BILAG I

FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER, STYRKER, INDGIVELSESVEJE, ANSØGERE, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER I MEDLEMSSTATERNE

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej	Indhold (Koncentration)
Østrig	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Artok	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Lornox	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Artok	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo Rapid	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
Belgien	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo Acute	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
Bulgarien	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg

Medlemsstat	**Indehaver af markedsføringstilladelse**	**Navn**	**Styrke**	**Lægemiddelform**	**Indgivelsesvej**	**Indhold (Koncentration)**
Tjekkiet	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
Danmark	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, Roskilde, Danmark	Lornoxicam Nycomed	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, Roskilde, Danmark	Xefo	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, Roskilde, Danmark	Lornoxicam Nycomed	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, Roskilde, Danmark	Xefo	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, Roskilde, Danmark	Xefo Rapid	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, Roskilde, Danmark	Lornoxicam Nycomed	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, Roskilde, Danmark	Xefo	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
Estland	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Pölva, Estonia	Xefo	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Pölva, Estonia	Xefo	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Pölva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Pölva, Estonia	Xefo	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
Tyskland	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam “Nycomed”	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej	Indhold (Koncentration)
Tyskland	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Germany	Telos	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Germany	Telos	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
Grækenland	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece	Xefo	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece	Xefo	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece	Xefo Rapid	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece	Xefo	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
Ungarn	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
Italien	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italy	Taigalor	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italy	Xefo	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italy	Taigalor	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italy	Xefo	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
Letland	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej	Indhold (Koncentration)
Letland	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Pölva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
Litauen	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Pölva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
Luxembourg	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo Acute	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
Portugal	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
Portugal	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Navn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej	Indhold (Koncentration)
Portugal	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel Rapid	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon Rapid	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
Rumanien	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
Spanien	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spain	Bosporon	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spain	Bosporon	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel Rapid	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spain	Bosporon Rapid	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
Sverige	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Sweden	Xefo	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg

Medlemsstat	**Indehaver af markedsføringstilladelse**	**Navn**	**Styrke**	**Lægemiddelform**	**Indgivelsesvej**	**Indhold (Koncentration)**
Sverige	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Sweden	Xefo	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Sweden	Xefo Akut	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Sweden	Xefo	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg
England	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, United Kingdom	Xefo	4 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	4 mg
	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, United Kingdom	Xefo	8 mg	Filmovertrukne tabletter	Oral	8 mg
	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, United Kingdom	Xefo	4 mg/ml	Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning	Intravenøs brug Intramuskulær brug	8 mg

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF XEFO OG TILKNYTTEDE NAVNE (se bilag I)

Lornoxicam (Xefo og tilknyttede navne) er et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID), der tilhører oxicam-klassen og markedsføres til behandling af moderate til svære smerter. Lornoxicam leveres som filmovertrukne tabletter, 4 mg og 8 mg, som filmovertrukne tabletter med hurtig udløsning, 8 mg, og som pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, 4 mg/ml, til intramuskulær og intravenøs anvendelse.

For ovennævnte produkt, Xefo og tilknyttede navne, er produktinformationen (produktresumé, indlægsseddel og etikettering) ikke ens i alle medlemsstater i EU hvad angår f.eks. indikationer, dosering, kontraindikationer, bivirkninger eller afsnittene med anbefalinger vedrørende anvendelsen.

På grund af de divergerende nationale afgørelser, der er truffet af medlemsstaterne vedrørende godkendelsen af ovenstående produkt, indbragte Nycomed Danmark ApS sagen for EMEA i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, med henblik på at afhjælpe divergenserne mellem de nationalt godkendte produktinformationer (produktresumé, indlægsseddel og etikettering) og dermed harmonisere produktinformation og dokumentation vedrørende kvalitet i hele EU.

- **Spørgsmål vedrørende kvalitet**

Udover at nå til enighed om den væsentligste del af produktresuméets kvalitetsafsnit (opbevaringstid, opbevaringsbetingelser) benyttede CHMP lejligheden til at harmonisere kvalitetsdokumentationen i flere mindre spørgsmål om lægemiddelstoffet og fremstilling og kontrol af færdigproduktet.

- **Spørgsmål vedrørende virkning**

Terapeutisk indikation – smerter

Det kliniske udviklingsprogram for virkningen af lornoxicam mod smerter omfattede 27 undersøgelser. De fremlagte virkningsdata om smerter bygger på metaanalyser af 12 placebokontrollerede smerteundersøgelser (også inklusive aktive kontroller) (se nedenstående tabel).

Tabel 4 Undersøgelser, der indgår i metaanalyserne

Undersøgelse nr.	Indgivelsesvej	Anvendte parametre			Indgår i analyse		
		TOTPAR	SPID	IMP	1.	2.	3.
CT01	Oral	X	X	X	X	X	X
CT02	Oral	X	X	X		X	X
CT03	Oral	X	X	X		X	X
CT14	Oral	X	X	X	X	X	X
CT25-2	im			X			X
CT32	Oral	X		X		X	X
CT50	Oral			X			X
CT51	Oral			X			X
CT70	IV		X	X			X
CT78	Oral	X	X	X	X	X	X
CT85	im/oral	X	X			X	X
CT87	im	X	X	X			X

TOTPAR = total smertelinding (total pain relief), SPID = samlet forskel i smerteintensitet (sum of pain intensity differences), IMP = samlet indtryk (overall impression)

Der blev foretaget en metaanalyse i tre dele til vurdering af den overordnede analgetiske virkning af lornoxicam. Som det fremgår af redegørelsen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, var metaanalysen begrænset til de placebokontrollerede undersøgelser, da analysens formål var at beregne et estimat for forskellen fra placebo (tabel 4).

Samlet gennemgang af metaanalyserne

Metaanalyse 1

Metaanalysen omfattede kun tre undersøgelser vedrørende operative indgreb på tredje molar (CT01, CT14, CT78) med oralt indgivet lornoxicam. To undersøgelser vedrørende tredje molar blev udelukket af metaanalyse 1. Grunden til udelukkelsen af undersøgelse CT32 er ikke klar (den indgik i metaanalyse 2; der blev anvendt enkeltdoser postoperativt). Undersøgelse CTX 87 blev udelukket, da den vedrørte anvendelse af enkeltdoser på 4-20 mg im.

Vedrørende dosis-responssammenhængen op til 32 mg blev doser på 16 mg og 32 mg kun anvendt i én undersøgelse (CT78), hvilket nedsætter relevansen af dosisresponssammenhængen; dosisresponssammenhængen for perorale doser over 8 mg bygger således på en enkelt undersøgelse.

I undersøgelse CT01 var virkningen på TOTPAR og PPRA af 2 mg og 4 mg ikke signifikant forskellig fra placebo. Kun doser ≥8 mg oralt gav klart mindre smerteintensitet end placebo (8 mg dosen i undersøgelse CT01). Der blev ikke iagttaget forskelle i parameteren SPID.

Metaanalyse 2

Den anden metaanalyse omfattede syv undersøgelser (CT01, CT02, CT03, CT14, CT32, CT78 og CT85) med oralt lornoxicam og i alt 1581 patienter. Fire af de syv undersøgelser vedrørte virkningen mod postoperative smerter ved indgreb på tredje molar (og tre af disse undersøgelser var i forvejen medtaget i metaanalyse 1).

Kun i to af de syv undersøgelse anvendtes en dosis på 16 mg, og kun i én af de syv undersøgelser anvendtes en dosis på 32 mg. Dosis-responssammenhængen op til 16 mg bygger på to undersøgelser. I undersøgelse CT85 blev der kun anvendt en oral enkeltdosis på 8 mg.

