případě nezbytnosti souběžného podávání tohoto přípravku je nutno provádět pečlivé sledování.
- Inhibitory selektivního vychytávání serotoninu (SSRI): Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).
- Lithium: NSAID inhibují renální clearance lithia, tudíž může dojít ke zvýšení koncentrace lithia v séru nad limity toxicity. Hladiny lithia v séru tudíž vyžadují sledování, zvláště během zahájení, úpravy a ukončení léčby.
- Cyklosporin: Zvýšená koncentrace cyklosporinu v séru. Působením vlivů renálního prostaglandinu může dojít ke zvýšení nefrotoxicity cyklosporinu. V průběhu kombinované léčby je nutno sledovat funkci ledvin.
- Sulfonyl-močovina: Zvýšené riziko hypoglykémie.
- Známé induktory a inhibitory izoenzymů CYP2C9: U lornoxikamu (stejně jako jiná NSAID závislá na cytochromu P450 2C9 (izoenzym CYP2C9)) dochází k interakci se známými induktory a inhibitory izoenzymů CYP2C9 (viz bod 5.2, Biotransformace).
- Takrolimus: Zvýšení rizika nefrotoxicity v důsledku snížené syntézy prostacyklinu v ledvinách. V průběhu kombinované léčby je nutno sledovat funkci ledvin.

Strava může snížit vstřebávání o přibližně 20 % a zvýšit T_{max} .

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Lornoxikam je ve třetím trimestru těhotenství kontraindikován a neměl by být podáván během těhotenství v prvním a druhém trimestru a při porodu, protože klinické údaje o podávání lornoxikamu během těhotenství nejsou k dispozici.

Adekvátní údaje o podávání lornoxikamu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Inhibice syntézy prostaglandinu může mít nežádoucí účinky na průběh těhotenství a/nebo embryonální/fetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií svědčí o zvýšeném riziku potratu a srdeční vady po podávání inhibitoru syntézy prostaglandinu v raném stadiu těhotenství. Riziko se může zřejmě zvyšovat v závislosti na dávce a délce trvání léčby. Podávání inhibitoru syntézy prostaglandinu zvířatům prokázalo preimplantační a postimplantační ztráty a embryo/fetální úmrtnost. Inhibitory syntézy prostaglandinu by neměly být podávány během prvního a druhého trimestru těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Inhibitory syntézy prostaglandinu podávané během třetího trimestru těhotenství mohou vystavit plod kardiopulmonární toxicitě (předčasné uzavření ductus arteriosus a pulmonární hypertenze) a dysfunkci ledvin, což může vést k selhání ledvin a k poklesu množství plodové vody. Inhibitory syntézy prostaglandinu mohou při ukončení těhotenství vystavit matku i plod prodloužené době krvácení a inhibici děložních stahů, což může zpozdit nebo prodloužit porod. Z těchto důvodů je podávání lornoxikamu během třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

Kojení

Údaje o tom, zda se lornoxikam vylučuje do lidského mateřského mléka, nejsou k dispozici. Lornoxikam se vylučuje do mléka kojících samic potkanů v relativně vysokých koncentracích. Z tohoto důvodu by se lornoxikam neměl podávat kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti, kteří trpí v průběhu léčby lornoxikamem závratěmi a/nebo ospalostí, by neměli řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky NSAID jsou gastrointestinální potíže. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zvláště u starších osob (viz bod 4.4). Po podávání NSAID byla uváděna nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, abdominální bolest, meléna, hemateméza, ulcerózní stomatitida, exacerbované kolitidy a Crohnova choroba (viz bod 4.4). Méně často se vyskytovala gastritida.

Nežádoucí účinky lze očekávat přibližně u 20 % pacientů, jimž je podáván lornoxikam. Nejčastějšími nežádoucími účinky lornoxikamu jsou nauzea, dyspepsie, trávicí potíže, abdominální bolest, zvracení a průjem. Podle dostupných studií se tyto symptomy objevily celkově u méně než 10 % pacientů.

V souvislosti s léčbou podáváním NSAID byly uváděny edémy, hypertenze a srdeční selhání.

Klinické studie a epidemiologické údaje naznačují, že užívání některých NSAID (zvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s malým zvýšením rizika případů arteriální trombózy (např. infarkt myokardu nebo mrtvice). K vyloučení takového rizika u lornoxikamu není dostatek údajů (viz bod 4.4).

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky, které se běžně objevily u více než 0,05 % ze 6 417 pacientů léčených v rámci klinických studií ve fázích II, III a IV.

Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); Vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Infekční a parazitární onemocnění

Vzácné: Faryngitida.

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: Anémie, trombocytopenie, leukopenie, prodloužená doba krvácení

Velmi vzácné: Ekchymóza.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Hypersenzitivita.

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Anorexie, změny hmotnosti.

Psychiatrické poruchy

Méně časté: Nespavost, deprese.

Vzácné: Zmatení, nervozita, neklid.

Poruchy nervového systému

Časté: Mírná a přechodná bolest hlavy, závrať.

Vzácné: Ospalost, parestézie, nechutenství, třas, migréna.

Oční poruchy

Méně časté: Konjunktivitida

Vzácné: Poruchy vidění.

Ušní poruchy

Méně časté: Závrať, ušní tinnitus.

Srdeční poruchy

Méně časté: Palpitace, tachykardie, edém, srdeční selhání.

Cévní poruchy

Méně časté: Překrvení, edém.

Vzácné: Hypertenze, návaly horka, hemorhagie, hematom.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Rýma.

Vzácné: Dyspnoe, kašel, bronchospasmus.

Gastrointestinální poruchy

Časté: Nauzea, abdominální bolest, dyspepsie, průjem, zvracení.

Méně časté: Zácpa, flatulence, říhání, sucho v ústech, gastritida, gastrický vřed, bolest v horní části krajiny břišní, duodenální vřed, ulcerace v ústech.

Vzácné: Meléna, hemateméza, stomatitida, ezofagitida, gastroezofageální reflux, dysfagie, aftózní stomatitida, glositida, perforovaný peptický vřed.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: Zvýšené hodnoty jaterních testů, SGPT (ALT) nebo SGOT (AST).

Vzácné: Abnormální jaterní funkce.

Velmi vzácné: Hepatocelulární poškození.

Poruchy kůže a podkoží

Méně časté: Vyrážka, pruritus, hyperhidróza, erytémová vyrážka, kopřivka, alopecie.

Vzácné: Dermatitida, purpura.

Velmi vzácné: Tvorba edémů a puchýřů, Steven-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Méně časté: Artralgie

Vzácné: Bolest v kostech, svalové křeče, myalgie.

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: Nykturie, poruchy močení, zvýšení hladiny dusíku močoviny a kreatininu v krvi.

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Méně časté: Malátnost, otok tváře.

Vzácné: Asténie.

4.9 Předávkování

Dosud nebyl hlášen žádný případ předávkování, kde by bylo možno určit následky předávkování nebo navrhnout speciální léčbu. Lze však očekávat, že po předávkování lornoxikamem se vyskytnou tyto symptomy: Nausea, zvracení, cerebrální symptomy (závrť, poruchy vidění). Závažnými symptomy jsou ataxie vedoucí ke kómatu a křečím, poškození jater a ledvin a možná poruchy koagulace.

V případě skutečného předávkování nebo podezření na předávkování je nutno ukončit podávání léčivého přípravku. Vzhledem ke svému krátkému poločasu rozpadu je lornoxikam rychle vyloučen. Lornoxikam nelze dialyzovat. Dosud není známo žádné antidotum. Je nutno zvážit obvyklá naléhavá opatření včetně výplachu žaludku. Podle dosavadních zkušeností pouze podání aktivního uhlí po užití lornoxikamu může vést ke sníženému vstřebávání přípravku. Gastrointestinální poruchy lze například léčit obdobou prostaglandinu nebo ranitidinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Protizánětlivé a antirevmatické přípravky, nesteroidní, oxikamy

ATC kód: M01 AC05

Lornoxikam je nesteroidní protizánětlivá léčivá látka s analgetickými vlastnostmi a patří do třídy oxikamů. Působení lornoxikamu souvisí hlavně s inhibicí syntézy prostaglandinu (inhibice enzymu cyklooxygenázy) vedoucí k desenzibilizaci periferních nociceptorů a následně k inhibici zánětu. Byl rovněž naznačen centrální účinek na nocicepci, která se zdá nezávislá na protizánětlivých účincích.

Lornoxikam nemá žádnou účinnost na známky života (např. tělesná teplota, rychlost dechu, srdečního tepu, krevní tlak, EKG, spirometrie).

Analgetické vlastnosti lornoxikamu byly úspěšně prokázány několika klinickými studiemi v průběhu vývoje léčivé látky.

Z důvodu lokálního gastrointestinálního podráždění a systémového ulcerogenního efektu souvisejícího s inhibicí syntézy prostaglandinu (PG) jsou gastrointestinální následky po léčbě lornoxikamem častými nežádoucími účinky, jaké se pozorují i u jiných NSAID.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vstřebávání

Lornoxikam je vstřebán rychle a téměř úplně gastrointestinálním traktem. Maximální koncentrace v plazmě jsou dosaženy po přibližně 1-2 hodinách. Absolutní biologická dostupnost lornoxikamu je 90-100 %. Nebyl pozorován žádný tzv. first-pass efekt (účinek prvního průchodu). Průměrný poločas eliminace je 3-4 hodiny.

Podávání lornoxikamu současně s jídlem snižuje $C_{\max}$ o cca 30 % a zvyšuje $T_{\max}$ z 1,5 na 2,3 hod.

Vstřebávání lornoxikamu (vypočteno na AUC) se může snížit až na 20 %.

Distribuce

Lornoxikam se vyskytuje v plazmě v nezměněné formě a jako hydroxylovaný metabolit. Vazba lornoxikamu na proteiny krevní plazmy dosahuje 99 % a není závislá na koncentraci.

Biotransformace

Lornoxikam se extenzivně metabolizuje v játrech, primárně hydroxylací na neaktivní 5-hydroxylornoxikam. Při biotransformaci lornoxikamu se uplatňuje CYP2C9. V důsledku genetického polymorfismu existují pro tento enzym pomalí a rychlí metabolizátoři, což může vést k značnému

zvýšení hladiny lornoxikamu v plazmě u pomalých metabolizátorů. Hydroxylovaný metabolit nevykazuje žádnou farmakologickou aktivitu. Lornoxikam se metabolizuje beze zbytku, přičemž asi ze 2/3 se vylučuje játry a z 1/3 ledvinami jako neaktivní látka.

Lornoxikam při testování na zvířecích modelech neindukoval enzymy v játrech. Údaje z klinických studií neprokazují žádnou kumulaci lornoxikamu po jeho opakovaném podávání, pokud se dodržuje doporučené dávkování. Tato zjištění byla podpořena údaji ze sledování léčivé látky v rámci výzkumů trvajících jeden rok.

Vylučování

Průměrný poločas vylučování základní složky činí 3 až 4 hodiny. Po perorálním podání je cca 50 % vyloučeno s faeces a 42 % ledvinami, hlavně jako 5-hydroxylornoxikam. Poločas vylučování 5-hydroxylornoxikamu činí asi 9 hodin po parenterální dávce podané jednou nebo dvakrát denně.

U pacientů starších 65 let se clearance snižuje o 30-40 %. Kromě snížené clearance nevykazuje kinetický profil lornoxikamu u starších pacientů žádnou významnou změnu.

Kinetický profil lornoxikamu u pacientů se selháním ledvin či jater nevykazuje žádnou významnou změnu, vyjma akumulace u pacientů s chronickou poruchou jater po 7 dnech léčby denními dávkami 12 a 16 mg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Lornoxikam způsobil renální toxicitu a gastrointestinální ulcerace ve studiích toxicity při podávání jedné či opakované dávky u několika druhů.

Podávání inhibitoru syntézy prostaglandinu zvířatům prokázalo preimplantační a postimplantační ztráty a embryo/fetální úmrtnost. Kromě toho u zvířat, kterým byl v průběhu organogenetického období podáván inhibitor syntézy prostaglandinu, byl uváděn zvýšený výskyt případů různých malformací, včetně kardiovaskulárních.

U potkanů snížil lornoxikam plodnost (účinky na ovulaci a implantaci) a ovlivnil březost a porod. U králíků a potkanů způsobil lornoxikam předčasné uzavření ductus arteriosus v důsledku inhibice cyklooxygenázy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Povidon 40
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Makrogol
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Hypromelóza

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr: Neuchovávejte při teplotě nad 30°C

Lahvička: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr:

Neprůhledný PVC/Al. Jeden blistr obsahuje 10 potahovaných tablet.

Velikosti balení: 10, 20, 30, 50 a 100 potahovaných tablet.

Lahvička:

Lahvička z hnědého skla třída III (hydrolytická) s hliníkovým šroubovacím uzávěrem.

Velikosti balení: 250 a 500 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I – doplň se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplň se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplň se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[Doplň se národní údaje]

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xefo a související názvy (viz Příloha I) 8 mg, potahované tablety
[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 8 mg lornoxicamum

Pomocné látky: Laktóza 90 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá až nažloutlá podlouhlá potahovaná tableta s nápisem „L08“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Krátkodobé zmírnění akutní mírné až středně silné bolesti
- Symptomatické zmírnění bolesti a zánětu u osteoartrózy
- Symptomatické zmírnění bolesti a zánětu u revmatoidní artritidy

4.2 Dávkování a způsob podání

Předpis vhodných dávek by měl být u všech pacientů přizpůsoben jejich individuální reakci na léčbu.

Bolest

8-16 mg lornoxikamu denně rozděleně do 2 až 3 dávek. Maximální doporučená denní dávka je 16 mg.

Osteoartróza a revmatoidní artritida

Úvodní doporučená dávka je 12 mg lornoxikamu denně rozděleně do 2 až 3 dávek. Udržovací dávka by neměla přesáhnout 16 mg lornoxikamu denně.

Potahované tablety Xefo jsou určeny k perorálnímu podání a měly by se zapít dostatečným množstvím tekutiny.

Dodatkové informace týkající se zvláštní populace

Děti a mladiství

Podávání lornoxikamu dětem a mladistvým do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Starší pacienti

U starších pacientů ve věku nad 65 let se nevyžaduje žádná úprava dávkování, ale při podávání lornoxikamu je nutná opatrnost, protože tato skupina snáší gastrointestinální nežádoucí účinky obtížněji (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou ledvin

Maximální doporučená denní dávka u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou ledvin je 12 mg rozděleně do 2 až 3 dávek (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou jater

Maximální doporučená denní dávka u pacientů se středně těžkou poruchou jater je 12 mg rozděleně do 2 až 3 dávek (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky lze minimalizovat užíváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nezbytnou ke zvládnutí symptomů (viz bod 4.4.).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na lornoxikam nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Trombocytopenie
- Hypersenzitivita (symptomy jako astma, rýma, angioedém nebo kopřivka) na jiná NSAID (nesteroidní antiflogistika) včetně kyseliny acetylsalicylové
- Závažná srdeční porucha
- Krvácení do gastrointestinálního traktu, cerebrovaskulární krvácení nebo jiné poruchy krvácivosti
- Krvácení do gastrointestinálního traktu nebo jeho perforace, související s předchozím podáváním NSAID v anamnéze
- Současný nebo v anamnéze uvedený rekurentní peptický vřed/hemorhagie (dva nebo více jednotlivých případů prokázané ulcerace nebo krvácení)
- Závažná porucha jater
- Závažná porucha ledvin (Kreatinin v séru > 700 µmol/l)
- Třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V případě níže uvedených poruch lze lornoxikam podávat pouze po pečlivém zvážení rizika a prospěchu:

- Porucha ledvin: Lornoxikam by měl být podáván s opatrností pacientům s mírnou (kreatinin v séru 150-300 µmol/l) až středně těžkou (kreatinin v séru 300-700 µmol/l) poruchou ledvin z důvodu závislosti na ledvinových prostaglandinech udržujících krevní průtok ledvinami. Pokud se funkce ledvin v průběhu léčby lornoxikamem naruší, je nutno léčbu přerušit.
- Renální funkce je nutno sledovat u pacientů, kteří podstupují závažnou operaci, trpí srdeční poruchou, kteří jsou léčeni diuretiky, kteří podstupují souběžně léčbu léčivými látkami, u nichž existuje podezření, že mohou způsobit poškození ledvin, nebo je tato skutečnost známá.
- Pacienti s poruchami srážlivosti krve: Doporučuje se pečlivé klinické sledování a laboratorní vyšetřování (např. APTT).
- Porucha jater (např. cirhóza jater): U pacientů s poruchou jater je nutno zvážit klinické pozorování a laboratorní vyšetření prováděné v pravidelných intervalech, protože po užívání dávek 12-16 mg denně může dojít k nahromadění lornoxikamu (zvětšení AUC). Kromě toho porucha jater zřejmě neovlivňuje farmakokinetické parametry lornoxikamu ve srovnání se zdravými subjekty.
- Dlouhodobá léčba (déle než 3 měsíce): Doporučují se pravidelná laboratorní hematologická vyšetření (hemoglobin), vyšetření funkce jater (kreatinin) a jaterních enzymů.
- Pacienti nad 65 let: Doporučuje se monitorování renálních a jaterních funkcí. U starších pacientů po operacích se doporučuje zvýšená opatrnost.