I metaanalysen var TOTPAR signifikant forskellig fra placebo ved 4 mg peroralt og >4 mg peroralt, dog bemærkes, at i to af de syv undersøgelser (CT01 og CT03) gav 4 mg ikke signifikant bedre samlet smertelindring end placebo. I undersøgelse CT02 var der ingen signifikant forskel i TOTPAR mellem grupperne i ITT-populationen, men derimod mellem placebo og aktivt præparat i PP-populationen.

Der blev ikke foretaget en sammenligning af signifikansniveauet i de oprindelige data og i metaanalyse 2, og en sådan mangler i besvarelsen.

Metaanalyse 3:

I den tredje metaanalyse af samlet indtryk i de 12 placebokontrollerede dobbeltblindforsøg indgik én undersøgelse med parenteral (im) indgift (CT87) og to undersøgelser med gentagne doser iv (CT25-2 og CT70). Forskellene i farmakokinetik ved oral og im eller iv anvendelse bevirker, at den foretagne pooling af data er problematisk og ikke underbygger den orale anvendelse. Desuden kan brugen af endepunktet helhedsindtryk, der er brugt som sekundært endepunkt i alle undersøgelserne i metaanalyse 3, ikke overbevisende underbygge den generelle smerteindikation som tilsigtet af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Metaanalyse 3 bidrager således ikke væsentligt til den af indehaveren af markedsføringstilladelsen ansøgte uindskrænkede smerteindikation.

Begrundelsen for at kombinere data for peroral og intramuskulær administration af lornoxicam i metaanalyse 3 er svag. Da lornoxicam optages hurtigere og når højere Cmax ved im end ved oral indgift, er det næppe berettiget at poole virkningsdata for de to administrationsformer. På den anden side er parameteren IMP (generelt indtryk), der blev analyseret i metaanalyse 3, en svag virkningsparameter, der kun kan tages i betragtning som støtte for TOTPAR-analysen, hvorfor vurderingen af virkningen hovedsagelig må baseres på metaanalyse 1 og 2. En ny metaanalyse 3, der kun omfatter peroral administration, vil derfor ikke tilføre diskussionen meget nyt.

Terapeutisk indikation – reumatiske smerter (RA)
Hos patienter med reumatoid artritis **(**RA) er der udført 11 undersøgelser bestående af ni kontrollerede og to ukontrollerede kliniske fase II- eller III-undersøgelser .

På grund af vanskelighederne ved at fortolke data som følge af forskelle i de anvendte metoder som dosisregime, undersøgelsesdesign og behandlingsvarighed kan kun fire af disse undersøgelser anses for en videnskabeligt holdbar samlet analyse af data vedrørende virkning – metaanalyse. Undersøgelser, der ikke omfattede de anbefalede doser på enten 4 mg tre gange dagligt eller 8 mg to gange dagligt, blev udelukket af analysen.

Formålet med den samlede analyse (metaanalyse) var at sammenligne virkningen af forskellige doser af lornoxicam med virkningen af sammenligningspræparater eller placebo hos en kohorte af patienter med RA.

Samlet diskussion vedrørende af RA
Vedrørende RA kan følgende sammenfattes:

Lornoxicam i en dosering på 4 mg tre gange dagligt og 8 mg to gange dagligt er effektivt til symptomatisk behandling af RA.

Virkningen nåede et plateau ved 8 mg to gange dagligt, som derfor anses for at være den maksimale dosering af lornoxicam ved RA.

Lornoxicam, 4 mg tre gange dagligt og 8 mg to gange dagligt, er mindst lige så effektivt som diclofenac, 50 mg tre gange dagligt, eller naproxen, 500 mg to gange dagligt.

Behandling af reumatoid artritis er godkendt i 16/16 medlemsstater (AT, BE, CZ, DE, DK, EE, ES, GR, HU, IT, LT, LV, PT, SE, UK). Den i produktresuméet anbefalede dosering for 8 mg filmovertrukne tabletter støttes af de forelagte data.

Terapeutisk indikation – osteoartritis (OA)
Hos patienter med OA udførtes otte kliniske undersøgelser kontrolleret med placebo eller aktivt sammenligningspræparat. Som følge af forskelle i undersøgelsesdesign og doseringsregime blev kun fire af disse undersøgelser (CT18, CT33, CT63, CT80) valgt til en retrospektiv tilbundsgående vurdering. Den blindede behandling varede fire uger for undersøgelse CT18 og CT80, og tolv uger for CT33 og CT63. Den statistiske analyse blev derfor begrænset til en fire ugers behandlingsfase, der i henhold til internationale retningslinjer er passende til vurdering af den terapeutiske virkning af NSAID ved OA. For patienter, der udgik af undersøgelsen før tid, anvendtes de senest observerede data.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen anså de vigtigste undersøgelser for at være CT80, hvor 4 mg to gange dagligt og 8 mg to gange dagligt blev sammenlignet med placebo, og CT63, hvor 4 mg tre gange dagligt blev sammenlignet med 8 mg to gange dagligt og med diclofenac, 50 mg tre gange dagligt.

Samlet diskussion vedrørende af OA
Vedrørende OA kan følgende sammenfattes:
Lornoxicam, 8 mg to gange dagligt (16 mg), er mere effektivt end placebo.

Lornoxicam, 8 mg to gange dagligt, er mindst lige så effektivt som diclofenac, 50 mg tre gange dagligt, eller naproxen, 500 mg to gange dagligt.

Behandling af reumatoid artritis er godkendt i 14 af 16 medlemsstater (AT, BE, CZ, DE, DK, EE, ES, GR, HU, IT, LT, LV, PT, SE, UK). Behandling af osteoartritis er ikke godkendt i 2 af 16 medlemsstater (EE, IT). Den i produktresuméet anbefalede dosering for 8 mg filmovertrukne tabletter støttes af de forelagte data.

<u>Anbefalingerne i produktresuméet</u>

Terapeutiske indikationer – produktresuméets pkt. 4.1

Der blev fastlagt følgende terapeutiske indikationer for de forskellige lægemiddelformer og styrker af lornoxicam:

- Lornoxicam, **filmovertrukne tabletter, 4 mg og 8 mg**

- *Korttidsbehandling af akutte lette til moderate smerter*
- *Symptomatisk behandling af smerter og inflammation ved osteoartritis.*
- *Symptomatisk behandling af smerter og inflammation ved reumatoid artritis.*

- Lornoxicam, **pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, 8 mg**

Korttidsbehandling af akutte lette til moderate smerter

- Lornoxicam **med hurtig udløsning, filmovertrukne tabletter, 8 mg**

Korttidsbehandling af akutte lette til moderate smerter

Dosering – afsnit 4.2

- Lornoxicam, **filmovertrukne tabletter, 4 mg og 8 mg**

8-16 mg dagligt, fordelt på to eller tre doser. Den anbefalede maksimale daglige dosis er 16 mg.

- Lornoxicam, **pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning, 8 mg**

Anbefalet dosis: 8 mg iv eller im. Døgndosis bør ikke overskride 16 mg. Hos nogle patienter kan der være behov for yderligere 8 mg, givet i de første 24 timer.

- Lornoxicam **med hurtig udløsning, filmovertrukne tabletter, 8 mg**

Den anbefalede dosis for lornoxicam med hurtig udløsning er i det følgende baseret på resultaterne af undersøgelser med intramuskulær administration af lornoxicam og undersøgelsen med diclofenackalium som sammenligningspræparat ved akutte lænderygsmerter LO-030-IN. Ved akut smertebehandling med NSAID anvendes sædvanligvis initialt en høj dosis (f.eks. dobbelt dosis) for straks at opnå betydelig smertelindring.