Lornoxikam by se neměl používat souběžně s NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2.

Nežádoucí účinky lze minimalizovat užíváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nezbytnou ke zvládnutí symptomů (viz bod 4.2, níže viz gastrointestinální a kardiovaskulární rizika).

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace: Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou ohrozit život, byly uváděny u všech NSAID kdykoliv v průběhu léčby, s nebo bez varovných symptomů nebo s předchozí anamnézou závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerace nebo perforace roste se zvyšujícími se dávkami NSAID u pacientů s anamnézou vředu, zvláště pokud se komplikuje s hemoragií nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších pacientů. Tito pacienti by měli zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou. U těchto pacientů a rovněž u pacientů potřebujících souběžně užívání kyseliny acetylsalicylové v nízkých dávkách či

užívání jiných léčivých látek, které mohou zvýšit gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5), by bylo vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy). Doporučuje se klinické sledování v pravidelných intervalech.

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, zvláště pokud jde o starší osoby, by měli uvést jakékoliv neobvyklé symptomy v abdominální oblasti (zvláště gastrointestinální krvácení) hlavně v počátečních stadiích léčby.

Zvýšená opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících souběžně léčivé přípravky, které mohou zvýšit riziko ulcerace nebo krvácení, jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulační jako warfarin, inhibitory selektivního vychytávání serotoninu nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Pokud se u pacientů užívajících lornoxikam objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, měla by se léčba zastavit.

Při podávání NSAID je třeba věnovat pozornost pacientům, kteří prodělali gastrointestinální onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc), protože by mohlo dojít k recidivě těchto onemocnění (viz bod 4.8).

U starších pacientů dochází ke zvýšenému výskytu nežádoucích reakcí na NSAID, jde zejména o gastrointestinální krvácení a perforaci, které mohou být fatální (viz bod 4.3).

Je nutno věnovat pozornost pacientům s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání, protože v souvislosti s užíváním NSAID byla hlášena retence tekutin a vznik edému.

Příslušné sledování a konzultace vyžadují pacienti s anamnézou hypertenze a/nebo mírného až středního městnavého srdečního selhání, protože v souvislosti s užíváním NSAID byla hlášena retence tekutin a vznik edému.

Klinické studie a epidemiologické údaje naznačují, že užívání některých NSAID (zvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s malým zvýšením rizika arteriální trombózy (např. infarkt myokardu nebo mrtvice). K vyloučení takového rizika u lornoxikamu není dostatek údajů.

Pacientům s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, stanovenou ischemickou srdeční chorobou, nemocí periferních artérií a/nebo cerebrovaskulární chorobou by se měl podávat lornoxikam po pečlivém zvážení. Podobně je nutno zvážit zahájení dlouhodobé léčby pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

Souběžné užívání NSAID a heparinu v souvislosti se spinální nebo epidurální anestézií zvyšuje riziko spinálního/epidurálního hematomu (viz bod 4.5).

Velice vzácně byly v souvislosti s užíváním NSAID (viz bod 4.8) uváděny závažné kožní reakce, některé z nich fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Nejvyšší riziko vzniku těchto reakcí je v raném stadiu léčby, kdy se počátek reakce ve většině případů objeví do jednoho měsíce léčby. Užívání lornoxikamu je nutno přerušit, jakmile se poprvé objeví kožní vyrážky, slizniční léze či jakákoliv jiná známka přecitlivělosti.

Lornoxikam snižuje agregaci krevních destiček a prodlužuje dobu krvácení, tudíž je nutná zvýšená opatrnost při jeho podávání pacientům se zvýšenou krvácivostí.

Souběžné podávání NSAID a takrolimu může zvýšit riziko nefrotoxicity z důvodu snížené syntézy prostacyklinu v ledvinách. U pacientů s kombinovanou léčbou je tudíž nutno důsledně sledovat renální funkce.

Protože u většiny NSAID bylo udáváno nahodilé zvýšení hladiny transaminázy v séru, zvýšení bilirubinu v séru či jiných parametrů funkce jater, dále zvýšení kreatininu v séru a dusíku močoviny v

krvi a rovněž další laboratorní abnormality, pak pokud by se jakákoliv taková abnormalita ukázala jako závažná nebo perzistentní, mělo by se podávání lornoxikamu přerušit a předepsat příslušná vyšetření.

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami, jako je intolerance galaktózy, Lapkův deficit laktázy nebo glukózo-galaktózová malabsorpce, by tento léčivý přípravek neměli užívat.

Použití lornoxikamu, stejně jako jiných léčivých přípravků, známých tím, že inhibují syntézu cyklooxygenázy/prostaglandinu, může ovlivnit plodnost a nedoporučuje se ženám, které plánují otěhotnění. U žen, které mají problémy s otěhotněním nebo jsou vyšetřovány ohledně neplodnosti, by se mělo zvážit přerušování podávání lornoxikamu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání lornoxikamu a těchto látek:

- Cimetidin: zvýšené koncentrace lornoxikamu v plazmě. (Nebyla prokázána žádná interakce mezi lornoxikamem a ranitidinem ani mezi lornoxikamem a antacidy).
- Antikoagulancia: NSAID mohou zvýšit účinky antikoagulancií jako je warfarin (viz bod 4.4). Je nutno provádět důsledné sledování INR
- Fenpropion: Snížení účinků léčby fenpropionem.
- Heparin: Pokud jsou NSAID podávána současně s heparinem ve spojitosti se spinální či epidurální anestézií, zvyšují riziko spinálního nebo epidurálního hematomu.
- Inhibitory ACE: Může dojít ke snížení antihypertenzního účinku inhibitoru ACE.
- Diuretika: Snížení diuretického a antihypertenzního účinku kličkových diuretik a thiazidových diuretik.
- Beta-adrenergní blokátory: Snížená antihypertenzní účinnost.
- Digoxin: Snížená renální clearance digoxinu.
- Kortikosteroidy: Zvýšené riziko gastrointestinální ulcerace nebo krvácení (viz bod 4.4).
- Chinolonová antibiotika: Zvýšené riziko záchvatů.
- Antiagregancia: Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).
- Jiné NSAID: Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení.
- Metotrexát: Zvýšená koncentrace metotrexátu v séru. Může dojít ke zvýšení toxicity. V případě nezbytnosti souběžného podávání tohoto přípravku je nutno provádět pečlivé sledování.
- Inhibitory selektivního vychytávání serotoninu (SSRI): Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).
- Lithium: NSAID inhibují renální clearanci lithia, tudíž může dojít ke zvýšení koncentrace lithia v séru nad limity toxicity. Hladiny lithia v séru tudíž vyžadují sledování, zvláště během zahájení, úpravy a ukončení léčby.
- Cyklosporin: Zvýšená koncentrace cyklosporinu v séru. Působením vlivů renálního prostaglandinu může dojít ke zvýšení nefrotoxicity cyklosporinu. V průběhu kombinované léčby je nutno sledovat funkce ledvin.
- Sulfonyl-močovina: Zvýšené riziko hypoglykémie.
- Známé induktory a inhibitory izoenzymů CYP2C9: U lornoxikamu (stejně jako jiná NSAID závislá na cytochromu P450 2C9 (izoenzym CYP2C9)) dochází k interakci se známými induktory a inhibitory izoenzymů CYP2C9 (viz bod 5.2, Biotransformace).
- Takrolimus: Zvýšení rizika nefrotoxicity v důsledku snížené syntézy prostacyklinu v ledvinách. V průběhu kombinované léčby je nutno sledovat funkci ledvin.

Strava může snížit vstřebávání o přibližně 20 % a zvýšit T_{max} .

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Lornoxikam je ve třetím trimestru těhotenství kontraindikován a neměl by být podáván během těhotenství v prvním a druhém trimestru a při porodu, protože klinické údaje o podávání lornoxikamu během těhotenství nejsou k dispozici.

Adekvátní údaje o podávání lornoxikamu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Inhibice syntézy prostaglandinu může mít nežádoucí účinky na průběh těhotenství a/nebo embryonální/fetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií svědčí o zvýšeném riziku potratu a srdeční vady po podávání inhibitoru syntézy prostaglandinu v raném stadiu těhotenství. Riziko se může zřejmě zvyšovat v závislosti na dávce a délce trvání léčby. Podávání inhibitoru syntézy prostaglandinu zvířatům prokázalo preimplantační a postimplantační ztráty a embryo/fetální úmrtnost. Inhibitory syntézy prostaglandinu by neměly být podávány během prvního a druhého trimestru těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Inhibitory syntézy prostaglandinu podávané během třetího trimestru těhotenství mohou vystavit plod kardiopulmonární toxicitě (předčasné uzavření ductus arteriosus a pulmonární hypertenze) a dysfunkci ledvin, což může vést k selhání ledvin a k poklesu množství plodové vody. Inhibitory syntézy prostaglandinu mohou při ukončení těhotenství vystavit matku i plod prodloužené době krvácení a inhibici děložních stahů, což může zpozdit nebo prodloužit porod. Z těchto důvodů je podávání lornoxikamu během třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

Kojení

Údaje o tom, zda se lornoxikam vylučuje do lidského mateřského mléka, nejsou k dispozici. Lornoxikam se vylučuje do mléka kojících samic potkanů v relativně vysokých koncentracích. Z tohoto důvodu by se lornoxikam neměl podávat kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti, kteří trpí v průběhu léčby lornoxikamem závratěmi a/nebo ospalostí, by neměli řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky NSAID jsou gastrointestinální potíže. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zvláště u starších osob (viz bod 4.4). Po podávání NSAID byla uváděna nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, abdominální bolest, meléna, hemateméza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnova choroba (viz bod 4.4). Méně často se vyskytovala gastritida.

Nežádoucí účinky lze očekávat přibližně u 20 % pacientů, jimž je podáván lornoxikam. Nejčastějšími nežádoucími účinky lornoxikamu jsou nauzea, dyspepsie, trávicí potíže, abdominální bolest, zvracení a průjem. Podle dostupných studií se tyto symptomy objevily celkově u méně než 10 % pacientů.

V souvislosti s léčbou podáváním NSAID byly uváděny edémy, hypertenze a srdeční selhání.

Klinické studie a epidemiologické údaje naznačují, že užívání některých NSAID (zvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s malým zvýšením rizika případů arteriální trombózy (např. infarkt myokardu nebo mrtvice). K vyloučení takového rizika u lornoxikamu není dostatek údajů (viz bod 4.4).

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky, které se běžně objevily u více než 0,05 % ze 6 417 pacientů léčených v rámci klinických studií ve fázích II, III a IV.

Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Infekční a parazitární onemocnění

Vzácné: Faryngitida.

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: Anémie, trombocytopenie, leukopenie, prodloužená doba krvácení

Velmi vzácné: Ekchymóza.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Hypersenzitivita.

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Anorexie, změny hmotnosti.

Psychiatrické poruchy

Méně časté: Nespavost, deprese.

Vzácné: Zmatení, nervozita, neklid.

Poruchy nervového systému

Časté: Mírná a přechodná bolest hlavy, závrať.

Vzácné: Ospalost, parestézie, nechutenství, třas, migréna.

Oční poruchy

Méně časté: Konjunktivitida

Vzácné: Poruchy vidění.

Ušní poruchy

Méně časté: Závrať, ušní tinnitus.

Srdeční poruchy

Méně časté: Palpitace, tachykardie, edém, srdeční selhání.

Cévní poruchy

Méně časté: Překrvení, edém.

Vzácné: Hypertenze, návaly horka, hemorhagie, hematom.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Rýma.

Vzácné: Dyspnoe, kašel, bronchospasmus.

Gastrointestinální poruchy

Časté: Nauzea, abdominální bolest, dyspepsie, průjem, zvracení.

Méně časté: Zácpa, flatulence, říhání, sucho v ústech, gastritida, gastrický vřed, bolest v horní části krajiny břišní, duodenální vřed, ulcerace v ústech.

Vzácné: Meléna, hemateméza, stomatitida, ezofagitida, gastroezofageální reflux, dysfagie, aftózní stomatitida, glositida, perforovaný peptický vřed.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: Zvýšené hodnoty jaterních testů, SGPT (ALT) nebo SGOT (AST).

Vzácné: Abnormální jaterní funkce.

Velmi vzácné: Hepatocelulární poškození.

Poruchy kůže a podkoží

Méně časté: Vyrážka, pruritus, hyperhidróza, erytémová vyrážka, kopřivka, alopecie.

Vzácné: Dermatitida, purpura.

Velmi vzácné: Tvorba edémů a puchýřů, Steven-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Méně časté: Artralgie

Vzácné: Bolest v kostech, svalové křeče, myalgie.

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: Nykturie, poruchy močení, zvýšení hladiny dusíku močoviny a kreatininu v krvi.

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Méně časté: Malátnost, otok tváře.
Vzácné: Asténie.

4.9 Předávkování

Dosud nebyl hlášen žádný případ předávkování, kde by bylo možno určit následky předávkování nebo navrhnout speciální léčbu. Lze však očekávat, že po předávkování lornoxikamem se vyskytnou tyto symptomy: Nausea, zvracení, cerebrální symptomy (závrať, poruchy vidění). Závažnými symptomy jsou ataxie vedoucí ke kómatu a křečím, poškození jater a ledvin a možná poruchy koagulace.

V případě skutečného předávkování nebo podezření na předávkování je nutno ukončit podávání léčivého přípravku. Vzhledem ke svému krátkému poločasu rozpadu je lornoxikam rychle vyloučen. Lornoxikam nelze dialyzovat. Dosud není známo žádné antidotum. Je nutno zvážit obvyklá naléhavá opatření včetně výplachu žaludku. Podle dosavadních zkušeností pouze podání aktivního uhlí po užití lornoxikamu může vést ke sníženému vstřebávání přípravku. Gastrointestinální poruchy lze například léčit obdobou prostaglandinu nebo ranitidinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Protizánětlivé a antirevmatické přípravky, nesteroidní, oxikamy
ATC kód: M01 AC05

Lornoxikam je nesteroidní protizánětlivá léčivá látka s analgetickými vlastnostmi a patří do třídy oxikamů. Působení lornoxikamu souvisí hlavně s inhibicí syntézy prostaglandinu (inhibice enzymu cyklooxygenázy) vedoucí k desenzibilizaci periferních nociceptorů a následně k inhibici zánětu. Byl rovněž naznačen centrální účinek na nocicepci, která se zdá nezávislá na protizánětlivých účincích.