Det er ikke fuldt ud bevist, at en initialdosis af lornoxicam (hurtig udløsning) på 16 mg, efterfulgt af 8 mg efter 12 timer i det første døgn af behandlingen, er væsentligt bedre end lornoxicam med hurtig udløsning, 8 mg to gange dagligt. (En enkelt im injektion af 8 mg lornoxicam har samme farmakokinetiske profil som en oral dosis på 8 mg lornoxicam med hurtig udløsning).

En initialdosis på 16 mg im med en efterfølgende dosis på 8 mg vist at være effektiv og sikker ved postoperative smerter (undersøgelse CT89). En initial oral dosis på 16 mg, efterfulgt af endnu en dosis på 8 mg i det første døgn, blev tilsvarende fundet effektiv og sikker hos patienter med akutte lænderygsmerter i undersøgelse LD-030-IN På dette grundlag synes en højere initialdosis af lornoxicam /(hurtig udløsning) at være velbegrundet. Besvarelsen af indehaveren af markedsføringstilladelsen anses for acceptabel, og der anmodes ikke om yderligere oplysninger.

Den vedtagne dosering til akutte smerter er:

8-16 mg i doser på 8 mg. I det første døgn af behandlingen kan gives en initialdosis på 16 mg, efterfulgt af 8 mg efter tolv timer. Efter det første døgn af behandlingen bør døgndosis ikke overskride 16 mg.

Lornoxicam med hurtig udløsning leveres som filmovertrukne tabletter, der tages oralt med et glas væske.

- For samtlige lægemiddelformer og styrker af lornoxicam gælder følgende:

Der er indsat følgende ordlyd, som blev vedtaget af PhVWP i januar 2007:

Bivirkninger kan minimeres ved anvendelse af den laveste effektive dosis i det korteste tidsrum, der behøves til symptomkontrol (se pkt. 4.4.).

Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen – pkt. 4.4

- For samtlige lægemiddelformer og styrker af lornoxicam gælder følgende:

Der er indsat følgende ordlyd, som blev vedtaget af PhVWP i oktober 2005 og januar 2007:
Bivirkningerne kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis i det korteste tidsrum, der behøves til symptomkontrol (se pkt. 4.2 og gastrointestinale og kardiovaskulære risici nedenfor).

Gastrointestinal blødning, ulceration og perforation: Gastrointestinal blødning, ulceration og perforation, der kan have dødelig udgang, er indberettet for alle NSAID på alle tidspunkter af behandlingen, uanset om der er advarende symptomer eller tidligere alvorlige gastrointestinale hændelser i anamnesen.

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration og perforation er større ved højere doser af NSAID og hos patienter med tidligere ulcus, navnlig hvis dette har været kompliceret med blødning eller perforation (se pkt. 4.3), samt hos ældre. Hos sådanne patienter bør behandlingen indledes med den laveste tilgængelige dosis. Til sådanne patienter bør overvejes ledsagende behandling med beskyttende midler (f.eks. misoprostol eller syrepumpehæmmere), hvilket ligeledes gælder patienter med behov for sideløbende behandling med lavdosis-acetylsalicylsyre eller andre lægemidler, der øger den gastrointestinale risiko (se nedenfor og pkt. 4.5). Klinisk overvågning med regelmæssige intervaller anbefales.

Patienter med toksisk gastrointestinal påvirkning i anamnesen, navnlig ældre, bør gøre opmærksom på alle usædvanlige gastrointestinale symptomer (specielt gastrointestinal blødning), navnlig i de indledende stadier af behandlingen.

Forsigtighed bør udvises hos patienter, der sideløbende er i behandling med midler, som kan øge risikoen for ulceration eller blødning, således orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoningenoptagshæmmere eller trombocytfunktionshæmmende midler som acetylsalicylsyre (se pkt. 4.5).

Hvis gastrointestinal blødning opstår, skal lornoxicam seponeres.

NSAID bør anvendes med forsigtighed hos patienter med gastrointestinal sygdom i anamnesen (ulcerøs kolitis, Crohns sygdom), da sygdommen kan forværres (se pkt. 4.8).

Hos ældre patienter er forekomsten af bivirkninger af NSAID højere, specielt gastrointestinal blødning og perforation, som kan have fatal udgang (se pkt. 4.3).
……..

Passende overvågning og anvisninger er nødvendige over for patienter med hypertension og/eller moderat kongestiv hjerteinsufficiens i annamnesen, da væskeretention og ødem er beskrevet i forbindelse med behandling med NSAID.

Data fra kliniske undersøgelser og epidemiologiske data tyder på, at visse NSAID (navnlig i høje doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en lille forøgelse af risikoen for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller apopleksi). De foreliggende data er ikke tilstrækkelige til at udelukke en sådan risiko for lornoxicam.

Hos patienter med ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens, fastslået iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom bør lornoxicam kun anvendes efter nøje overvejelse. Tilsvarende overvejelser bør finde sted før initiering af langtidsbehandling af patienter med risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus eller rygning).

Graviditet og amning – pkt. 4.6

Det blev vedtaget indsætte følgende erklæring:
Lornoxicam er kontraindiceret i tredje trimester og bør ikke anvendes i første og andet trimester eller ved fødslen, da kliniske oplysninger om eksponerede graviditeter savnes.

Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner – pkt. 4.7

Det blev vedtaget at indsætte følgende erklæring:
Patienter, der som følge af behandlingen med lornoxicam bliver svimle eller søvnige, bør undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Farmakodynamiske egenskaber – pkt. 5.1
De divergenser mellem medlemsstaterne, der vedrører ordlyden af beskrivelsen af de farmakodynamiske egenskaber, er bragt ud af verden.

Farmakokinetiske egenskaber – pkt. 5.2
De divergenser mellem medlemsstaterne, der angår ordlyden af beskrivelsen af de farmakokinetiske egenskaber, er bragt ud af verden. I produktresuméet nævnes muligheden for akkumulering af lornoxicam hos patienter med kronisk leversygdom ved højere doser (12 mg/dag eller 16 mg/dag), således som det blev fundet i undersøgelse CT13:
Den kinetiske profil af lornoxicam er ikke væsentligt afvigende hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens bortset fra forekomsten af akkumulering hos patienter med kronisk leversygdom efter syv dages behandling med en døgndosis på 12 og 16 mg.

Prækliniske sikkerhedsdata – pkt. 5.3
Divergenserne mellem medlemsstaterne er bragt ud af verden.

- **<u>Sikkerhedsspørgsmål</u>**

Sikkerhedsdatabase, antal patienter og eksponering
Sikkerhedsdatabasen omfattede alle de undersøgelser, der blev forestået af Nycomed Pharma (undersøgelser udført af tredjeparter var udelukket) med i alt 12 570 patienter, hvoraf 7 427 fik lornoxicam.

I sikkerhedsdatabasen indgik data fra 103 kliniske undersøgelser, hvoraf 57 var dobbeltblindundersøgelser, 4 var enkeltblindundersøgelser, og 50 var åbne undersøgelser, af hvilke 8 var opfølgninger på randomiserede undersøgelser.

Der indgik over 12 000 patienter i de 103 undersøgelser, af hvilke 43 var klassificeret som fase I og omfattede 810 patienter. Lornoxicam blev testet i 34 smerteundersøgelser med 7 761 patienter. De klassiske reumatiske sygdomme var genstand for 26 undersøgelser med 3 621 patienter: Tolv undersøgelser i reumatoid artritis (RA), otte undersøgelser i osteoartritis (OA), tre i begge indikationer og tre i andre reumatiske indikationer (ankyloserende spondylitis**,** ikke-artikulære reumatiske lidelser og akut arthritis urica). Af det totale antal patienter fik 57,8 % (7 046/12 192) lornoxicam (se nedenstående tabel).