Lornoxikam nemá žádnou účinnost na známky života (např. tělesná teplota, rychlost dechu, srdečního tepu, krevní tlak, EKG, spirometrie).

Analgetické vlastnosti lornoxikamu byly úspěšně prokázány několika klinickými studiemi v průběhu vývoje léčivé látky.

Z důvodu lokálního gastrointestinálního podráždění a systémového ulcerogenního efektu souvisejícího s inhibicí syntézy prostaglandinu (PG) jsou gastrointestinální následky po léčbě lornoxikamem častými nežádoucími účinky, jaké se pozorují i u jiných NSAID.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vstřebávání

Lornoxikam je vstřebán rychle a téměř úplně gastrointestinálním traktem. Maximální koncentrace v plazmě jsou dosaženy po přibližně 1-2 hodinách. Absolutní biologická dostupnost lornoxikamu je 90-100 %. Nebyl pozorován žádný tzv. first-pass efekt (účinek prvního průchodu). Průměrný poločas eliminace je 3-4 hodiny.

Podávání lornoxikamu současně s jídlem snižuje $C_{\max}$ o cca 30 % a zvyšuje $T_{\max}$ z 1,5 na 2,3 hod. Vstřebávání lornoxikamu (vypočteno na AUC) se může snížit až na 20 %.

Distribuce

Lornoxikam se vyskytuje v plazmě v nezměněné formě a jako hydroxylovaný metabolit. Vazba lornoxikamu na proteiny krevní plazmy dosahuje 99 % a není závislá na koncentraci.

Biotransformace

Lornoxikam se extenzivně metabolizuje v játrech, primárně hydroxylací na neaktivní 5-hydroxylornoxikam. Při biotransformaci lornoxikamu se uplatňuje CYP2C9. V důsledku genetického polymorfismu existují pro tento enzym pomalí a rychlí metabolizátoři, což může vést k značnému zvýšení hladiny lornoxikamu v plazmě u pomalých metabolizátorů. Hydroxylovaný metabolit

nevykazuje žádnou farmakologickou aktivitu. Lornoxikam se metabolizuje beze zbytku, přičemž asi ze 2/3 se vylučuje játry a z 1/3 ledvinami jako neaktivní látka.

Lornoxikam při testování na zvířecích modelech neindukoval enzymy v játrech. Údaje z klinických studií neprokazují žádnou kumulaci lornoxikamu po jeho opakovaném podávání, pokud se dodržuje doporučené dávkování. Tato zjištění byla podpořena údaji ze sledování léčivé látky v rámci výzkumů trvajících jeden rok.

Vylučování

Průměrný poločas vylučování základní složky činí 3 až 4 hodiny. Po perorálním podání je cca 5 0% vyloučeno s faeces a 42% ledvinami, hlavně jako 5-hydroxylornoxikam. Poločas vylučování 5-hydroxylornoxikamu činí asi 9 hodin po parenterální dávce podané jednou nebo dvakrát denně.

U pacientů starších 65 let se clearance snižuje o 30-40 %. Kromě snížené clearance nevykazuje kinetický profil lornoxikamu u starších pacientů žádnou významnou změnu.

Kinetický profil lornoxikamu u pacientů se selháním ledvin či jater nevykazuje žádnou významnou změnu, vyjma akumulace u pacientů s chronickou poruchou jater po 7 dnech léčby denními dávkami 12 a 16 mg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Lornoxikam způsobil renální toxicitu a gastrointestinální ulcerace ve studiích toxicity při podávání jedné či opakované dávky u několika druhů.

Podávání inhibitoru syntézy prostaglandinu zvířatům prokázalo preimplantační a postimplantační ztráty a embryo/fetální úmrtnost. Kromě toho u zvířat, kterým byl v průběhu organogenetického období podáván inhibitor syntézy prostaglandinu, byl uváděn zvýšený výskyt případů různých malformací, včetně kardiovaskulárních.

U potkanů snížil lornoxikam plodnost (účinky na ovulaci a implantaci) a ovlivnil březost a porod. U králíků a potkanů způsobil lornoxikam předčasné uzavření ductus arteriosus v důsledku inhibice cyklooxygenázy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Povidon 40
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Makrogol
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Hypromelóza

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr:

Neprůhledný PVC/Al. Jeden blistr obsahuje 10 potahovaných tablet.

Velikosti balení: 10, 20, 30, 50 a 100 potahovaných tablet.

Lahvička:

Lahvička z hnědého skla, třída III (hydrolytická) s hliníkovým šroubovacím uzávěrem.

Velikosti balení: 250 a 500 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I – doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplní se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[Doplní se národní údaje]

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xefo Rapid a související názvy (viz Příloha I) 8 mg, potahované tablety
[viz Příloha I – doplní se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 8 mg lornoxicamum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá až nažloutlá kulatá bikonvexní potahovaná tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobé zmírnění akutní mírné až středně silné bolesti

4.2 Dávkování a způsob podání

Předpis vhodných dávek by měl být u všech pacientů přizpůsoben jejich individuální reakci na léčbu.

Akutní bolest

8-16 mg lornoxicamu podáváno v dávkách po 8 mg. První den léčby lze podávat počáteční dávku 16 mg a o 12 hodin později 8 mg. Po prvním dni léčby je maximální doporučená denní dávka 16 mg.

Potahované tablety Xefo Rapid jsou určeny k perorálnímu podání a měly by se zapít dostatečným množstvím tekutiny.

Dodatkové informace týkající se zvláštní populace

Děti a mladiství

Podávání lornoxicamu dětem a mladistvým do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Starší pacienti

U starších pacientů ve věku nad 65 let se nevyžaduje žádná úprava dávkování, pokud nejsou ohroženy funkce ledvin nebo jater. Při podávání lornoxicamu je nutná opatrnost, protože tato skupina snáší nežádoucí účinky obtížněji (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou ledvin

U pacientů trpících poruchou funkce ledvin se doporučuje snížení četnosti dávek přípravku Xefo Rapid na jednu dávku denně.

Pacienti s poruchou jater

U pacientů trpících poruchou funkce jater se doporučuje snížení četnosti dávek přípravku Xefo Rapid na jednu dávku denně.

Nežádoucí účinky lze minimalizovat užíváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nezbytnou ke zvládnutí symptomů (viz bod 4.4.).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na lornoxikam nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Trombocytopenie
- Hypersenzitivita (symptomy jako astma, rýma, angioedém nebo kopřivka) na jiná NSAID (nesteroidní antiflogistika) včetně kyseliny acetylsalicylové
- Závažná srdeční porucha
- Krvácení do gastrointestinálního traktu, cerebrovaskulární krvácení nebo jiné poruchy krvácivosti
- Krvácení do gastrointestinálního traktu nebo jeho perforace, související s předchozím podáváním NSAID v anamnéze
- Současný nebo v anamnéze uvedený rekurentní peptický vřed/hemorhagie (dva nebo více jednotlivých případů prokázané ulcerace nebo krvácení)
- Závažná porucha jater
- Závažná porucha ledvin (Kreatinin v séru > 700 $\mu\text{mol/l}$)
- Třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V případech níže uvedených poruch lze lornoxikam podávat pouze po pečlivém zvážení rizika a prospěchu:

- Porucha ledvin: Lornoxikam by měl být podáván s opatrností pacientům s mírnou (kreatinin v séru 150-300 $\mu\text{mol/l}$) až středně těžkou (kreatinin v séru 300-700 $\mu\text{mol/l}$) poruchou ledvin z důvodu závislosti na ledvinových prostaglandinech udržujících krevní průtok ledvinami. Pokud se funkce ledvin v průběhu léčby lornoxikamem naruší, je nutno léčbu přerušit.
- Renální funkce je nutno sledovat u pacientů, kteří podstupují závažnou operaci, trpí srdeční poruchou, kteří jsou léčeni diuretiky, kteří podstupují souběžně léčbu léčivými látkami, u nichž existuje podezření, že mohou způsobit poškození ledvin, nebo je tato skutečnost známá.
- Pacienti s poruchami srážlivosti krve: Doporučuje se pečlivé klinické sledování a laboratorní vyšetřování (např. APTT).
- Porucha jater (např. cirhóza jater): U pacientů s poruchou jater je nutno zvážit klinické pozorování a laboratorní vyšetření prováděné v pravidelných intervalech, protože po užívání dávek 12-16 mg denně může dojít k nahromadění lornoxikamu (zvětšení AUC). Kromě toho porucha jater zřejmě neovlivňuje farmakokinetické parametry lornoxikamu ve srovnání se zdravými subjekty.
- Dlouhodobá léčba (déle než 3 měsíce): Doporučují se pravidelná laboratorní hematologická vyšetření (hemoglobin), vyšetření funkce jater (kreatinin) a jaterních enzymů.
- Pacienti nad 65 let: Doporučuje se monitorování renálních a jaterních funkcí. U starších pacientů po operacích se doporučuje zvýšená opatrnost.

Lornoxikam by se neměl používat souběžně s NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2.

Nežádoucí účinky lze minimalizovat užíváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nezbytnou ke zvládnutí symptomů (viz bod 4.2, níže viz gastrointestinální a kardiovaskulární rizika).

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace: Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou ohrozit život, byly uváděny u všech NSAID kdykoliv v průběhu léčby, s nebo bez varovných symptomů nebo s předchozí anamnézou závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerace nebo perforace roste se zvyšujícími se dávkami NSAID u pacientů s anamnézou vředu, zvláště pokud se komplikuje s hemoragií nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších pacientů. Tito pacienti by měli zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou. U těchto pacientů a rovněž u pacientů potřebujících souběžně užívání kyseliny acetylsalicylové v nízkých dávkách či užívání jiných léčivých látek, které mohou zvýšit gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5), by bylo vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy). Doporučuje se klinické sledování v pravidelných intervalech.

Pacienti, s anamnézou gastrointestinální toxicity, zvláště pokud jde o starší osoby, by měli uvést jakékoliv neobvyklé symptomy v abdominální oblasti (zvláště gastrointestinální krvácení) hlavně v počátečních stadiích léčby.

Zvýšená opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících souběžně léčivé přípravky, které mohou zvýšit riziko ulcerace nebo krvácení, jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulancia jako warfarin, inhibitory selektivního vychytávání serotoninu nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Pokud se u pacientů užívajících lornoxikam objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, měla by se léčba zastavit.

Při podávání NSAID je třeba věnovat pozornost pacientům, kteří prodělali gastrointestinální onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc), protože by mohlo dojít k recidivě těchto onemocnění (viz bod 4.8).

U starších pacientů dochází ke zvýšenému výskytu nežádoucích reakcí na NSAID, jde zejména o gastrointestinální krvácení a perforaci, které mohou být fatální (viz bod 4.3).

Je nutno věnovat pozornost pacientům s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání, protože v souvislosti s užíváním NSAID byla hlášena retence tekutin a vznik edému.

Příslušné sledování a konzultace vyžadují pacienti s anamnézou hypertenze a/nebo mírného až středního městnavého srdečního selhání, protože v souvislosti s užíváním NSAID byla hlášena retence tekutin a vznik edému.

Klinické studie a epidemiologické údaje naznačují, že užívání některých NSAID (zvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s malým zvýšením rizika arteriální trombózy (např. infarkt myokardu nebo mrtvice). K vyloučení takového rizika u lornoxikamu není dostatek údajů.

Pacientům s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, stanovenou ischemickou srdeční chorobou, nemocí periferních artérií a/nebo cerebrovaskulární chorobou by se měl podávat lornoxikam po pečlivém zvážení. Podobně je nutno zvážit zahájení dlouhodobé léčby pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

Souběžné užívání NSAID a heparinu v souvislosti se spinální nebo epidurální anestézií zvyšuje riziko spinálního/epidurálního hematomu (viz bod 4.5).

Velice vzácně byly v souvislosti s užíváním NSAID (viz bod 4.8) uváděny závažné kožní reakce, některé z nich fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Nejvyšší riziko vzniku těchto reakcí je v raném stadiu léčby, kdy se počátek reakce ve většině případů objeví do jednoho měsíce léčby. Užívání lornoxikamu je nutno přerušit, jakmile se poprvé objeví kožní vyrážky, slizniční léze či jakákoliv jiná známka přecitlivělosti.

Lornoxikam snižuje agregaci krevních destiček a prodlužuje dobu krvácení, tudíž je nutná zvýšená opatrnost při jeho podávání pacientům se zvýšenou krvácivostí.

Souběžné podávání NSAID a takrolimu může zvýšit riziko nefrotoxicity z důvodu snížené syntézy prostacyklinu v ledvinách. U pacientů s kombinovanou léčbou je tudíž nutno důsledně sledovat renální funkce.

Protože u většiny NSAID bylo udáváno nahodilé zvýšení hladiny transaminázy v séru, zvýšení bilirubinu v séru či jiných parametrů funkce jater, dále zvýšení kreatininu v séru a dusíku močoviny v krvi a rovněž další laboratorní abnormality, pak pokud by se jakákoliv taková abnormalita ukázala jako závažná nebo perzistentní, mělo by se podávání lornoxikamu přerušit a předepsat příslušná vyšetření.

Použití lornoxikamu, stejně jako jiných léčivých přípravků známých tím, že inhibují syntézu cyklooxygenázy/prostaglandinu, může ovlivnit plodnost a nedoporučuje se ženám, které plánují otěhotnění. U žen, které mají problémy s otěhotněním nebo jsou vyšetřovány ohledně neplodnosti, by se mělo zvážit přerušování podávání lornoxikamu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání lornoxikamu a těchto látek:

- Cimetidin: zvýšené koncentrace lornoxikamu v plazmě. (Nebyla prokázána žádná interakce mezi lornoxikamem a ranitidinem ani mezi lornoxikamem a antacidy).
- Antikoagulační: NSAID mohou zvýšit účinky antikoagulačních jako je warfarin (viz bod 4.4). Je nutno provádět důsledné sledování INR
- Fenpropion: Snížení účinků léčby fenpropionem.
- Heparin: Pokud jsou NSAID podávány současně s heparinem ve spojitosti se spinální či epidurální anestézií, zvyšují riziko spinálního nebo epidurálního hematomu.
- Inhibitory ACE: Může dojít ke snížení antihypertenzního účinku inhibitoru ACE.
- Diuretika: Snížení diuretického a antihypertenzního účinku kličkových diuretik a thiazidových diuretik.
- Beta-adrenergní blokátory: Snížená antihypertenzní účinnost.
- Digoxin: Snížená renální clearance digoxinu.
- Kortikosteroidy: Zvýšené riziko gastrointestinální ulcerace nebo krvácení (viz bod 4.4).
- Chinolonová antibiotika: Zvýšené riziko záchvatů.
- Antiagregancia: Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).
- Jiné NSAID: Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení.
- Metotrexát: Zvýšená koncentrace metotrexátu v séru. Může dojít ke zvýšení toxicity. V případě nezbytnosti souběžného podávání tohoto přípravku je nutno provádět pečlivé sledování.
- Inhibitory selektivního vychytávání serotoninu (SSRI): Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).
- Lithium: NSAID inhibují renální clearance lithia, tudíž může dojít ke zvýšení koncentrace lithia v séru nad limity toxicity. Hladiny lithia v séru tudíž vyžadují sledování, zvláště během zahájení, úpravy a ukončení léčby.
- Cyklosporin: Zvýšená koncentrace cyklosporinu v séru. Působením vlivů renálního prostaglandinu může dojít ke zvýšení nefrotoxicity cyklosporinu. V průběhu kombinované léčby je nutno sledovat funkci ledvin.
- Sulfonil-močovina: Zvýšené riziko hypoglykémie.
- Známé induktory a inhibitory izoenzymů CYP2C9: U lornoxikamu (stejně jako jiná NSAID závislá na cytochromu P450 2C9 (izoenzym CYP2C9)) dochází k interakci se známými induktory a inhibitory izoenzymů CYP2C9 (viz bod 5.2, Biotransformace).
- Takrolimus: Zvýšení rizika nefrotoxicity v důsledku snížené syntézy prostacyklinu v ledvinách. V průběhu kombinované léčby je nutno sledovat funkci ledvin.