Tabel **Antal patienter, fordelt på indikationer og behandlinger**

Indikation	(Nº)	Lornoxicam	Placebo	Sammenligningspræparat	Total
Fase I	(43)	626	62	122	810
Smerter	(34)	4 065	718	2 978	7 761
Reumatiske lidelser	(26)	2 355	474	792	3 621
Total	(103)	7 046	1 254	3 892	12 192

Data fra bilaget, tabel 2.7.4.1.1.

Bivirkninger
Nedenstående tabel viser den procentdel af patienterne, der havde bivirkninger, ordnet efter hyppighed og fordelt på organklassifikation (SOC, WHO), lornoxicam-dosis og indikation. I alt 21 % af patienterne fik mindst én bivirkning. Forekomsten fordelte sig således efter dosis: 17,0 % (8 mg), 27,0 % (12 mg) og 22,7 % (16 mg). Som for alle NSAID var gastrointestinale bivirkninger de hyppigste (14 %) efterfulgt af CNS, PNS, psykiske (6 %), andre (2 %), generaliserede (2 %) og hud (1 %). Reaktioner vedrørende andre organklasser optrådte hos færre end 1 % af patienterne.

Tabel Incidensen af bivirkninger af lornoxicam, fordelt på systemorganklasser, indikationer og doser

Indikation Lornoxicam-dosis	Smerter						Reumatiske sygdomme						I alt
	Lav	8 mg	12 mg	16 mg	Høj	I alt	Lav	8 mg	12 mg	16 mg	Høj	I alt	I alt
Eksponerede patienter	604	1,265	587	1 054	467	3 908	285	841	575	698	167	2 352	6 260
% patienter med bivirkninger	14	14	24	21	22	18	20	22	30	26	22	26	21
Gastrointestinale	5	7	19	14	15	11	12	15	21	21	15	18	14
CNS, PNS, psyk.	9	5	6	6	4	6	6	6	8	3	1	6	6
Andet	1	1	1	2	4	2	0,4	1	2	2	3	2	2
Generaliserede	3	2	2	2	1	2	2	1	2	1	2	2	2
Hud	0,2	0,6	0,3	1	1	0,7	3	2	3	2	4	3	1
Kardiovaskulære	0,5	0,6	0,3	0,4	0,2	0,4		0,5	1	0,6		0,5	0,5
Hæmatologiske	0,2	0,2	0,2	0,1	0,4	0,2	0,4	0,2	0,5	1		0,6	0,4
Urinveje		0,1	0,2	0,4	0,2	0,2		0,8	0,9	0,3		0,6	0,3
Metaboliske/endokrine			0,2			0,0	0,7	0,6	1	0,6	0,6	0,8	0,3
Luftveje	0,3		0,2	0,2	0,2	0,2		0,4	0,7	0,4	0,6	0,5	0,3
Lever		0,2				0,1		0,5	0,7	0,1	0,6	0,4	0,2

Data fra tabel 2.13 i Klinisk sikkerhedsrapport dateret den 21. december 2001

Alvorlige bivirkninger/dødsfald/andre betydningsfulde hændelser

- Alvorlige bivirkninger

Den totale hyppighed af alvorlige bivirkninger af lornoxicam var 0,6 %. Hyppigheden steg med stigende behandlingsvarighed (0,3 %, 0,5 % og 1,9 % for henholdsvis kortvarig, mellemlang og langvarig behandling) og blev påvirket af følsomheden hos de kroniske patienter i langtidsbehandling: Af patienter med alvorlige bivirkninger havde størstedelen RA eller var ældre patienter, der indgik i undersøgelser af postoperative smerter efter f.eks. hofteoperationer.

I litteraturen varierer incidensen af alvorlige bivirkninger for NSAID mellem 0,3 % og 4,7 %, hvorfor lornoxicam må antages at medføre samme risiko for alvorlige bivirkninger som de øvrige NSAID.

Skønt der indtil nu er behandlet et betydeligt antal patienter med lornoxicam, er der kun indberettet få af de alvorlige bivirkninger, som kendes fra andre NSAID. Der er ikke indberettet om svære reaktioner fra urinveje, CNS eller hud. De hepatiske og hæmatologiske reaktioner har alle været af lettere art.

- Dødsfald

Otte patienter er døde efter behandling med lornoxicam og tre efter behandling med sammenligningspræparaterne. Der er ikke indberettet om dødsfald efter parenteral indgift af lornoxicam. Dødsraten pr. patientår for lornoxicam var 0,007; det tilsvarende tal for de aktive sammenligningspræparater var næsten tre gange så højt (0,020).

Tre af lornoxicam-patienterne deltog i en undersøgelse af virkningen af lornoxicam mod smerter fra knoglemetastaser ved prostatacancer, som var dødsårsag i to tilfælde. Den tredje patient døde af myokardieinfarkt. Endnu tre dødsfald skyldtes kardiovaskulære hændelser hos patienter, der havde reumatologiske sygdomme og deltog i langtidsundersøgelser. Alle de indberettede dødsfald for lornoxicam blev af den ansvarlige investigator anset for at være uden sammenhæng med den medikamentelle behandling og kan afspejle multimorbiditet hos de deltagende patienter.

<u>Anbefalingerne i produktresuméet</u>

Kontraindikationer – pkt. 4.3

- For samtlige lægemiddelformer og styrker af lornoxicam gælder følgende:

Det blev vedtaget at indsætte følgende kontraindikationer:
- *Graviditet i tredje trimester (se pkt. 4.6)*

Derudover er indsat følgende ordlyd, som blev vedtaget af PhVWP i oktober 2005 og januar 2007:
- *Tidligere gastrointestinal blødning eller perforation i forbindelse med tidligere behandling med NSAID*
- Nuværende eller tidligere ulcus pepticum/blødning (to eller flere tydelige episoder med verificeret ulceration eller blødning)
- *Svær hjerteinsufficiens*

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion – pkt. 4.5

For visse lægemidler, der medfører interaktion og muligvis øget risiko for toksicitet sammen med NSAID/lornoxicam, er der i produktresuméet indsat en anbefaling om lægemiddelovervågning (dette gælder methotrexat, litium og cyclosporin) .

- For samtlige lægemiddelformer og styrker af lornoxicam gælder følgende:

Det blev vedtaget at indsætte følgende tekst:
- *Methotrexat: Kan øge serumkoncentrationen af methotrexat. Kan medføre øget toksisk virkning. Når samtidig medicinering er nødvendig, bør nøje overvågning finde sted.*
- *Litium: NSAID nedsætter den renale clearance af litium, hvorfor serumlitium kan overstige den toksiske grænseværdi. Serumlitium kræver derfor overvågning, navnlig når behandlingen indledes, justeres eller seponeres.*
- *Cyclosporin: Øger serumkoncentration af cyclosporin. Den nefrotoksiske virkning af cyclosporin kan forstærkes via renale prostaglandinmedierede virkninger. Ved samtidig medicinering bør nyrefunktionen overvåges.*

Bivirkninger – pkt. 4.8

- For samtlige lægemiddelformer og styrker af lornoxicam gælder følgende:

Det blev vedtaget tilføje følgende bivirkninger: vægtændring, ekkymose, forlænget blødningstid, bronkospasmer, rhinitis, perforeret ulcus pepticum, purpura, forhøjet urea-, kvælstof- og kreatininindhold i blodet.