Strava může snížit vstřebávání o přibližně 20 % a zvýšit T_{max} .

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Lornoxikam je ve třetím trimestru těhotenství kontraindikován a neměl by být podáván během těhotenství v prvním a druhém trimestru a při porodu, protože klinické údaje o podávání lornoxikamu během těhotenství nejsou k dispozici.

Adekvátní údaje o podávání lornoxikamu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Inhibice syntézy prostaglandinu může mít nežádoucí účinky na průběh těhotenství a/nebo embryonální/fetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií svědčí o zvýšeném riziku potratu a srdeční vady po podávání inhibitoru syntézy prostaglandinu v raném stadiu těhotenství. Riziko se může zřejmě zvyšovat v závislosti na dávce a délce trvání léčby. Podávání inhibitoru syntézy prostaglandinu zvířatům prokázalo preimplantační a postimplantační ztráty a embryo/fetální úmrtnost.

Inhibitory syntézy prostaglandinu by neměly být podávány během prvního a druhého trimestru těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Inhibitory syntézy prostaglandinu podávané během třetího trimestru těhotenství mohou vystavit plod kardiopulmonární toxicitě (předčasné uzavření ductus arteriosus a pulmonární hypertenze) a dysfunkci ledvin, což může vést k selhání ledvin a k poklesu množství plodové vody. Inhibitory syntézy prostaglandinu mohou při ukončení těhotenství vystavit matku i plod prodloužené době krvácení a inhibici děložních stahů, což může zpozdit nebo prodloužit porod. Z těchto důvodů je podávání lornoxikamu během třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

Kojení

Údaje o tom, zda se lornoxikam vylučuje do lidského mateřského mléka, nejsou k dispozici. Lornoxikam se vylučuje do mléka kojících samic potkanů v relativně vysokých koncentracích. Z tohoto důvodu by se lornoxikam neměl podávat kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti, kteří trpí v průběhu léčby lornoxikamem závratěmi a/nebo ospalostí, by neměli řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky NSAID jsou gastrointestinální potíže. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zvláště u starších osob (viz bod 4.4). Po podávání NSAID byla uváděna nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, abdominální bolest, meléna, hemateméza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnova choroba (viz bod 4.4). Méně často se vyskytovala gastritida.

Nežádoucí účinky lze očekávat přibližně u 20 % pacientů, jimž je podáván lornoxikam. Nejčastějšími nežádoucími účinky lornoxikamu jsou nauzea, dyspepsie, trávicí potíže, abdominální bolest, zvracení a průjem. Podle dostupných studií se tyto symptomy objevily celkově u méně než 10 % pacientů.

V souvislosti s léčbou podáváním NSAID byly uváděny edémy, hypertenze a srdeční selhání.

Klinické studie a epidemiologické údaje naznačují, že užívání některých NSAID (zvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s malým zvýšením rizika případů arteriální trombózy (např. infarkt myokardu nebo mrtvice). K vyloučení takového rizika u lornoxikamu není dostatek údajů (viz bod 4.4).

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky, které se běžně objevily u více než 0,05 % ze 6 417 pacientů léčených v rámci klinických studií ve fázích II, III a IV.

Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); Vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Infekční a parazitární onemocnění

Vzácné: Faryngitida.

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: Anémie, trombocytopenie, leukopenie, prodloužená doba krvácení

Velmi vzácné: Ekchymóza.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Hypersenzitivita.

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Anorexie, změny hmotnosti.

Psychiatrické poruchy

Méně časté: Nespavost, deprese.
Vzácné: Zmatení, nervozita, neklid.

Poruchy nervového systému

Časté: Mírná a přechodná bolest hlavy, závrať.
Vzácné: Ospalost, parestézie, nechutenství, třas, migréna.

Oční poruchy

Méně časté: Konjunktivitida
Vzácné: Poruchy vidění.

Ušní poruchy

Méně časté: Závrať, ušní tinnitus.

Srdeční poruchy

Méně časté: Palpitace, tachykardie, edém, srdeční selhání.

Cévní poruchy

Méně časté: Překrvení, edém.
Vzácné: Hypertenze, návaly horka, hemorhagie, hematom.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Rýma.
Vzácné: Dyspnoe, kašel, bronchospasmus.

Gastrointestinální poruchy

Časté: Nauzea, abdominální bolest, dyspepsie, průjem, zvracení.
Méně časté: Zácpa, flatulence, říhání, sucho v ústech, gastritida, gastrický vřed, bolest v horní části krajiny břišní, duodenální vřed, ulcerace v ústech.
Vzácné: Meléna, hemateméza, stomatitida, ezofagitida, gastroezofageální reflux, dysfagie, aftózní stomatitida, glositida, perforovaný peptický vřed.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: Zvýšené hodnoty jaterních testů, SGPT (ALT) nebo SGOT (AST).
Vzácné: Abnormální jaterní funkce.
Velmi vzácné: Hepatocelulární poškození.

Poruchy kůže a podkoží

Méně časté: Vyrážka, pruritus, hyperhidróza, erytémová vyrážka, kopřivka, alopecie.
Vzácné: Dermatitida, purpura.
Velmi vzácné: Tvorba edémů a puchýřů, Steven-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Méně časté: Artralgie.
Vzácné: Bolest v kostech, svalové křeče, myalgie.

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: Nykturie, poruchy močení, zvýšení hladiny dusíku močoviny a kreatininu v krvi.

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Méně časté: Malátnost, otok tváře.
Vzácné: Asténie.

4.9 Předávkování

Dosud nebyl hlášen žádný případ předávkování, kde by bylo možno určit následky předávkování nebo navrhnout speciální léčbu. Lze však očekávat, že po předávkování lornoxikamem se vyskytnou tyto

symptomy: Nauzea, zvracení, cerebrální symptomy (závrat, poruchy vidění). Závažnými symptomy jsou ataxie vedoucí ke kómatu a křečím, poškození jater a ledvin a možná poruchy koagulace.

V případě skutečného předávkování nebo podezření na předávkování je nutno ukončit podávání léčivého přípravku. Vzhledem ke svému krátkému poločasu rozpadu je lornoxikam rychle vyloučen. Lornoxikam nelze dialyzovat. Dosud není známo žádné antidotum. Je nutno zvážit obvyklá naléhavá opatření včetně výplachu žaludku. Podle dosavadních zkušeností pouze podání aktivního uhlí po užití lornoxikamu může vést ke sníženému vstřebávání přípravku. Gastrointestinální poruchy lze například léčit obdobou prostaglandinu nebo ranitidinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Protizánětlivé a antirevmatické přípravky, nesteroidní, oxikamy
ATC kód: M01 AC05

Lornoxikam je nesteroidní protizánětlivá léčivá látka s analgetickými vlastnostmi a patří do třídy oxikamů. Působení lornoxikamu souvisí hlavně s inhibicí syntézy prostaglandinu (inhibice enzymu cyklooxygenázy) vedoucí k desenzibilizaci periferních nociceptorů a následně k inhibici zánětu. Byl rovněž naznačen centrální účinek na nocicepci, která se zdá nezávislá na protizánětlivých účincích.

Lornoxikam nemá žádnou účinnost na známky života (např. tělesná teplota, rychlost dechu, srdečního tepu, krevní tlak, EKG, spirometrie).

Analgetické vlastnosti lornoxikamu byly úspěšně prokázány několika klinickými studiemi v průběhu vývoje léčivé látky.

Z důvodu lokálního gastrointestinálního podráždění a systémového ulcerogenního efektu souvisejícího s inhibicí syntézy prostaglandinu (PG) jsou gastrointestinální následky po léčbě lornoxikamem častými nežádoucími účinky, jaké se pozorují i u jiných NSAID.

V klinické studii u pacientů s bolestí po operativním odstranění třetí stoličky prokázaly potahované tablety lornoxikam Rapid rychlejší účinek ve srovnání s potahovanými tabletami lornoxikamu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vstřebávání

Lornoxikam je vstřebán rychle a téměř úplně gastrointestinálním traktem. Maximální koncentrace v plazmě je dosaženo po přibližně 30 minutách. C_{max} pro potahované tablety Xefo Rapid je vyšší než C_{max} u potahovaných tablet Xefo a ekvivalentní k C_{max} pro parenterální vzorec lornoxikamu. Absolutní biodostupnost potahovaných tablet Xefo Rapid je 90-100 %, což je ekvivalentní k potahovaným tabletám Xefo. Nebyl pozorován žádný tzv. first-pass efekt (účinek prvního průchodu). Průměrný poločas eliminace je 3-4 hodiny.

Ohledně souběžného užívání potahovaných tablet Xefo Rapid s jídlem nejsou k dispozici žádné údaje, ale na základě údajů zjištěných pro potahované tablety Xefo lze očekávat snížení C_{max} , zvýšení T_{max} , a snížení vstřebávání (AUC) lornoxikamu.

Distribuce

Lornoxikam se vyskytuje v plazmě v nezměněné formě a jako hydroxylovaný metabolit. Vazba lornoxikamu na proteiny krevní plazmy dosahuje 99 % a není závislá na koncentraci.

Biotransformace

Lornoxikam se extenzivně metabolizuje v játrech, primárně hydroxylací na neaktivní 5-hydroxylornoxikam. Při biotransformaci lornoxikamu se uplatňuje CYP2C9. V důsledku genetického polymorfismu existují pro tento enzym pomalí a rychlí metabolizátoři, což může vést k značnému zvýšení hladiny lornoxikamu v plazmě u pomalých metabolizátorů. Hydroxylovaný metabolit

nevykazuje žádnou farmakologickou aktivitu. Lornoxikam se metabolizuje beze zbytku, přičemž asi ze 2/3 se vylučuje játry a z 1/3 ledvinami jako neaktivní látka.

Lornoxikam při testování na zvířecích modelech neindukoval enzymy v játrech. Údaje z klinických studií neprokazují žádnou kumulaci lornoxikamu po jeho opakovaném podávání, pokud se dodržuje doporučené dávkování. Tato zjištění byla podpořena údaji ze sledování léčivé látky v rámci výzkumů trvajících jeden rok.

Vylučování

Průměrný poločas vylučování základní složky činí 3 až 4 hodiny. Po perorálním podání je cca 50 % vyloučeno s faeces a 42 % ledvinami, hlavně jako 5-hydroxylornoxikam. Poločas vylučování 5-hydroxylornoxikamu činí asi 9 hodin po parenterální dávce podané jednou nebo dvakrát denně.

U pacientů starších 65 let se clearance snižuje o 30-40 %. Kromě snížené clearance nevykazuje kinetický profil lornoxikamu u starších pacientů žádnou významnou změnu.

Kinetický profil lornoxikamu u pacientů se selháním ledvin či jater nevykazuje žádnou významnou změnu, vyjma akumulace u pacientů s chronickou poruchou jater po 7 dnech léčby denními dávkami 12 a 16 mg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Lornoxikam způsobil renální toxicitu a gastrointestinální ulcerace ve studiích toxicity při podávání jedné či opakované dávky u několika druhů.

Podávání inhibitoru syntézy prostaglandinu zvířatům prokázalo preimplantační a postimplantační ztráty a embryo/fetální úmrtnost. Kromě toho u zvířat, kterým byl v průběhu organogenetického období podáván inhibitor syntézy prostaglandinu, byl uváděn zvýšený výskyt případů různých malformací, včetně kardiovaskulárních.

U potkanů snížil lornoxikam plodnost (účinky na ovulaci a implantaci) a ovlivnil březost a porod. U králíků a potkanů způsobil lornoxikam předčasné uzavření ductus arteriosus v důsledku inhibice cyklooxygenázy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza
Hydrouhličitan sodný
Hydrofosforečnan vápenatý
Částečně substituovaná hyprolóza
Hyprolóza
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Propylenglykol
Hypromelóza

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Al/AL blister.

Velikost balení: 6, 10, 20, 30, 50, 100, 250 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I – doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplní se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[Doplní se národní údaje]

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xefo a související názvy (viz Příloha I) 8 mg, prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem [viz Příloha I – doplní se národní údaje]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 8 mg lornoxicamum. Po rekonstituci dle doporučení obsahuje 4 mg lornoxikamu v 1 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem.

Prášek: Žlutá, pevná látka

Rozpouštědlo: Čirý roztok

Osmolarita rekonstituovaného roztoku je přibližně 328 mosmol/kg a pH je přibližně 8,7

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobé zmírnění mírné až středně silné bolesti.

4.2 Dávkování a způsob podání

Předpis vhodných dávek by měl být u všech pacientů přizpůsoben jejich individuální reakci na léčbu.

Bolest

Doporučená dávka: 8 mg intravenózně nebo intramuskulárně. Denní dávka by neměla překročit 16 mg. Některým pacientům bude nutno podat v prvních 24 hodinách ještě dalších 8 mg.

Cesta podání je intravenózní (i.v.) nebo intramuskulární ve formě injekce (i.m.). Při podávání injekcí i.v. ponechte jehlu v místě vpichu alespoň 15 vteřin a v případě i.m. alespoň 5 vteřin.

Po přípravě roztoku je nutno vyměnit jehlu. U injekce i.m. je nutno mít dostatečně dlouhou jehlu k umožnění vpichu hluboko do svalu.

Další pokyny ohledně zacházení s přípravkem před jeho podáním viz bod 6.1.

Léčivý přípravek je určen pouze pro jedno použití.

Dodatkové informace týkající se zvláštní populace

Děti a mladiství

Podávání lornoxikamu dětem a mladistvým do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Starší pacienti

U starších pacientů ve věku nad 65 let se nevyžaduje žádná úprava dávkování, pokud nejsou ohroženy funkce ledvin nebo jater. Při podávání lornoxikamu je nutná opatrnost, protože tato skupina snáší nežádoucí účinky obtížněji (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin je nutno zvážit snížení dávky (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je nutno zvážit snížení dávky (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky lze minimalizovat užíváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nezbytnou ke zvládnutí symptomů (viz bod 4.4.).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na lornoxikam nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Trombocytopenie
- Hypersenzitivita (symptomy jako astma, rýma, angioedém nebo kopřivka) na jiná NSAID (nesteroidní antiflogistika) včetně kyseliny acetylsalicylové
- Závažná srdeční porucha
- Krvácení do gastrointestinálního traktu, cerebrovaskulární krvácení nebo jiné poruchy krvácivosti
- Krvácení do gastrointestinálního traktu nebo jeho perforace, související s předchozím podáváním NSAID v anamnéze
- Současný nebo v anamnéze uvedený rekurentní peptický vřed/hemorhagie (dva nebo více jednotlivých případů prokázané ulcerace nebo krvácení)
- Závažná porucha funkce jater
- Závažná porucha funkce ledvin (Kreatinin v séru > 700 $\mu\text{mol/l}$)
- Třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V případech níže uvedených poruch lze lornoxikam podávat pouze po pečlivém zvážení rizika a prospěchu:

- Porucha ledvin: Lornoxikam by měl být podáván s opatrností pacientům s mírnou (kreatinin v séru 150-300 $\mu\text{mol/l}$) až středně těžkou (kreatinin v séru 300-700 $\mu\text{mol/l}$) poruchou funkce ledvin z důvodu závislosti na ledvinových prostaglandinech udržujících krevní průtok ledvinami. Pokud se funkce ledvin v průběhu léčby lornoxikamem naruší, je nutno léčbu přerušit.
- Renální funkce je nutno sledovat u pacientů, kteří podstupují závažnou operaci, trpí srdeční poruchou, kteří jsou léčeni diuretiky, kteří podstupují souběžně léčbu léčivými látkami, u nichž existuje podezření, že mohou způsobit poškození ledvin, nebo je tato skutečnost známá.
- Pacienti s poruchami srážlivosti krve: Doporučuje se pečlivé klinické sledování a laboratorní vyšetřování (např. APTT).
- Porucha funkce jater (např. cirhóza jater): U pacientů s poruchou jater je nutno zvážit klinické pozorování a laboratorní vyšetření prováděné v pravidelných intervalech, protože po užívání dávek 12-16 mg denně může dojít k nahromadění lornoxikamu (zvětšení AUC). Kromě toho porucha jater zřejmě neovlivňuje farmakokinetické parametry lornoxikamu ve srovnání se zdravými subjekty.
- Dlouhodobá léčba (déle než 3 měsíce): Doporučují se pravidelná laboratorní hematologická vyšetření (hemoglobin), vyšetření funkce jater (kreatinin) a jaterních enzymů.
- Pacienti nad 65 let: Doporučuje se monitorování renálních a jaterních funkcí. U starších pacientů po operacích se doporučuje zvýšená opatrnost.