Derudover er indsat følgende ordlyd, som blev vedtaget af PhVWP i oktober 2005 og januar 2007:

De hyppigst iagttagne bivirkninger af NSAID er af gastrointestinal art. Peptiske ulcera med perforation eller gastrointestinal blødning, undertiden med dødelig udgang, kan forekomme, navnlig hos ældre patienter (se pkt. 4.4).

Ødem, hypertension og hjerteinsufficiens er beskrevet i forbindelse med behandling med NSAID.

Data fra kliniske undersøgelser og epidemiologiske data tyder på, at visse NSAID (navnlig i høje doser og ved langtidsbehandling) kan være forbundet med en lille forøgelse af risikoen for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller apopleksi) (se pkt. 4.4).

- **<u>Konklusioner</u>**

Alt i alt har ansøgeren besvaret de under proceduren rejste spørgsmål tilfredsstillende, dog er der mindre mangler i ansøgerens database vedrørende virkning og sikkerhed, hovedsagelig i forbindelse med små, kortvarige kliniske undersøgelser, der er udført for 15-20 år siden.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har anvendt kerneoplysningerne fra PhVWP vedrørende NSAID i forbindelse med gastrointestinal sikkerhed, hudreaktioner og kardiovaskulær sikkerhed (oktober 2005). De nye kerneoplysninger fra PhVWP vedrørende den kardiovaskulære sikkerhed af NSAID (januar 2007) er ligeledes taget i betragtning.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉERNE, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- indbringelsen vedrørte harmoniseringen af produktresuméerne, etiketteringen og indlægssedlen

- det produktresumé og den etikettering og indlægsseddel, der søges godkendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, blev vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og de faglige drøftelse i udvalget -

anbefalede CHMP ændring af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Xefo og tilknyttede navne (se bilag I).

BILAG III

PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xefo og øvrige præparater (se Annex I) 4 mg, filmovertrukne tabletter.
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1filmovertrukken tablet indeholder 4 mg lornoxicam

Indeholder: Laktose 94 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet
Hvid til gullig, aflang, filmovertrukken tablet mærket ”LO4”.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

- Kortvarig lindring af akutte, milde til moderate smerter
- Symptomatisk lindring af smerter og inflammation ved osteoarthritis.
- Symptomatisk lindring af smerter og inflammation ved reumatoid artritis.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Generelt bør dosis fastlægges ud fra den enkelte patients respons på behandling.

Smerter
8 - 16 mg lornoxicam daglig fordelt på 2 - 3 doser. Den maksimale, anbefalede dosis er 16 mg daglig.
Osteoarthritis og reumatoid arthritis
Den initiale, anbefalede dosis er 12 mg lornoxicam daglig fordelt på 2 - 3 doser.
Vedligeholdelsesdosis bør ikke overstige 16 mg daglig.

Xefo filmovertrukne tabletter er til oral administration og skal indtages med en passende væskemængde.

Yderligere information om bestemte befolkningsgrupper

Børn og unge
Lornoxicam bør ikke bruges til børn og unge under 18 år på grund af manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Ældre
Det er ikke nødvendigt at justere dosis til ældre over 65 år. Da ældre har sværere ved at tolerere gastrointestinale bivirkninger, bør lornoxicam administreres med forsigtighed til denne gruppe (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion
Til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er den maksimalt anbefalede døgndosis 12 mg fordelt på 2 - 3 doser (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion
Til patienter med moderat nedsat leverfunktion er den maksimalt anbefalede døgndosis 12 mg fordelt på 2 - 3 doser (se pkt. 4.4).

Bivirkninger kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis, der er nødvendig for symptomkontrol, i så kort tid som muligt (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for lornoxicam eller over for et eller flere af de øvrige indholdsstoffer
- Trombocytopeni
- Overfølsomhed (symptomer som astma, rhinitis, angioødem eller urticaria) over for andre NSAID-præparater, inklusive acetylsalicylsyre
- Svært nedsat hjertefunktion
- Gastrointestinal blødning, cerebrovaskulær blødning eller andre blødningsforstyrrelser
- Tidligere tilfælde af gastrointestinal blødning eller -perforation i forbindelse med NSAID-behandling
- Aktivt ulcus eller tidligere tilfælde af peptisk ulcus/hæmoragi (to eller flere adskilte tilfælde af ulceration eller blødning)
- Svær leverinsufficiens
- Svær nyreinsufficiens (serumkreatinin > 700 µmol/L)
- Graviditet i 3. trimester (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ved følgende tilstande bør Lornoxicam kun gives efter en grundig vurdering af fordele og ulemper ved behandlingen:

- Nedsat nyrefunktion: Lornoxicam bør administreres med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (serumkreatinin 150 - 700 µmol/L). Dette skyldes, at de renale prostaglandiner er nødvendige for at opretholde blodgennemstrømningen i nyrerne. Hvis nyrefunktionen bliver yderligere nedsat under behandlingen, bør behandling med lornoxicam seponeres.
- Nyrefunktionen skal monitoreres hos patienter: som får foretaget større operationer, som har hjerteproblemer, som får diuretika, eller som får medicin, kendt eller mistænkt for at kunne skade nyrerne.
- Patienter med koagulationsforstyrrelser: Det anbefales at følge patienten nøje og udføre laboratorieundersøgelser (f.eks. APTT).
- Nedsat leverfunktion (f.eks. levercirrhose): Da akkumulation af lornoxicam (AUC øges) kan ses efter dosering med 12 – 16 mg daglig hos patienter med nedsat leverfunktion anbefales klinisk monitorering og laboratorieundersøgelser med regelmæssige intervaller. Bortset fra dette tyder det ikke på, at nedsat leverfunktion påvirker lornoxicams farmakokinetiske parametre, hvis man sammenligner med data for raske personer.
- Langtidsbehandling (mere end 3 måneder): Det anbefales at udføre regelmæssige laboratorie-undersøgelser af hæmatologi (hæmoglobin), nyrefunktion (kreatinin) og leverenzymer.
- Ældre (over 65 år): Det anbefales at monitorere nyre- og leverfunktionen. Der bør udvises særlig forsigtighed over for ældre, postoperative patienter.

Lornoxicam bør ikke bruges sammen med andre NSAID-præparater inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere.

Bivirkninger kan minimeres ved at anvende den laveste, effektive dosis, der er nødvendig for symptomkontrol, i så kort tid som muligt (se pkt. 4.2, og gastrointestinale og kardiovaskulære risici nedenstående).

Gastrointestinal blødning, ulceration og perforation: Ligesom ved brugen af alle andre NSAID-præparater er der rapporteret om gastrointestinale blødninger, ulcerationer eller perforationer, som kan være fatale. Disse bivirkninger er opstået når som helst i behandlingsforløbet, med eller uden advarselssymptomer eller alvorlige gastrointestinale fortilfælde.

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation er øget med stigende doser af NSAID hos patienter, der tidligere har haft ulcus (særligt med samtidig blødning eller perforation) (se pkt. 4.3) og hos ældre. Disse patienter bør indlede behandlingen med den lavest mulige dosis.

En kombinationsbehandling med slimhindebeskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes til disse patienter samt til patienter med behov for samtidig behandling med lave doser acetylsalicylsyre eller andre stoffer, som sandsynligt vil øge risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se nedenstående og pkt. 4.5). Regelmæssig klinisk monitorering anbefales.

Patienter, særligt ældre, der tidligere har haft gastrointestinal toksicitet, bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastrointestinal blødning) i særdeleshed i behandlingens startfase.
Patienter, der samtidig får medicin, som kan øge risikoen for gastrointestinalt ulcus eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) eller trombocythæmmende midler som acetylsalicylsyre, bør rådes til forsigtighed (se pkt. 4.5).

Hvis der opstår gastrointestinal blødning eller ulceration hos patienter i behandling med lornoxicam, skal behandlingen seponeres.

Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med gastrointestinale lidelser (særligt colitis ulcerosa og Crohns sygdom), da behandling med NSAID-præparater kan forværre disse tilstande (se pkt. 4.8).

Ældre i behandling med NSAID-præparater har en øget risiko for at få bivirkninger især gastrointestinal blødning og -perforation, som kan være fatal (se pkt. 4.3).

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med hypertension og/eller hjerteinsufficiens, da der er rapporteret om væskeretention og ødemer i forbindelse med NSAID-behandling.

Hensigtsmæssig monitorering og rådgivning er nødvendig til patienter, der tidligere har haft hypertension og/eller svag til moderat kongestiv hjerteinsufficiens, da der er rapporteret om tilfælde af væskeretention og ødemer i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data tyder på, at brug af nogle NSAID (specielt i høje doser og i længerevarende behandling) kan være associeret med en let forhøjet risiko for arterielle trombotiske tilfælde (f.eks. hjerte- eller slagtilfælde). Der er ikke tilstrækkelige data til at udelukke en sådan risiko ved lornoxicam.

Patienter med ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens, etableret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel insufficiens, og/eller cerebrovaskulær sygdom bør kun behandles med lornoxicam efter nøje overvejelse. Tilsvarende overvejelser skal gøres før længerevarende behandling af patienter med risikofaktorer for hjertekarsygdomme (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning).

Samtidig behandling med NSAID-præparater og heparin i forbindelse med spinal- eller epiduralanæstesi øger risikoen for spinalt/epiduralt hæmatom (se pkt. 4.5).

Ved brug af NSAID-præparater er der meget sjældent rapporteret om alvorlige hudreaktioner, som kan være fatale, bl.a. exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, (se pkt. 4.8). Risikoen for sådanne reaktioner synes at være størst tidligt i behandlingen, idet de fleste hudreaktioner forekommer inden for behandlingens første måned. Behandling med lornoxicam bør straks seponeres ved symptomer som udslæt, slimhindelæsioner eller anden overfølsomhedsreaktion.

Lornoxicam skal administreres med forsigtighed til patienter med øget blødningstendens, da det kan hæmme trombocytaggregationen og forlænge blødningstiden.

Samtidig behandling med NSAID og tacrolimus kan øge risikoen for nefrotoksicitet grundet reduceret syntese af prostacyclin i nyrerne. Hos patienter i kombinationsbehandling skal nyrefunktionen derfor monitoreres nøje.

Som med de fleste NSAID er der lejlighedsvis set stigning i serumtransaminase, stigning i serum-bilirubin eller i andre leverfunktionsparametre, ligesom stigning i serumkreatinin og -urinstof såvel som andre afvigende laboratoriefund. Skulle en sådan afvigelse vise sig signifikant eller vedvarende, bør behandlingen med lornoxicam stoppes, og passende undersøgelser skal foretages..

Patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose-/galactosemalabsorption, skal ikke tage denne medicin.

Som for andre lægemidler, der vides at inhibere cyclooxygenase/prostaglandinsyntesen, kan brug af lornoxicam reducere fertiliteten. Lornoxicam bør derfor ikke bruges til kvinder, der planlægger at blive gravide.Hos kvinder, som har vanskeligt ved at blive gravide, eller som bliver undersøgt for infertilitet, bør seponering af lornoxicam overvejes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med lornoxicam og

- cimetidin: medfører højere plasmakoncentrationer af lornoxicam. (Der er ikke påvist interaktion mellem lornoxicam og ranitidin, eller mellem lornoxicam og antacida).
- antikoagulantia: kan forstærke effekten af antikoagulantia, såsom warfarin (se pkt. 4.4). INR-værdier bør nøje monitoreres (gælder alle NSAID).
- phenprocoumon: kan medføre nedsat effekt af phenprocoumonbehandlingen.
- heparin: NSAID øger risikoen for spinalt eller epiduralt hæmatom, når de gives sammen med heparin i forbindelse med spinal- eller epidural anæstesi (gælder alle NSAID).
- ACE-hæmmere: den antihypertensive effekt kan nedsættes.
- diuretika: medfører nedsat diuretisk og antihypertensiv virkning af loop-diuretika og thiazid-diuretika.
- beta-blokkere: medfører nedsat antihypertensiv virkning.
- digoxin: medfører nedsættelse af den renale clearance af digoxin.
- kortikosteroider: medfører øget risiko for gastrointestinalt ulcus eller gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).
- quinolonantibiotika: medfører øget risiko for krampeanfald.
- trombocytfunktionshæmmende midler: medfører øget risiko for gastointestinal blødning (se pkt. 4.4)
- andre NSAID-præparater medfører øget risiko for gastrointestinal blødning.
- methotrexat: resulterer i en højere serumkoncentration af methotrexat. Resultatet heraf kan være forøget toksicitet af methotrexat. Når samtidig behandling er påkrævet, bør patienten monitoreres nøje.
- SSRI (Selective Serotonine Reuptake Inhibitors): medfører øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).
- lithium: NSAID hæmmer den renale clearance.af lithium. Dette kan medføre, at serumkoncentrationen af lithium stiger til værdier over den toksiske grænse. Derfor skal serumlithiumkoncentrationen monitoreres specielt ved initiering, justering og seponering af behandlingen (gælder alle NSAID).
- cyclosporin: medfører øget serumkoncentration af cyclosporin. Dette kan betyde, at nefrotoksiciteten af cyclosporin forøges via renale prostaglandin-medierede effekter. Under kombinationsbehandling bør nyrefunktionen derfor monitoreres.
- sulfonylurinstoffer: medfører forøget risiko for hypoglykæmi.
- kendte inducere og hæmmere af CYP2C9-isoenzymer: lornoxicam (som andre NSAID, der er afhængige af cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) isoenzym) medfører interaktion med CYP2C9-isoenzymer (se afsnittet om Metabolisering under pkt. 5.2).
- tacrolimus: medfører øget risiko for nefrotoksitet grundet den reducerede syntese af prostacyclin i nyrerne. Ved kombinationsbehandling skal nyrefunktionen monitoreres.

Indtagelse sammen med mad kan nedsætte absorptionen med ca. 20% og øge Tmax.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Lornoxicam er kontraindiceret i tredje trimester af graviditeten og bør ikke bruges i første og andet trimester eller under fødslen på grund af manglede klinisk erfaring med gravide.

Der er ikke tilstrækkelig data om brugen af lornoxicam hos gravide. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have skadelig indvirkning på graviditeten og/eller den embryonale/føtale udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for spontan abort og for hjertemisdannelser ved brug af prostaglandinsyntesehæmmere i den tidlige graviditet. Risikoen menes at stige med øget dosis og behandlingsvarighed. Hos dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere medført en øget hyppighed af præ- og postimplantationstab samt embryo-/fosterdød. Under første og andet trimester af graviditeten bør prostaglandinsyntesehæmmere derfor udelukkende gives på tvingende indikation.