Lornoxikam by se neměl používat souběžně s NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2.

Nežádoucí účinky lze minimalizovat užíváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nezbytnou ke zvládnutí symptomů (viz bod 4.2, níže viz gastrointestinální a kardiovaskulární rizika).

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace: Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou ohrozit život, byly uváděny u všech NSAID kdykoliv v průběhu léčby, s nebo bez varovných symptomů nebo s předchozí anamnézou závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerace nebo perforace roste se zvyšujícími se dávkami NSAID u pacientů s anamnézou vředu, zvláště pokud se komplikuje s hemoragií nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších pacientů. Tito pacienti by měli zahájit léčbu nejnížší možnou dávkou. U těchto pacientů a rovněž u pacientů potřebujících souběžné užívání kyseliny acetylsalicylové v nízkých dávkách či užívání jiných léčivých látek, které mohou zvýšit gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5), by bylo vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy). Doporučuje se klinické sledování v pravidelných intervalech.

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, zvláště pokud jde o starší osoby, by měli uvést jakékoliv neobvyklé symptomy v abdominální oblasti (zvláště gastrointestinální krvácení) hlavně v počátečních stádiích léčby.

Zvýšená opatrnost se doporučuje u pacientů užívajících souběžně léčivé přípravky, které mohou zvýšit riziko ulcerace nebo krvácení, jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulancia jako warfarin, inhibitory selektivního vychytávání serotoninu nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Pokud se u pacientů užívajících lornoxikam objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, měla by se léčba zastavit.

Při podávání NSAID je třeba věnovat pozornost pacientům, kteří prodělali gastrointestinální onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc), protože by mohlo dojít k recidivě těchto onemocnění (viz bod 4.8).

U starších pacientů dochází ke zvýšenému výskytu nežádoucích reakcí na NSAID, jde zejména o gastrointestinální krvácení a perforaci, které mohou být fatální (viz bod 4.3).

Je nutno věnovat pozornost pacientům s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání, protože v souvislosti s užíváním NSAID byla hlášena retence tekutin a vznik edému.

Příslušné sledování a konzultace vyžadují pacienti s anamnézou hypertenze a/nebo mírného až středního městnavého srdečního selhání, protože v souvislosti s užíváním NSAID byla hlášena retence tekutin a vznik edému.

Klinické studie a epidemiologické údaje naznačují, že užívání některých NSAID (zvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s malým zvýšením rizika arteriální trombózy (např. infarkt myokardu nebo mrtvice). K vyloučení takového rizika u lornoxikamu není dostatek údajů.

Pacientům s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, stanovenou ischemickou srdeční chorobou, nemocí periferních artérií a/nebo cerebrovaskulární chorobou by se měl podávat lornoxikam po pečlivém zvážení. Podobně je nutno zvážit zahájení dlouhodobé léčby pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

Souběžné užívání NSAID a heparinu v souvislosti se spinální nebo epidurální anestézií zvyšuje riziko spinálního/epidurálního hematomu (viz bod 4.5).

Velice vzácně byly v souvislosti s užíváním NSAID (viz bod 4.8) uváděny závažné kožní reakce, některé z nich fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Nejvyšší riziko vzniku těchto reakcí je v raném stadiu léčby, kdy se počátek reakce ve většině případů objeví do jednoho měsíce léčby. Užívání lornoxikamu je nutno přerušit, jakmile se poprvé objeví kožní vyrážky, slizniční léze či jakákoliv jiná známka přecitlivělosti.

Lornoxikam snižuje agregaci krevních destiček a prodlužuje dobu krvácení, tudíž je nutná zvýšená opatrnost při jeho podávání pacientům se zvýšenou krvácivostí.

Souběžné podávání NSAID a takrolimu může zvýšit riziko nefrotoxicity z důvodu snížené syntézy prostacyklinu v ledvinách. U pacientů s kombinovanou léčbou je tudíž nutno důsledně sledovat renální funkce.

Protože u většiny NSAID bylo udáváno nahodilé zvýšení hladiny transaminázy v séru, zvýšení bilirubinu v séru či jiných parametrů funkce jater, dále zvýšení kreatininu v séru a dusíku močoviny v krvi a rovněž další laboratorní abnormality, pak pokud by se jakákoliv taková abnormalita ukázala jako závažná nebo perzistentní, mělo by se podávání lornoxikamu přerušit a předepsat příslušná vyšetření.

Použití lornoxikamu, stejně jako jiných léčivých přípravků známých tím, že inhibují syntézu cyklooxygenázy/prostaglandinu, může ovlivnit plodnost a nedoporučuje se ženám, které plánují otěhotnění. U žen, které mají problémy s otěhotněním nebo jsou vyšetřovány ohledně neplodnosti, by se mělo zvážit přerušování podávání lornoxikamu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání lornoxikamu a těchto látek:

- Cimetidin: zvýšené koncentrace lornoxikamu v plazmě. (Nebyla prokázána žádná interakce mezi lornoxikamem a ranitidinem ani mezi lornoxikamem a antacidy).
- Antikoagulační: NSAID mohou zvýšit účinky antikoagulačních jako je warfarin (viz bod 4.4). Je nutno provádět důsledné sledování INR
- Fenpropion: Snížení účinků léčby fenpropionem.
- Heparin: Pokud jsou NSAID podávány současně s heparinem ve spojitosti se spinální či epidurální anestézií, zvyšují riziko spinálního nebo epidurálního hematomu.
- Inhibitory ACE: Může dojít ke snížení antihypertenzního účinku inhibitoru ACE.
- Diuretika: Snížení diuretického a antihypertenzního účinku kličkových diuretik a thiazidových diuretik.
- Beta-adrenergní blokátory: Snížená antihypertenzní účinnost.
- Digoxin: Snížená renální clearance digoxinu.
- Kortikosteroidy: Zvýšené riziko gastrointestinální ulcerace nebo krvácení (viz bod 4.4).
- Chinolonová antibiotika: Zvýšené riziko záchvatů.
- Antiagregancia: Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).
- Jiné NSAID: Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení.
- Metotrexát: Zvýšená koncentrace metotrexátu v séru. Může dojít ke zvýšení toxicity. V případě nezbytnosti souběžného podávání tohoto přípravku je nutno provádět pečlivé sledování.
- Inhibitory selektivního vychytávání serotoninu (SSRI): Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).
- Lithium: NSAID inhibují renální clearance lithia, tudíž může dojít ke zvýšení koncentrace lithia v séru nad limity toxicity. Hladiny lithia v séru tudíž vyžadují sledování, zvláště během zahájení, úpravy a ukončení léčby.
- Cyklosporin: Zvýšená koncentrace cyklosporinu v séru. Působením vlivů renálního prostaglandinu může dojít ke zvýšení nefrotoxicity cyklosporinu. V průběhu kombinované léčby je nutno sledovat funkce ledvin.
- Sulfonil-močovina: Zvýšené riziko hypoglykémie.
- Známé induktory a inhibitory izoenzymů CYP2C9: U lornoxikamu (stejně jako jiná NSAID závislá na cytochromu P450 2C9 (izoenzym CYP2C9)) dochází k interakci se známými induktory a inhibitory izoenzymů CYP2C9 (viz bod 5.2, Biotransformace).
- Takrolimus: Zvýšení rizika nefrotoxicity v důsledku snížené syntézy prostacyklinu v ledvinách. V průběhu kombinované léčby je nutno sledovat funkci ledvin.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Lornoxikam je ve třetím trimestru těhotenství kontraindikován a neměl by být podáván během těhotenství v prvním a druhém trimestru a při porodu, protože klinické údaje o podávání lornoxikamu během těhotenství nejsou k dispozici.

Adekvátní údaje o podávání lornoxikamu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Inhibice syntézy prostaglandinu může mít nežádoucí účinky na průběh těhotenství a/nebo embryonální/fetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií svědčí o zvýšeném riziku potratu a srdeční vady po podávání inhibitoru syntézy prostaglandinu v raném stadiu těhotenství. Riziko se může zřejmě zvyšovat v závislosti na dávce a délce trvání léčby. Podávání inhibitoru syntézy prostaglandinu zvířatům prokázalo preimplantační a postimplantační ztráty a embryo/fetální úmrtnost. Inhibitory syntézy prostaglandinu by neměly být podávány během prvního a druhého trimestru těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Inhibitory syntézy prostaglandinu podávané během třetího trimestru těhotenství mohou vystavit plod kardiopulmonární toxicitě (předčasné uzavření ductus arteriosus a pulmonární hypertenze) a dysfunkci ledvin, což může vést k selhání ledvin a k poklesu množství plodové vody. Inhibitory syntézy prostaglandinu mohou při ukončení těhotenství vystavit matku i plod prodloužené době krvácení a inhibici děložních stahů, což může zpozdit nebo prodloužit porod. Z těchto důvodů je podávání lornoxikamu během třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz bod 4.3).

Kojení

Údaje o tom, zda se lornoxikam vylučuje do lidského mateřského mléka, nejsou k dispozici. Lornoxikam se vylučuje do mléka kojících samic potkanů v relativně vysokých koncentracích. Z tohoto důvodu by se lornoxikam neměl podávat kojícím ženám.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti, kteří trpí v průběhu léčby lornoxikamem závratěmi a/nebo ospalostí, by neměli řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky NSAID jsou gastrointestinální potíže. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zvláště u starších osob (viz bod 4.4). Po podávání NSAID byla uváděna nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, abdominální bolest, meléna, hemateméza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnova choroba (viz bod 4.4). Méně často se vyskytovala gastritida.

Nežádoucí účinky lze očekávat přibližně u 20 % pacientů, jimž je podáván lornoxikam. Nejčastějšími nežádoucími účinky lornoxikamu jsou nauzea, dyspepsie, trávicí potíže, abdominální bolest, zvracení a průjem. Podle dostupných studií se tyto symptomy objevily celkově u méně než 10 % pacientů.

V souvislosti s léčbou podáváním NSAID byly uváděny edémy, hypertenze a srdeční selhání.

Klinické studie a epidemiologické údaje naznačují, že užívání některých NSAID (zvláště ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno s malým zvýšením rizika případů arteriální trombózy (např. infarkt myokardu nebo mrtvice). K vyloučení takového rizika u lornoxikamu není dostatek údajů.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky, které se běžně objevily u více než 0,05 % ze 6 417 pacientů léčených v rámci klinických studií ve fázích II, III a IV.

Velmi časté ($\geq 1/10$); Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); Vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Infekční a parazitární onemocnění

Vzácné: Faryngitida.

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: Anémie, trombocytopenie, leukopenie, prodloužená doba krvácení

Velmi vzácné: Ekchymóza.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Hypersenzitivita.

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Anorexie, změny hmotnosti.

Psychiatrické poruchy

Méně časté: Nespavost, deprese.

Vzácné: Zmatení, nervozita, neklid.

Poruchy nervového systému

Časté: Mírná a přechodná bolest hlavy, závrať.

Vzácné: Ospalost, parestézie, nechutenství, třas, migréna.

Oční poruchy

Méně časté: Konjunktivitida

Vzácné: Poruchy vidění.

Ušní poruchy

Méně časté: Závrať, ušní tinnitus.

Srdeční poruchy

Méně časté: Palpitace, tachykardie, edém, srdeční selhání.

Cévní poruchy

Méně časté: Překrvení, edém.

Vzácné: Hypertenze, návaly horka, hemorhagie, hematom.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Rýma.

Vzácné: Dyspnoe, kašel, bronchospasmus.

Gastrointestinální poruchy

Časté: Nauzea, abdominální bolest, dyspepsie, průjem, zvracení.

Méně časté: Zácpa, flatulence, říhání, sucho v ústech, gastritida, gastrický vřed, bolest v horní části krajiny břišní, duodenální vřed, ulcerace v ústech.

Vzácné: Meléna, hemateméza, stomatitida, ezofagitida, gastroezofageální reflux, dysfagie, aftózní stomatitida, glositida, perforovaný peptický vřed.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: Zvýšené hodnoty jaterních testů, SGPT (ALT) nebo SGOT (AST).

Vzácné: Abnormální jaterní funkce.

Velmi vzácné: Hepatocelulární poškození.

Poruchy kůže a podkoží

Méně časté: Vyrážka, pruritus, hyperhidróza, erytémová vyrážka, kopřivka, alopecie.

Vzácné: Dermatitida, purpura.

Velmi vzácné: Tvorba edémů a puchýřů, Steven-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Méně časté: Artralgie.

Vzácné: Bolest v kostech, svalové křeče, myalgie.

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: Nykturie, poruchy močení, zvýšení hladiny dusíku močoviny a kreatininu v krvi.

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Méně časté: Malátnost, otok tváře.

Vzácné: Asténie.

4.9 Předávkování

Dosud nebyl hlášen žádný případ předávkování, kde by bylo možno určit následky předávkování nebo navrhnout speciální léčbu. Lze však očekávat, že po předávkování lornoxikamem se vyskytnou tyto symptomy: Nausea, zvracení, cerebrální symptomy (závrať, poruchy vidění). Závažnými symptomy jsou ataxie vedoucí ke kómatu a křečím, poškození jater a ledvin a možná poruchy koagulace.

V případě skutečného předávkování nebo podezření na předávkování je nutno ukončit podávání léčivého přípravku. Vzhledem ke svému krátkému poločasu rozpadu je lornoxikam rychle vyloučen. Lornoxikam nelze dialyzovat. Dosud není známo žádné antidotum. Gastrointestinální poruchy lze například léčit obdobou prostaglandinu nebo ranitidinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Protizánětlivé a antirevmatické přípravky, nesteroidní, oxikamy
ATC kód: M01 AC05

Lornoxikam je nesteroidní protizánětlivá léčivá látka s analgetickými vlastnostmi a patří do třídy oxikamů. Působení lornoxikamu souvisí hlavně s inhibicí syntézy prostaglandinu (inhibice enzymu cyklooxygenázy) vedoucí k desenzibilizaci periferních nociceptorů a následně k inhibici zánětu. Byl rovněž naznačen centrální účinek na nocicepci, která se zdá nezávislá na protizánětlivých účincích.

Lornoxikam nemá žádnou účinnost na známky života (např. tělesná teplota, rychlost dechu, srdečního tepu, krevní tlak, EKG, spirometrie).

Analgetické vlastnosti lornoxikamu byly úspěšně prokázány několika klinickými studiemi v průběhu vývoje léčivé látky.

Z důvodu lokálního gastrointestinálního podráždění a systémového ulcerogenního efektu souvisejícího s inhibicí syntézy prostaglandinu (PG) jsou gastrointestinální následky po léčbě lornoxikamem častými nežádoucími účinky, jaké se pozorují i u jiných NSAID.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vstřebávání

Lornoxikam 8 mg v prášku pro injekci je určen k intravenóznímu (i.v.) a intramuskulárnímu (i.m.) podání. Po injekci i.m. jsou dosaženy maximální koncentrace v plazmě po přibližně 0,4 hodinách. Absolutní biodostupnost (vypočtená na AUC) po podání i.m. je 97 %

Distribuce

Lornoxikam se vyskytuje v plazmě v nezměněné formě a jako hydroxylovaný metabolit. Vazba lornoxikamu na proteiny krevní plazmy dosahuje 99 % a není závislá na koncentraci.

Biotransformace

Lornoxikam se extenzivně metabolizuje v játrech, primárně hydroxylací na neaktivní 5-hydroxylornoxikam. Při biotransformaci lornoxikamu se uplatňuje CYP2C9. V důsledku genetického polymorfismu existují pro tento enzym pomalí a rychlí metabolizátoři, což může vést k značnému zvýšení hladiny lornoxikamu v plazmě u pomalých metabolizátorů. Hydroxylovaný metabolit nevykazuje žádnou farmakologickou aktivitu. Lornoxikam se metabolizuje beze zbytku, přičemž asi ze 2/3 se vylučuje játry a z 1/3 ledvinami jako neaktivní látka.

Lornoxikam při testování na zvířecích modelech neindukoval enzymy v játrech. Údaje z klinických studií neprokazují žádnou kumulaci lornoxikamu po jeho opakovaném podávání, pokud se dodržuje

doporučené dávkování. Tato zjištění byla podpořena údaji ze sledování léčivé látky v rámci výzkumů trvajících jeden rok.

Vylučování

Průměrný poločas vylučování základní složky činí 3 až 4 hodiny. Po perorálním podání je cca 50 % vyloučeno s faeces a 42 % ledvinami, hlavně jako 5-hydroxylornoxikam. Poločas vylučování 5-hydroxylornoxikamu činí asi 9 hodin po parenterální dávce podané jednou nebo dvakrát denně.

U pacientů starších 65 let se clearance snižuje o 30-40 %. Kromě snížené clearance nevykazuje kinetický profil lornoxikamu u starších pacientů žádnou významnou změnu.

Kinetický profil lornoxikamu u pacientů se selháním ledvin či jater nevykazuje žádnou významnou změnu, vyjma akumulace u pacientů s chronickou poruchou jater po 7 dnech léčby denními dávkami 12 a 16 mg.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Lornoxikam způsobil renální toxicitu a gastrointestinální ulcerace ve studiích toxicity při podávání jedné či opakované dávky u několika druhů.

Podávání inhibitoru syntézy prostaglandinu zvířatům prokázalo preimplantační a postimplantační ztráty a embryo/fetální úmrtnost. Kromě toho u zvířat, kterým byl v průběhu organogenetického období podáván inhibitor syntézy prostaglandinu, byl uváděn zvýšený výskyt případů různých malformací, včetně kardiovaskulárních.

U potkanů snížil lornoxikam plodnost (účinky na ovulaci a implantaci) a ovlivnil březost a porod. U králíků a potkanů způsobil lornoxikam předčasné uzavření ductus arteriosus v důsledku inhibice cyklooxygenázy.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Manitol

Trometamol

Dinatrium-edetát

Rozpouštědlo:

Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nelze míchat s jinými léčivými přípravky vyjma těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Rekonstituovaný roztok: Chemická a fyzická stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/ředění (atd.) neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C. Injekční lahvičku uchovávejte ve vnější krabici.
Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1 sada obsahuje:

Prášek pro přípravu injekce, 8 mg: Injekční lahvička (4R/8R) z hnědého skla (třída I) s pryžovou zátkou, uzavřenou hliníkovým uzávěrem.

Voda na injekci, 2 ml: Ampulka z čirého skla

Velikosti balení: 1, 5, 6, 10 sad.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok se připravuje zředěním obsahu jedné injekční lahvičky vodou na injekci z přiložené ampulky, a to bezprostředně před použitím. Přípravek po rekonstituci by měl mít vzhled žluté, čiré tekutiny.

Pokud jsou na léčivém přípravku patrné známky narušení, je nutno přípravek zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

Lornoxikam je kompatibilní s 0,9 % NaCl, 5 % dextrózou (glukózou) a Ringerovým roztokem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I – doplň se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplň se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplň se národní údaje]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[Doplň se národní údaje]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xefo a související názvy (viz Příloha I) 4 mg, potahované tablety
[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

Lornoxicamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 4 mg lornoxikamu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktózy

Další pomocné látky viz příbalová informace

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

10 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ
--

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ.
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplní se národní údaje]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU
VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO LAHVIČKU A ŠTÍTEK OBALU NA TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xefo a související názvy (viz Příloha I) 4 mg potahované tablety
[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

Lornoxicamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 4 mg lornoxikamu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktózy
Další pomocné látky viz příbalová informace

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

250 potahovaných tablet
500 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplní se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xefo a související názvy (viz Příloha I) 4 mg potahované tablety
[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

Lornoxicamum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

{Název}

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xefo a související názvy (viz Příloha I), 8 mg, potahované tablety
[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

Lornoxicamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 8 mg lornoxikamu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktózy
Další pomocné látky viz příbalová informace

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

10 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ.
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplní se národní údaje]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A NA VNITŘNÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA PRO OBAL NA TABLETY A ŠTÍTEK OBALU NA TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xefo a související názvy (viz Příloha I) 8 mg potahované tablety
[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

Lornoxicamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 8 mg lornoxikamu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktózy
Další pomocné látky viz příbalová informace

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

250 potahovaných tablet
500 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ.
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplní se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xefo a související názvy (viz Příloha I) 8 mg, potahované tablety
[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

Lornoxicamum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

{Název}

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xefo Rapid a související názvy (viz Příloha I) 8 mg, potahované tablety
[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

Lornoxicamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 8 mg lornoxikamu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky viz příbalová informace

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

6 potahovaných tablet
10 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
250 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ.
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

[Doplní se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xefo Rapid a související názvy (viz Příloha I) 8 mg, potahované tablety
[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

Lornoxicamum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]

{Název}

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xefo a související názvy (viz Příloha I), 8 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem
[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

Lornoxicamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 8 mg lornoxikamu.

Rekonstituovaný roztok: Jeden ml obsahuje 4 mg lornoxikamu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Prášek:

Manitol, Trometamol, Dinatrium-edetát

Rozpouštědlo:

Voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 sada obsahuje:

Jedna injekční lahvička prášku pro přípravu injekčního roztoku

Jedna ampulka rozpouštědla pro přípravu injekčního roztoku

Velikosti balení: 1, 5, 6, 10 sada (sad).

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární nebo intravenózní podání

Před podáním i.v. nebo i.m. rozpust'te lornoxikam 8 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku
přiloženým rozpouštědlem 2 ml pro přípravu injekčního roztoku. Rekonstituovaný přípravek je žlutá,
čirá tekutina.

Před použitím si přečt'ete příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C. Injekční lahvičku uchovávejte ve vnější krabičce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ.**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[Doplní se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU SKLENĚNÁ INJEKČNÍ LAHVIČKA PRO PRÁŠEK LORNOXIKAM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Xefo a související názvy (viz Příloha I), 8 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem
[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

Lornoxicamum

i.v.

i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Prášek je před použitím nutno rozředit připojeným rozpouštědlem.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

8 mg

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**AMPULKA S ROZPOUŠTĚDLEM****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro přípravu injekčního roztoku
Voda na injekci

i.v.

i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml

6. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Xefo a související názvy (viz Příloha I) 4 mg potahované tablety
[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

Lornoxicamum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Xefo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xefo užívat
3. Jak se Xefo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Xefo uchovávat
6. Další informace

1. CO JE XEFO A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Xefo je nesteroidní protizánětlivá léčivá látka a antirevmatikum (NSAID) ze skupiny oxikamů. Je určen ke krátkodobému zmírnění akutní mírné až středně silné bolesti a k odstranění příznaku bolesti a zánětu u revmatoidní artritidy a osteoartrózy.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE XEFO UŽÍVAT

Neužívejte Xefo

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na lornoxicam nebo na kteroukoli další složku přípravku Xefo 4 mg, potahované tablety
- jestliže trpíte nedostatkem krevních destiček
- jestliže jste přecitlivělý/á na jiná NSAID včetně kyseliny acetylsalicylové
- jestliže trpíte závažnou srdeční poruchou
- jestliže trpíte gastrointestinálním krvácením (krvácením do zažívacího ústrojí), cerebrovaskulárním krvácením (krvácením z mozkových cév) nebo jinými poruchami krvácení
- jestliže jste prodělal/a gastrointestinální krvácení nebo perforaci (proděravění), související s předchozím podáváním NSAID
- jestliže trpíte opakovaným peptickým vředem (defekt ve sliznici žaludku nebo dvanáctníku), nebo jste jej prodělal/a v minulosti
- jestliže trpíte závažnou poruchou jater
- jestliže trpíte závažnou poruchou ledvin
- jestliže jste v poslední třetině těhotenství.

Zvláštní opatření při použití Xefo je zapotřebí

- jestliže máte narušenou funkci ledvin
- jestliže jste měl/a vysoký krevní tlak a/nebo srdeční selhání jako zadržování tekutin a otoky
- jestliže trpíte ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou (zánět tlustého střeva provázený tvorbou vředů nebo zánětlivé onemocnění střeva postihující jeho různé úseky)
- pokud jste dříve trpěl/a sklonem ke krvácení

Jestliže trpíte poruchou krevní srážlivosti, narušenou funkcí jater jako je cirhóza jater, pokud jste starší nebo budete užívat Xefo déle než 3 měsíce, může lékař sledovat váš stav prostřednictvím průběžných laboratorních vyšetření.

Pokud se máte léčit heparinem nebo takrolimem souběžně s podáváním přípravku Xefo, informujte prosím svého lékaře o všech léčivých přípravcích, které v současné době užíváte.

Přípravek Xefo by se neměl užívat souběžně s jinými NSAID, jako je například kyselina acetylsalicylová, ibuprofen a inhibitory COX-2. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud se u vás objeví jakékoliv neobvyklé obtíže v oblasti břicha, jako například krvácení do dutiny břišní, kožní reakce jako vyrážka, poškození sliznice nebo jiné známky přecitlivělosti, měli byste přerušit užívání přípravku Xefo a neprodleně kontaktovat svého lékaře.

Léčivé přípravky jako je Xefo mohou být spojovány s malým zvýšením rizika srdeční příhody („infarkt myokardu“) nebo s rizikem mrtvice. Jakékoliv riziko je pravděpodobnější u vysokých dávek a při delším trvání léčby. Nepřekračujte doporučenou dávku ani dobu trvání léčby.

Pokud máte problémy se srdcem, prodělali jste mrtvici, nebo se domníváte, že u vás takové riziko hrozí (např. pokud máte vysoký krevní tlak, cukrovku nebo vysokou hladinu cholesterolu, nebo kouříte), měli byste se o své léčbě poradit se svým lékařem nebo lékárníkem

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Xefo se může vzájemně ovlivňovat s jinými léčivými přípravky.

Zvláštní opatnosti je zapotřebí, pokud užíváte kterékoli z těchto látek:

- cimetidin
- antikoagulancia (přípravky působící proti krevnímu srážení) jako heparin, fenprokumon
- kortikosteroidy
- metotrexát
- lithium
- imunosupresivní látky (látky potlačující činnost imunitního systému) jako cyklosporin, tacrolimus
- přípravky používané k léčbě onemocnění srdce, jako například digoxin, ACE inhibitory, beta-adrenergní blokátory
- diuretika (močopudné přípravky)
- chinolonová antibiotika
- prostředky snižující funkci krevních destiček
- NSAID, jako například ibuprofen, kyselina acetylsalicylová
- SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)
- sulfonfyl-močovina
- induktory a inhibitory izoenzymů CYP2C9

Užívání Xefo s jídlem a pitím

Potahované tablety Xefo jsou určeny k perorálnímu podání (k vnitřnímu užití), měly by se užít před jídlem a zapít dostatečným množstvím tekutiny.

Současné požití jídla může snížit vstřebávání léčivého přípravku.

Těhotenství a kojení

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Přípravek Xefo by se neměl užívat během prvních šesti měsíců těhotenství a v době kojení. Nesmíte užívat Xefo během posledních tří měsíců těhotenství.

Použití přípravku Xefo může ovlivnit plodnost a nedoporučuje se ženám, které plánují otěhotnění. U žen, které mají problémy s otěhotněním nebo jsou vyšetřovány ohledně neplodnosti, by se mělo zvážit přerušení podávání přípravku Xefo.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Xefo nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách Xefo

4 mg tablety Xefo obsahují monohydrát laktózy.

Pokud vám váš lékař sdělil, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, obraťte se na něj předtím, než začnete užívat tento léčivý přípravek.

3. JAK SE XEFO UŽÍVÁ

Vždy užívejte Xefo přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí: Obvyklá dávka je 8-16 mg rozdělených do 2 nebo 3 dávek. Maximální doporučená denní dávka je 16 mg.

Tablety Xefo je nutno polknout a zapít dostatečným množstvím tekutiny. Tablety by se měly užívat před jídlem.

Podávání přípravku Xefo dětem a mladistvým do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům nedoporučuje.

Jestliže jste užil(a) více Xefo než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xefo než bylo předepsáno, obraťte se prosím na svého lékaře nebo lékárníka.

V případě předávkování lze očekávat tyto příznaky: Pocit na zvracení, zvracení, mozkové příznaky (závrať, poruchy vidění).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Xefo

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Máte-li jakékoliv další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Xefo nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Léčivé přípravky jako je Xefo mohou být spojovány s malým zvýšením rizika srdeční příhody („infarkt myokardu“) nebo s rizikem mrtvice.

Nejčastější nežádoucí účinky přípravku Xefo zahrnují pocit na zvracení, trávicí obtíže, bolest břicha, zvracení a průjem.

Časté (méně než 1 z 10, ale více než 1 ze 100 léčených pacientů)

Slabá a přechodná bolest hlavy, závrať, nevolnost, bolest břicha, poruchy trávení, průjem, zvracení.

Méně časté (méně než 1 z 100, ale více než 1 z 1 000 léčených pacientů)

Nechutenství, nespavost, deprese, zánět spojivek, závrať, ušní šelesty, bušení srdce, zrychlená srdeční činnost, překrvení, zácpa, plynatost, říhání, sucho v ústech, zánět žaludku, žaludeční vřed, bolest v horní části krajiny břišní, vřed ve dvanáctníku, vředy v ústech, zvýšené hodnoty jaterních testů, SGPT (ALT) nebo SGOT (AST), vyrážka, svědění, zvýšené pocení, červená vyrážka, kopřivka, vypadávání vlasů, bolest kloubů, revmatoidní artritida, osteoartróza, malátnost, otok tváře, změny tělesné hmotnosti, otoky, rýma.

Vzácné (méně než 1 z 1 000, ale více než 1 z 10 000 léčených pacientů)

Zánět nosohltanu, chudokrevnost, nedostatek krevních destiček, nedostatek bílých krvinekneukop, přecitlivělost, zmatení, nervozita, neklid, ospalost, mravenčení, nechutenství, třes, migréna, poruchy vidění, vysoký krevní tlak, návaly horka, krvácení, podlitiny (modřiny), dušnost, kašel, přítomnost natrávené krve ve stolici, přítomnost čerstvé krve ve stolici, zánět dutiny ústní, zánět jícnu, návrat žaludečních šťáv do jícnu, poruchy polykání, aftózní stomatitida (afty), zánět jazyku, abnormální jaterní funkce, zánět kůže, bolest kloubů, svalové křeče, bolest svalů, noční pomočování, poruchy močení, slabost, prodloužená doba krvácení, krvavá vyrážka, zúžení průdušek, zvýšení hladiny dusíku močoviny a kreatininu v krvi, protržený peptický vřed

Velmi vzácné (méně než 1 z 10 000 léčených pacientů)

Poškození funkce jaterních buněk, menší krvácení do kůže, tvorba otoků a puchýřů, Steven-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (závažná kožní onemocnění s tvorbou puchýřů a olupováním kůže).

Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK XEFO UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Blistr: Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Lahvička: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Xefo nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod ani domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Xefo obsahuje

- Léčivou látkou je lornoxicamum.
- Jedna potahovaná tableta obsahuje 4 mg lornoxikamu
- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety: monohydrát laktózy, mikrokrystalická celulóza, povidon 40, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát
Potahová vrstva: makrogol, oxid titaničitý (E171), mastek, hypromelóza

Jak Xefo vypadá a co obsahuje toto balení

Potahovaná tableta přípravku Xefo 4 mg je bílá až nažloutlá podlouhlá potahovaná tableta s nápisem "L04".

Xefo se dodává v baleních po 10, 20, 30, 50, 100, 250 a 500 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

[Doplní se národní údaje]

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Xefo a související názvy (viz Příloha I) 8 mg potahované tablety
[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

Lornoxicamum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Xefo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xefo užívat
3. Jak se Xefo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Xefo uchovávat
6. Další informace

1. CO JE XEFO A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Xefo je nesteroidní protizánětlivá léčivá látka a antirevmatikum (NSAID) ze skupiny oxikamů. Je určen ke krátkodobé léčbě akutní mírné až středně silné bolesti a k odstranění příznaku bolesti a zánětu u revmatoidní artritidy a osteoartrózy.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE XEFO UŽÍVAT

Neužívejte Xefo

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na lornoxicam nebo na kteroukoli další složku přípravku Xefo 4 mg, potahované tablety
- jestliže trpíte nedostatkem krevních destiček
- jestliže jste přecitlivělý/á na jiná NSAID včetně kyseliny acetylsalicylové
- jestliže trpíte závažnou srdeční poruchou
- jestliže trpíte gastrointestinálním krvácením (krvácením do zažívacího ústrojí), cerebrovaskulárním krvácením (krvácením z mozkových cév) nebo jinými poruchami krvácení
- jestliže jste prodělal/a gastrointestinální krvácení nebo perforaci (proděravění), související s předchozím podáváním NSAID
- jestliže trpíte opakovaným peptickým vředem (defekt ve sliznici žaludku nebo dvanáctníku), nebo jste jej prodělal/a v minulosti
- jestliže trpíte závažnou poruchou jater
- jestliže trpíte závažnou poruchou ledvin
- jestliže jste v poslední třetině těhotenství.

Zvláštní opatření při použití Xefo je zapotřebí

- jestliže máte narušenou funkci ledvin
- jestliže jste měl/a vysoký krevní tlak a/nebo srdeční selhání jako zadržování tekutin a otoky
- jestliže trpíte ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou (zánět tlustého střeva provázený tvorbou vředů nebo zánětlivé onemocnění střeva postihující jeho různé úseky)
- pokud jste dříve trpěl/a sklonem ke krvácení

Jestliže trpíte poruchou krevní srážlivosti, narušenou funkcí jater, pokud jste starší nebo budete užívat Xefo déle než 3 měsíce, může lékař sledovat váš stav prostřednictvím průběžných laboratorních vyšetření.

Pokud se máte léčit heparinem nebo takrolimem souběžně s podáváním přípravku Xefo, informujte prosím svého lékaře o všech léčivých přípravcích, které v současné době užíváte.

Přípravek Xefo by se neměl užívat souběžně s jinými NSAID, jako je například kyselina acetylsalicylová, ibuprofen a inhibitory COX-2. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud se u vás objeví jakékoliv neobvyklé obtíže v oblasti břicha, jako například krvácení do dutiny břišní, kožní reakce jako vyrážka, poškození sliznice nebo jiné známky precitlivělosti, měli byste přerušit užívání přípravku Xefo a neprodleně kontaktovat svého lékaře.

Léčivé přípravky jako je Xefo mohou být spojovány s malým zvýšením rizika srdeční příhody („infarkt myokardu“) nebo s rizikem mrtvice. Jakékoliv riziko je pravděpodobnější u vysokých dávek a při delším trvání léčby. Nepřekračujte doporučenou dávku ani dobu trvání léčby.

Pokud máte problémy se srdcem, prodělali jste mrtvici, nebo se domníváte, že u vás takové riziko hrozí (např. pokud máte vysoký krevní tlak, cukrovku nebo vysokou hladinu cholesterolu, nebo kouříte), měli byste se o své léčbě poradit se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Xefo se může vzájemně ovlivňovat s jinými léčivými přípravky.

Zvláštní opatnosti je zapotřebí, pokud užíváte kterékoli z těchto látek:

- cimetidin
- antikoagula (přípravky působící proti krevnímu srážení) jako heparin, fenpropion
- kortikosteroidy
- metotrexát
- lithium
- imunosupresivní látky (látky potlačující činnost imunitního systému) jako cyklosporin, tacrolimus
- přípravky používané k léčbě onemocnění srdce, jako například digoxin, ACE inhibitory, beta-adrenergní blokátory
- diuretika (močopudné přípravky)
- chinolonová antibiotika
- prostředky snižující funkci krevních destiček
- NSAID, jako například ibuprofen, kyselina acetylsalicylová
- SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)
- sulfonyl-močovina
- induktory a inhibitory izoenzymů CYP2C9

Užívání Xefo s jídlem a pitím

Potahované tablety Xefo jsou určeny k perorálnímu podání (k vnitřnímu užití), měly by se užít před jídlem a zapít dostatečným množstvím tekutiny.

Současné požití jídla může snížit vstřebávání léčivého přípravku.

Těhotenství a kojení

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Přípravek Xefo by se neměl užívat během prvních šesti měsíců těhotenství a v době kojení. Nesmíte užívat Xefo během posledních tří měsíců těhotenství.

Použití přípravku Xefo může ovlivnit plodnost a nedoporučuje se ženám, které plánují otěhotnění. U žen, které mají problémy s otěhotněním nebo jsou vyšetřovány ohledně neplodnosti, by se mělo zvážit přerušování podávání přípravku Xefo.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Xefo nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých složkách Xefo

8 mg tablety Xefo obsahují monohydrát laktózy.

Pokud vám váš lékař sdělil, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, obraťte se na něj předtím, než začnete užívat tento léčivý přípravek.

3. JAK SE XEFO POUŽÍVÁ

Vždy užívejte Xefo přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí: Obvyklá dávka je 8-16 mg rozdělených do 2 nebo 3 dávek. Maximální doporučené denní dávky jsou 16 mg.

Tablety Xefo je nutno polknout a zapít dostatečným množstvím tekutiny. Tablety by se měly užívat před jídlem.

Podávání přípravku Xefo dětem a mladistvým do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům nedoporučuje.

Jestliže jste užil(a) více Xefo než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xefo než bylo předepsáno, obraťte se prosím na svého lékaře nebo lékárníka.

V případě předávkování lze očekávat tyto příznaky: Pocit na zvracení, zvracení, mozkové příznaky (závrať, poruchy vidění).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Xefo

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Xefo nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Léčivé přípravky jako je Xefo mohou být spojovány s malým zvýšením rizika srdeční příhody („infarkt myokardu“) nebo s rizikem mrtvice.

Nejčastější nežádoucí účinky přípravku Xefo zahrnují pocit na zvracení, trávicí obtíže, bolest břicha, zvracení a průjem.

Časté (méně než 1 z 10, ale více než 1 ze 100 léčených pacientů)

Slabá a přechodná bolest hlavy, závrať, nevolnost, bolest břicha, poruchy trávení, průjem, zvracení.

Méně časté (méně než 1 z 100, ale více než 1 z 1 000 léčených pacientů)

Nechutenství, nespavost, deprese, zánět spojivek, závrať, ušní šelesty, bušení srdce, zrychlená srdeční činnost, překrvení, zácpa, plynatost, říhání, sucho v ústech, zánět žaludku, žaludeční vřed, bolest v horní části krajiny břišní, vřed ve dvanáctníku, vředy v ústech, zvýšené hodnoty jaterních testů, SGPT (ALT) nebo SGOT (AST), vyrážka, svědění, zvýšené pocení, červená vyrážka, kopřivka, vypadávání vlasů, bolest kloubů, revmatoidní artritida, osteoartróza, malátnost, otok tváře, změny tělesné hmotnosti, otoky, rýma.

Vzácné (méně než 1 z 1 000, ale více než 1 z 10 000 léčených pacientů)

Zánět nosohltanu, chudokrevnost, nedostatek krevních destiček, nedostatek bílých krvinekneukop, precitlivělost, zmatení, nervozita, neklid, ospalost, mravenčení, nechutenství, třes, migréna, poruchy vidění, vysoký krevní tlak, návaly horka, krvácení, podlitiny (modřiny), dušnost, kašel, přítomnost natrávené krve ve stolici, přítomnost čerstvé krve ve stolici, zánět dutiny ústní, zánět jícnu, návrat žaludečních šťáv do jícnu, poruchy polykání, aftózní stomatitida (afly), zánět jazyku, abnormální jaterní funkce, zánět kůže, bolest kloubů, svalové křeče, bolest svalů, noční pomočování, poruchy močení, slabost, prodloužená doba

krvácení, krvavá vyrážka, zúžení průdušek, zvýšení hladiny dusíku močoviny a kreatininu v krvi, protržený peptický vřed

Velmi vzácné (méně než 1 z 10 000 léčených pacientů)

Poškození funkce jaterních buněk, menší krvácení do kůže, tvorba otoků a puchýřů, Steven-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (závažná kožní onemocnění s tvorbou puchýřů a olupováním kůže).

Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK XEFO UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Xefo nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod ani domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Xefo obsahuje

- Léčivou látkou je lornoxicamum.
- Jedna potahovaná tableta obsahuje 8 mg lornoxikamu
- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety: monohydrát laktózy, mikrokrystalická celulóza, povidon 40, sodná sůl kroskarmelózy, magnesium-stearát
Potahová vrstva: makrogol, oxid titaničitý (E171), mastek, hypromelóza

Jak Xefo vypadá a co obsahuje toto balení

Potahovaná tableta přípravku Xefo 8 mg je bílá až nažloutlá podlouhlá potahovaná tableta s nápisem "L08".

Xefo se dodává v baleních po 10, 20, 30, 50, 100, 250 a 500 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

(Viz Příloha I – Doplní se národní údaje)

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

[Doplní se národní údaje]

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Xefo Rapid a související názvy (viz Příloha I) 8 mg potahované tablety
[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

Lornoxicamum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Xefo Rapid a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xefo Rapid užívat
3. Jak se Xefo Rapid užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Xefo Rapid uchovávat
6. Další informace

1. CO JE XEFO RAPID A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Xefo Rapid je nesteroidní protizánětlivá léčivá látka a antirevmatikum (NSAID) ze skupiny oxikamů. Je určen pro krátkodobou léčbu akutní mírné až středně silné bolesti.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE XEFO RAPID UŽÍVAT

Neužívejte Xefo

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na lornoxikam nebo na kteroukoli další složku přípravku Xefo 4 mg, potahované tablety
- jestliže trpíte nedostatkem krevních destiček
- jestliže jste přecitlivělý/á na jiná NSAID včetně kyseliny acetylsalicylové
- jestliže trpíte závažnou srdeční poruchou
- jestliže trpíte gastrointestinálním krvácením (krvácením do zažívacího ústrojí), cerebrovaskulárním krvácením (krvácením z mozkových cév) nebo jinými poruchami krvácení
- jestliže jste prodělal/a gastrointestinální krvácení nebo perforaci (proděravění), související s předchozím podáváním NSAID
- jestliže trpíte opakovaným peptickým vředem (defekt ve sliznici žaludku nebo dvanáctníku), nebo jste jej prodělal/a v minulosti
- jestliže trpíte závažnou poruchou jater
- jestliže trpíte závažnou poruchou ledvin
- jestliže jste v poslední třetině těhotenství.

Zvláštní opatrnosti při použití Xefo je zapotřebí

- jestliže máte narušenou funkci ledvin
- jestliže jste měl/a vysoký krevní tlak a/nebo srdeční selhání jako zadržování tekutin a otoky
- jestliže trpíte ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou (zánět tlustého střeva provázený tvorbou vředů nebo zánětlivé onemocnění střeva postihující jeho různé úseky)
- pokud jste dříve trpěl/a sklonem ke krvácení

Jestliže trpíte poruchou krevní srážlivosti, narušenou funkcí jater jako je cirhóza jater, pokud jste starší nebo budete užívat Xefo Rapid déle než 3 měsíce, může lékař sledovat váš stav prostřednictvím průběžných laboratorních vyšetření.

Pokud se máte léčit heparinem nebo takrolimem souběžně s podáváním přípravku Xefo Rapid, informujte prosím svého lékaře o všech léčivých přípravcích, které v současné době užíváte.

Přípravek Xefo Rapid by se neměl užívat souběžně s jinými NSAID, jako je například kyselina acetylsalicylová, ibuprofen a inhibitory COX-2. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud se u vás objeví jakékoliv neobvyklé obtíže v oblasti břicha, jako například krvácení do dutiny břišní, kožní reakce jako vyrážka, poškození sliznice nebo jiné známky přecitlivělosti, měli byste přerušit užívání přípravku Xefo Rapid a neprodleně kontaktovat svého lékaře.

Léčivé přípravky jako je Xefo mohou být spojovány s malým zvýšením rizika srdeční příhody („infarkt myokardu“) nebo s rizikem mrtvice. Jakékoliv riziko je pravděpodobnější u vysokých dávek a při delším trvání léčby. Nepřekračujte doporučenou dávku ani dobu trvání léčby.

Pokud máte problémy se srdcem, prodělali jste mrtvici, nebo se domníváte, že u vás takové riziko hrozí (např. pokud máte vysoký krevní tlak, cukrovku nebo vysokou hladinu cholesterolu, nebo kouříte), měli byste se o své léčbě poradit se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Xefo Rapid se může vzájemně ovlivňovat s jinými léčivými přípravky.

Zvláštní opatření je zapotřebí, pokud užíváte kterékoli z těchto látek:

- cimetidin
- antikoagula (přípravky působící proti krevnímu srážení) jako heparin, fenpropion
- kortikosteroidy
- metotrexát
- lithium
- imunosupresivní látky (látky potlačující činnost imunitního systému) jako cyklosporin, tacrolimus
- přípravky používané k léčbě onemocnění srdce, jako například digoxin, ACE inhibitory, beta-adrenergní blokátory
- diuretika (močopudné přípravky)
- chinolonová antibiotika
- prostředky snižující funkci krevních destiček
- NSAID, jako například ibuprofen, kyselina acetylsalicylová
- SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)
- sulfonyl-močovina
- induktory a inhibitory izoenzymů CYP2C9

Užívání přípravku Xefo Rapid s jídlem a pitím

Potahované tablety přípravku Xefo Rapid jsou určeny k perorálnímu podání (k vnitřnímu užití), měly by se užít před jídlem a zapít dostatečným množstvím tekutiny.

Současné požití jídla může snížit vstřebávání léčivého přípravku.

Těhotenství a kojení

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Přípravek Xefo by se neměl užívat během prvních šesti měsíců těhotenství a v době kojení. Nesmíte užívat Xefo během posledních tří měsíců těhotenství.