I graviditetens tredje trimester kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte fosteret for kardiopulmonær toksicitet (for tidlig lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension) og renal dysfunktion, som kan lede til nyresvigt og dermed en reduceret mængde fostervand.
Ved graviditetens slutning kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte moderen og fosteret for forlænget blødningstid og hæmning af livmoderkontraktioner, hvilket kan forsinke eller forlænge fødselsveerne. Derfor er brugen af lornoxicam kontraindiceret i tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amning
Der foreligger ingen data om udskillelse af lornoxicam i modermælk. Lornoxicam udskilles i mælken hos rotter i relativt høje koncentrationer. Derfor må lornoxicam ikke bruges af ammende.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner
Patienter, som oplever svimmelhed og/eller træthed under behandling med lornoxicam, bør afholde sig fra at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger
De mest almindelige bivirkninger ved NSAID-præparater er af gastrointestinal oprindelse. Peptiske ulcera, perforation eller GI-blødning, som kan være fatal specielt for ældre, kan forekomme (se pkt. 4.4). Kvalme, opkastning, diaré, flatulens, forstoppelse, dyspepsi, abdominale smerter, melæna, haematemesis, ulcerativ stomatit, forværring af colitis og Crohns sygdom (se pkt. 4.4) er rapporteret efter administration af NSAID-præparater. Gastritis ses mindre hyppigt.

Omkring 20 % af alle patienter, der behandles med lornixicam, kan forventes at få bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger er kvalme, dyspepsi, fordøjelsesbesvær, abdominalsmerter, opkastning og diaré. I tilgængelige studier er disse symptomer generelt observeret hos mindre end 10% af patienterne.

Ødemer, hypertension og hjertesvigt er rapporteret i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data tyder på, at brug af nogle NSAID (specielt i høje doser og i længerevarende behandling) kan være associeret med en let forhøjet risiko for arterielle trombotiske tilfælde (f.eks. hjerte- eller slagtilfælde) (se pkt. 4.4).

De bivirkninger, der anføres nedenfor, forekom generelt hos mere end 0,05% af de 6.417 patienter, der blev behandlet i de kliniske fase II-, III- og IV-forsøg.

Meget almindelig (≥1/10); Almindelig (≥1/100, <1/10); Ikke almindelig (≥1/1000, <1/100); Sjælden (≥1/10.000, <1/1.000); Meget sjælden (<1/10.000).

<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>
Sjælden: Pharyngitis.

<u>Blod og lymfesystem</u>
Sjælden: Anæmi, thrombocytopeni, leukopeni, forlænget blødningstid

Meget sjælden: Ekkymose.

Immunsystemet
Sjælden: Overfølsomhedsreaktioner.

Metabolisme og ernæring
Ikke almindelig: Anoreksi, vægtændringer.

Psykiske forstyrrelser
Ikke almindelig: Søvnløshed, depression.
Sjælden: Konfusion, nervøsitet, agitation.

Nervesystemet
Almindelig: Mild og forbigående hovedpine, svimmelhed.
Sjælden: Somnolens, paræstesier, dysgeusia, tremor, migræne.

Øjne
Ikke almindelig: Conjunctivitis
Sjælden: Synsforstyrrelser.

Øre og labyrint
Ikke almindelig: Vertigo, tinnitus.

Hjerte
Ikke almindelig: Palpitationer, takykardi, ødem, hjertesvigt.

Vaskulære sygdomme
Ikke almindelig: rødmen, ødemer.
Sjælden: Hypertension, hedeture, hæmoragi, hæmatom.

Luftveje, thorax og mediastinum
Ikke almindelig: Rhinitis.
Sjælden: Dyspnø, hoste, bronkospasmer.

Mave-tarmkanalen
Almindelig: Kvalme, abdominalsmerter, dyspepsi, diaré; opkastning.
Ikke almindelig: Obstipation, flatulens, ræben, mundtørhed, gastritis, mavesår, øvre abdominalsmerter, duodenale ulcera, ulceration i munden.
Sjælden: Melæna, hæmatemese, stomatitis, esophagitis, gastroesofageal refluks, dysfagi, aftøs stomatitis, glossitis, peptisk ulceration med perforation.

Lever og galdeveje
Ikke almindelig: Forhøjede levertal SGPT (ALT) eller SGOT (AST).
Sjælden: Abnorm leverfunktion.
Meget sjælden: Hepatocellulær skade.

Hud og subkutane væv
Ikke almindelig: Udslæt, pruritus, øget svedtendens, erytematøst udslæt, urticaria, alopeci.
Sjælden: Dermatitis, pupura.
Meget sjælden: ødemer and bulløse reaktioner, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse.

Knogler, led, muskler og bindevæv
Ikke almindelig: Artralgi
Sjælden: Knoglesmerter, muskelspasmer, myalgi.

Nyrer og urinveje
Sjælden: Nykturi, Vandladningsforstyrrelser, Øget urinstof- og kreatininkoncentration i blodet.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Ikke almindelig: Utilpashed, ansigtsødemer.
Sjælden: Astheni.

4.9 Overdosering
På nuværende tidspunkt er der ikke erfaringer med overdosering. Dermed kan konsekvensen af en overdosis ikke defineres, og en specifik behandling kan heller ikke foreslås. Det kan dog forventes, at en overdosering med lornoxicam medfører følgende symptomer: Kvalme, opkastning, cerebrale symptomer (svimmelhed, synsforstyrrelser). Alvorligere symptomer er: ataksi stigende til koma og kramper, lever- og nyrerskader og muligvis koagulationsforstyrrelser.

Ved overdosering eller mistanke om overdosering bør behandlingen straks seponeres. På grund af lornoxicams korte halveringstid, udskilles stoffet hurtigt. Lornoxicam kan ikke fjernes ved dialyse. Der er ingen kendt specifik antidot. De sædvanlige forholdsregler ved forgiftning inklusive maveskylning skal overvejes. Indgift af aktivt kul umiddelbart efter indtagelse af lornoxicam skulle teoretisk nedsætte absorptionen. Gastrointestinale symptomer kan f.eks. behandles med en prostaglandinanalog eller med ranitidin.

4.10 Udlevering
B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation
ATC-kode: M01 AC05, Nonsteroide antiinflammatorika og antirheumatika, oxicam-gruppen.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber
Lornoxicam tilhører oxicamgruppen og er et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) med analgetisk effekt. Lornoxicams virkningsmekanisme er overvejende relateret til hæmning af prostaglandisyntesen (hæmning af cyclooxygenase-enzymet), som fører til en desensibilisering af de perifere nociceptorer og som konsekvens heraf en hæmning af inflammationen. En central effekt af nociception, som er uafhængig af de anti-inflammatoriske effekter, har også været foreslået.

Lornoxicam påvirker ikke legemsfunktioner (f.eks. kropstemperatur, respirationsfrekvens, hjertefrekvens, blodtryk, EKG, spirometri).

Lornoxicams analgetiske egenskaber er blevet påvist i flere kliniske forsøg under udviklingen af lægemidlet.

Gastrointestinale følgesygdomme er almindelige bivirkninger efter behandling med lornoxicam og andre NSAID præparater. Dette skyldes lokal gastrointestinal irritation og systemisk ulcerogen effekt relateret til hæmningen af prostaglandin(PG)-syntesen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber
Absorption
Lornoxicam absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen. Den maksimale plasmakoncentration opnås efter ca. 1 - 2 timer. Den absolutte biotilgængelighed af Lornoxicam "Nycomed" filmovertrukne tabletter (beregnet på AUC) er 90-100 %. Der er ikke observeret first-pass-effekt. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid er 3 til 4 timer.

Ved indtagelse af lornoxicam samtidig med et måltid reduceres C_{max} med ca. 30 %. T_{max} forøges fra 1,5 til 2,3 timer. Absorptionen af lornoxicam (beregnet på AUC) kan blive reduceret med op til 20 %.

Distribution
Lornoxicam findes i plasma både i uændret form og som den hydroxylerede metabolit. Plasmaproteinbindingen er 99 % og er ikke-koncentrationsafhængig.