Použití přípravku Xefo může ovlivnit plodnost a nedoporučuje se ženám, které plánují otěhotnění. U žen, které mají problémy s otěhotněním nebo jsou vyšetřovány ohledně neplodnosti, by se mělo zvážit přerušování podávání přípravku Xefo.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Xefo Rapid nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. JAK SE XEFO RAPID UŽÍVÁ

Vždy užívejte Xefo Rapid přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí: Obvyklá dávka je 8-16 mg rozdělených do dávek po 8 mg užívaných dvakrát denně. První den léčby lze podat 16 mg a o 12 hodin později 8 mg. Po prvním dni léčby je maximální doporučená denní dávka 16 mg.

Tablety přípravku Xefo Rapid je nutno polknout a zapít sklenicí tekutiny. Tablety by se měly užívat před jídlem.

Podávání přípravku Xefo Rapid dětem a mladistvým do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům nedoporučuje.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xefo Rapid než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xefo Rapid, než bylo předepsáno, obraťte se prosím na svého lékaře nebo lékárníka.

V případě předávkování lze očekávat tyto příznaky: Pocit na zvracení, zvracení, mozkové příznaky (závrat, poruchy vidění).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Xefo Rapid

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Máte-li jakékoliv další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Xefo Rapid nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Léčivé přípravky jako je Xefo mohou být spojovány s malým zvýšením rizika srdeční příhody („infarkt myokardu“) nebo s rizikem mrtvice.

Nejčastější nežádoucí účinky přípravku Xefo zahrnují pocit na zvracení, trávicí obtíže, bolest břicha, zvracení a průjem.

Časté (méně než 1 z 10, ale více než 1 ze 100 léčených pacientů)

Slabá a přechodná bolest hlavy, závrat, nevolnost, bolest břicha, poruchy trávení, průjem, zvracení.

Méně časté (méně než 1 z 100, ale více než 1 z 1 000 léčených pacientů)

Nechutenství, nespavost, deprese, zánět spojivek, závratě, ušní šelesty, bušení srdce, zrychlená srdeční činnost, překrvení, zácpa, plynatost, říhání, sucho v ústech, zánět žaludku, žaludeční vřed, bolest v horní části krajiny břišní, vřed ve dvanáctníku, vředy v ústech, zvýšené hodnoty jaterních testů, SGPT (ALT) nebo SGOT (AST), vyrážka, svědění, zvýšené pocení, červená vyrážka, kopřivka, vypadávání vlasů, bolest kloubů, revmatoidní artritida, osteoartróza, malátnost, otok tváře, změny tělesné hmotnosti, otoky, rýma.

Vzácné (méně než 1 z 1 000, ale více než 1 z 10 000 léčených pacientů)

Zánět nosohltanu, chudokrevnost, nedostatek krevních destiček, nedostatek bílých krvinekneukop, precitlivělost, zmatení, nervozita, neklid, ospalost, mravenčení, nechutenství, třes, migréna, poruchy vidění, vysoký krevní tlak, návaly horka, krvácení, podlitiny (modřiny), dušnost, kašel, přítomnost natrávené krve ve stolici, přítomnost čerstvé krve ve stolici, zánět dutiny ústní, zánět jícnu, návrat žaludečních šťáv do jícnu, poruchy polykání, aftózní stomatitida (afly), zánět jazyku, abnormální jaterní funkce, zánět kůže, bolest kloubů, svalové křeče, bolest svalů, noční pomočování, poruchy močení, slabost, prodloužená doba

krvácení, krvavá vyrážka, zúžení průdušek, zvýšení hladiny dusíku močoviny a kreatininu v krvi, protržený peptický vřed

Velmi vzácné (méně než 1 z 10 000 léčených pacientů)

Poškození funkce jaterních buněk, menší krvácení do kůže, tvorba otoků a puchýřů, Steven-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (závažná kožní onemocnění s tvorbou puchýřů a olupováním kůže).

Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK XEFO RAPID UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Neuchovávejte při teplotě nad 30°C.

Xefo Rapid nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod ani domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co obsahuje Xefo Rapid

- Léčivou látkou je lornoxicamum.
- Jedna potahovaná tableta obsahuje 8 mg lornoxikamu
- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, hydrouhličitan sodný, hydrofosforečnan vápenatý, částečně substituovaná hyprolóza, hyprolóza, kalcium-stearát
Potahová vrstva: oxid titaničitý (E171), mastek, propylenglykol, hypromelóza.

Jak Xefo Rapid vypadá a co obsahuje toto balení

Potahovaná tableta přípravku Xefo Rapid 8 mg je bílá až nažloutlá kulatá bikonvexní potahovaná tableta.

Al/AL blister.

Velikost balení: 6, 10, 20, 30, 50, 100, 250 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Doplň se národní údaje]

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Xefo a související názvy (viz Příloha I) 8 mg, prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem
[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

Lornoxicamum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Xefo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xefo užívat
3. Jak se Xefo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Xefo uchovávat
6. Další informace

1. CO JE XEFO A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Xefo je nesteroidní protizánětlivá léčivá látka a antirevmatikum (NSAID) ze skupiny oxikamů. Je určen ke krátkodobé léčbě akutní mírné až středně silné bolesti, kdy je vhodné perorální podávání.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE XEFO UŽÍVAT

Neužívejte Xefo

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na lornoxicam nebo na kteroukoli další složku přípravku Xefo 4 mg, potahované tablety
- jestliže trpíte nedostatkem krevních destiček
- jestliže jste přecitlivělý/á na jiná NSAID včetně kyseliny acetylsalicylové
- jestliže trpíte závažnou srdeční poruchou
- jestliže trpíte gastrointestinálním krvácením (krvácením do zažívacího ústrojí), cerebrovaskulárním krvácením (krvácením z mozkových cév) nebo jinými poruchami krvácení
- jestliže jste prodělal/a gastrointestinální krvácení nebo perforaci (proděravění), související s předchozím podáváním NSAID
- jestliže trpíte opakovaným peptickým vředem (defekt ve sliznici žaludku nebo dvanáctníku), nebo jste jej prodělal/a v minulosti
- jestliže trpíte závažnou poruchou jater
- jestliže trpíte závažnou poruchou ledvin
- jestliže jste v poslední třetině těhotenství.

Zvláštní opatření při použití Xefo je zapotřebí

- jestliže máte narušenou funkci ledvin
- jestliže jste měl/a vysoký krevní tlak a/nebo srdeční selhání jako zadržování tekutin a otoky
- jestliže trpíte ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou (zánět tlustého střeva provázený tvorbou vředů nebo zánětlivé onemocnění střeva postihující jeho různé úseky)
- pokud jste dříve trpěl/a sklonem ke krvácení

Jestliže trpíte poruchou krevní srážlivosti, narušenou funkcí jater jako je cirhóza jater, pokud jste starší nebo budete užívat Xefo déle než 3 měsíce, může lékař sledovat váš stav prostřednictvím průběžných laboratorních vyšetření.

Pokud se máte léčit heparinem nebo takrolimem souběžně s podáváním přípravku Xefo, informujte prosím svého lékaře o všech léčivých přípravcích, které v současné době užíváte.

Přípravek Xefo by se neměl užívat souběžně s jinými NSAID, jako je například kyselina acetylsalicylová, ibuprofen a inhibitory COX-2. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud se u vás objeví jakékoliv neobvyklé obtíže v oblasti břicha, jako například krvácení do dutiny břišní, kožní reakce jako vyrážka, poškození sliznice nebo jiné známky přecitlivělosti, měli byste přerušit užívání přípravku Xefo Rapid a neprodleně kontaktovat svého lékaře.

Léčivé přípravky jako je Xefo mohou být spojovány s malým zvýšením rizika srdeční příhody („infarkt myokardu“) nebo s rizikem mrtvice. Jakékoliv riziko je pravděpodobnější u vysokých dávek a při delším trvání léčby. Nepřekračujte doporučenou dávku ani dobu trvání léčby.

Pokud máte problémy se srdcem, prodělali jste mrtvici, nebo se domníváte, že u vás takové riziko hrozí (např. pokud máte vysoký krevní tlak, cukrovku nebo vysokou hladinu cholesterolu, nebo kouříte), měli byste se o své léčbě poradit se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Xefo se může vzájemně ovlivňovat s jinými léčivými přípravky.

Zvláštní opatnosti je zapotřebí, pokud užíváte kterékoli z těchto látek:

- cimetidin
- antikoagula (přípravky působící proti krevnímu srážení) jako heparin, fenprocumon
- kortikosteroidy
- metotrexát
- lithium
- imunosupresivní látky (látky potlačující činnost imunitního systému) jako cyklosporin, tacrolimus
- přípravky používané k léčbě onemocnění srdce, jako například digoxin, ACE inhibitory, beta-adrenergní blokátory
- diuretika (močopudné přípravky)
- chinolonová antibiotika
- prostředky snižující funkci krevních destiček
- NSAID, jako například ibuprofen, kyselina acetylsalicylová
- SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)
- sulfonyl-močovina
- induktory a inhibitory izoenzymů CYP2C9

Těhotenství a kojení

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Přípravek Xefo by se neměl užívat během prvních šesti měsíců těhotenství a v době kojení. Nesmíte užívat Xefo během posledních tří měsíců těhotenství.

Použití přípravku Xefo může ovlivnit plodnost a nedoporučuje se ženám, které plánují otěhotnění. U žen, které mají problémy s otěhotněním nebo jsou vyšetřovány ohledně neplodnosti, by se mělo zvážit přerušování podávání přípravku Xefo.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Xefo nemá žádný nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. JAK SE LORNOXIKAM POUŽÍVÁ

Vždy užívejte Xefo přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dospělí: Doporučená dávka pro podání i.v. nebo i.m. je 8 mg. Maximální denní dávka by neměla překročit 16 mg. Někteří pacienti mohou první den léčby potřebovat dalších 8 mg.

Xefo 8 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku je nutno před použitím rozředit přiloženými 2 ml rozpouštědla pro přípravu injekčního roztoku.

Xefo 4 mg/ml injekční roztok je určen k intramuskulárnímu – podání do svalu (i.m.) nebo intravenóznímu – podání do žíly (i.v.) podání formou injekce. Injekce by se měla podávat pomalu po dobu nejméně 15 vteřin jako i.v. injekce a po dobu nejméně 5 vteřin jako i.m. injekce.

Pokud není prokázána kompatibilita (slučitelnost), měl by se přípravek Xefo 4 mg/ml injekční roztok vždy podávat samostatně.

Jestliže jste užil(a) více Xefo než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xefo než bylo předepsáno, obraťte se prosím na svého lékaře nebo lékárníka.

V případě předávkování lze očekávat tyto příznaky: Pocit na zvracení, zvracení, mozkové příznaky (závrať, poruchy vidění).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Xefo

Nezdvojujte následující dávku, abyste vynechanou dávku nahradil(a).

Máte-li jakékoliv další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Xefo nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Léčivé přípravky jako je Xefo mohou být spojovány s malým zvýšením rizika srdeční příhody („infarkt myokardu“) nebo s rizikem mrtvice.

Nejčastější nežádoucí účinky přípravku Xefo zahrnují pocit na zvracení, trávicí obtíže, bolest břicha, zvracení a průjem.

Časté (méně než 1 z 10, ale více než 1 ze 100 léčených pacientů)

Slabá a přechodná bolest hlavy, závrať, nevolnost, bolest břicha, poruchy trávení, průjem, zvracení.

Méně časté (méně než 1 z 100, ale více než 1 z 1 000 léčených pacientů)

Nechutenství, nespavost, deprese, zánět spojivek, závrať, ušní šelesty, bušení srdce, zrychlená srdeční činnost, překrvení, zácpa, plynatost, říhání, sucho v ústech, zánět žaludku, žaludeční vřed, bolest v horní části krajiny břišní, vřed ve dvanáctníku, vředy v ústech, zvýšené hodnoty jaterních testů, SGPT (ALT) nebo SGOT (AST), vyrážka, svědění, zvýšené pocení, červená vyrážka, kopřivka, vypadávání vlasů, bolest kloubů, revmatoidní artritida, osteoartróza, malátnost, otok tváře, změny tělesné hmotnosti, otoky, rýma.

Vzácné (méně než 1 z 1 000, ale více než 1 z 10 000 léčených pacientů)

Zánět nosohltanu, chudokrevnost, nedostatek krevních destiček, nedostatek bílých krvinekneukop, precitlivělost, zmatení, nervozita, neklid, ospalost, mravenčení, nechutenství, třes, migréna, poruchy vidění, vysoký krevní tlak, návaly horka, krvácení, podlitiny (modřiny), dušnost, kašel, přítomnost natrávené krve ve stolici, přítomnost čerstvé krve ve stolici, zánět dutiny ústní, zánět jícnu, návrat žaludečních šťáv do jícnu, poruchy polykání, aftózní stomatitida (afty), zánět jazyku, abnormální jaterní funkce, zánět kůže, bolest kloubů, svalové křeče, bolest svalů, noční pomočování, poruchy močení, slabost, prodloužená doba krvácení, krvavá vyrážka, zúžení průdušek, zvýšení hladiny dusíku močoviny a kreatininu v krvi, protržený peptický vřed

Velmi vzácné (méně než 1 z 10 000 léčených pacientů)

Poškození funkce jaterních buněk, menší krvácení do kůže, tvorba otoků a puchýřů, Steven-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (závažná kožní onemocnění s tvorbou puchýřů a olupováním kůže).

Pokud se kterýkoliv z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK XEFO UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.

Uchovávejte injekční lahvičku ve vnější krabičce

Doba použitelnosti po rekonstituci (po naředění): 24 hodin při teplotě 21°C (± 2°C)

Pokud jsou na léčivém přípravku patrné známky narušení, je nutno přípravek zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

Chemická a fyzická stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 21°C (± 2°C).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/ředění (atd.) neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Xefo nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod ani domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Xefo 4 mg/ml injekční roztok obsahuje

Injekční lahvička:

- Léčivou látkou je lornoxicamum.
- Jedna lahvička s práškem obsahuje 8 mg lornoxikamu
- Rekonstituovaný roztok: 1 ml obsahuje 4 mg lornoxikamu
- Pomocnými látkami jsou manitol, trometamol, dinatrium-edetát

Ampulka:

- Rozpouštědlo obsahuje vodu na injekci.

Jak Xefo vypadá a co obsahuje toto balení

Prášek je žlutá pevná látka a rozpouštědlo čirá tekutina.

Po rekonstituci je injekční roztok žlutá, čirá tekutina.

Xefo se dodává jako sada obsahující 1 injekční lahvičku s práškem pro přípravu injekčního roztoku a 1 ampulku s rozpouštědlem pro přípravu injekčního roztoku.

Velikosti balení: 1, 5, 6 a 10 sad. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Viz Příloha I – Doplní se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

[Doplní se národní údaje]

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky

Xefo 8 mg, prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem:

- Léčivou látkou je lornoxicamum
Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 8 mg lornoxicamu
Rekonstituovaný roztok: Jeden ml obsahuje 4 mg lornoxicamu
- Dalšími složkami jsou manitol, trometamol, dinatrium-edetát.

Rozpouštědlo:

Jedna ampulka obsahuje 2 ml vody na injekci

Návod k použití a uchování

Xefo 4 mg/ml injekční roztok se připravuje rozředěním prášku z injekční lahvičky 2 ml rozpouštědla z ampulky bezprostředně před použitím.

Přípravek po rekonstituci by měl mít vzhled žluté, čiré tekutiny.

Po přípravě roztoku vyměňte jehlu.

U injekce i.m. použijte dostatečně dlouhou jehlu k umožnění vpichu hluboko do svalu.

Kompatibility

Xefo 4 mg/ml injekční roztok je kompatibilní s těmito roztoky:

Ringerův roztok

0,9 % roztok chloridu sodného

5 % roztoky dextrózy (glukózy)