Metabolisme
Lornoxicam metaboliseres i vid udstrækning i leveren primært til det inaktive 5-hydroxylornoxicam ved hydroxering. CYP2C9 er involveret i metaboliseringen af lornoxicam. På grund af genetisk polymorphisme findes der patienter, som udviser enten hurtigere eller langsommere metabolisering. Hos patienter med langsom metabolisering, kan dette forårsage væsentligt højere plasmakoncentrationer af lornoxicam. Den hydroxerede metabolit udviser ingen farmokologisk aktivitet. Lornoxicam metaboliseres fuldstændigt, ca. 2/3 udskilles via leveren og ca. 1/3 via nyrerne som inaktiv substans.

Lornoxicam inducerer ikke leverenzymer i dyrestudier. Når lornoxicam gives i anbefalede doser viser data fra kliniske undersøgelser ikke tegn på akkumulation af lornoxicam efter gentagne administrationer. Dette underbygges af resultater fra kliniske 1- års studier.

Elimination
Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid er 3 - 4 timer. Efter oral administration udskilles ca. 50% med fæces og 42% via nyrerne, hovedsagelig som 5-hydroxylornoxicam. Eliminationshalveringstiden for 5-hydroxylornoxicam er ca. 9 timer efter en eller to daglige doser givet parenteralt.

Clearance er reduceret med 30 - 40 % hos patienter over 65 år. Bortset fra reduceret clearance, er der ingen signifikant ændring i den farmakokinetiske profil for lornoxicam hos ældre patienter.

Der ses ingen signifikant ændring i den farmakokinetiske profil for lornoxicam hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens, bortset fra akkumulering i patienter med kronisk leversygdom efter behandling i 7 dage med daglige doser på 12 - 16 mg.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata
Data fra konventionelle in vitro-studier omhandlende farmakologisk sikkerhed, flerdosistoksicitet, genotoksicitet og carcinogen effekt, viser ingen speciel risiko for mennesker.

I flere arter har lornoxicam i toksikologiske enkel- og flerdosisstudier medført renal toksicitet og gastrointestinal ulceration.

I dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere resulteret i forhøjet præ- og postimplantationstab og embryo/føtal letalitet. Yderligere er der i dyr, der har fået prostaglandinsyntesehæmmere i den organogenetiske periode, set forhøjet forekomst af forskellige misdannelser, også kardiovaskulære.

Lornoxicam nedsætter fertiliteten (påvirker ovulation og implantation) og har indvirkning på graviditet og fødsel hos rotter. I kaniner og rotter medfører lornoxicam en præmatur lukning af ductus arteriosus pga. hæmning af cyclooxygenase.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer
Tabletkerne:
Croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat, magnesiumstearat, cellulose, mikrokrystallinsk, povidon K 30

Filmovertræk:
Hypromellose, macrogol, talcum, titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder
Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid
5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold
Blister: Må ikke opbevares over 30 °C
Glas: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

6.5 Emballagetype og pakningstørrelser
Blister:
Primær emballage: Lystæt PVC/alufolie. Hver blisterplade indeholder 10 filmovertrukne tabletter.
Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 50 og 100 filmovertrukne tabletter.

Glas:
Primær emballage: Brune glas, klasse III (hydrolytisk) med sølvfarvet aluminium skruelåg.
Pakningsstørrelser: 250 og 500 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering
Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}
<{tlf}>
<{fax}>
<{email}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<[Udfyldes nationalt]>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xefo og øvrige præparater (se Annex I), 8 mg, filmovertrukne tabletter.
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 filmovertrukken tablet indeholder 8 mg lornoxicam

Indeholder: Laktose 90 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet
Hvid til gullig, aflang, filmovertrukken tablet mærket ”LO8”.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

- Kortvarig lindring af akutte, milde til moderate smerter
- Symptomatisk lindring af smerter og inflammation ved osteoartritis.
- Symptomatisk lindring af smerter og inflammation ved reumatoid artritis.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Generelt bør dosis fastlægges ud fra den enkelte patients respons på behandling.

Smerter
8 - 16 mg lornoxicam daglig fordelt på 2 - 3 doser. Den maksimale, anbefalede dosis er 16 mg daglig.

Osteoartritis og reumatoid artritis
Den initiale, anbefalede dosis er 12 mg lornoxicam daglig fordelt på 2 - 3 doser.
Vedligeholdelsesdosis bør ikke overstige 16 mg daglig.

Lornoxicam filmovertrukne tabletter er til oral administration og skal indtages med en passende væskemængde.

Yderligere information om bestemte befolkningsgrupper

Børn og unge
Lornoxicam bør ikke bruges til børn og unge under 18 år på grund af manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Ældre
Det er ikke nødvendigt at justere dosis til ældre over 65 år, med mindre deres nyre- eller leverfunktion er nedsat. Da ældre har sværere ved at tolerere gastrointestinale bivirkninger, bør lornoxicam administreres med forsigtighed til denne gruppe (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion
Til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion er den maksimalt anbefalede døgndosis 12 mg fordelt på 2 - 3 doser (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion
Til patienter med moderat nedsat leverfunktion er den maksimalt anbefalede døgndosis 12 mg fordelt på 2 - 3 doser (se pkt. 4.4).

Bivirkningerne kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis, der er nødvendig for symptomkontrol, i så kort tid som muligt (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for lornoxicam eller over for et eller flere af de øvrige indholdsstoffer
- Trombocytopeni
- Overfølsomhed (symptomer som astma, rhinitis, angioødem eller urticaria) over for andre NSAID-præparater, inklusive acetylsalicylsyre
- Svær hjerteinsufficiens

- Gastrointestinal blødning, cerebrovaskulær blødning eller andre blødningsforstyrrelser
- Tidligere tilfælde af gastrointestinal blødning eller -perforation i forbindelse med NSAID-behandling
- Aktivt ulcus eller tidligere tilfælde af peptisk ulcus/hæmoragi (to eller flere adskilte tilfælde af ulceration eller blødning)
- Svær leverinsufficiens
- Svær nyreinsufficiens (serumkreatinin > 700 µmol/L)
- Graviditet i 3. trimester (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ved følgende tilstande bør Lornoxicam kun gives efter en grundig vurdering af fordele og ulemper ved behandlingen:

- Nedsat nyrefunktion: Lornoxicam bør administreres med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (serumkreatinin 150 - 700 µmol/L). Dette skyldes, at de renale prostaglandiner er nødvendige for at opretholde blodgennemstrømningen i nyrerne. Hvis nyrefunktionen bliver yderligere nedsat under behandlingen, bør behandling med lornoxicam seponeres.
- Nyrefunktionen skal monitoreres hos patienter: som får foretaget større operationer, som har hjerteproblemer, som får diuretika, eller som får medicin, kendt eller mistænkt for at kunne skade nyrerne.
- Patienter med koagulationsforstyrrelser: Det anbefales at følge patienten nøje og udføre laboratorieundersøgelser (f.eks. APTT).
- Nedsat leverfunktion (f.eks. levercirrhose): Da akkumulation af lornoxicam (AUC øges) kan ses efter dosering med 12 – 16 mg daglig hos patienter med nedsat leverfunktion anbefales klinisk monitorering og laboratorieundersøgelser med regelmæssige intervaller. Bortset fra dette tyder det ikke på, at nedsat leverfunktion påvirker lornoxicams farmakokinetiske parametre, hvis man sammenligner med data for raske personer.
- Langtidsbehandling (mere end 3 måneder): Det anbefales at udføre regelmæssige laboratorieundersøgelser af hæmatologi (hæmoglobin), nyrefunktion (kreatinin) og leverenzymer.
- Ældre (over 65 år): Det anbefales at monitorere nyre- og leverfunktionen. Der bør udvises særlig forsigtighed over for ældre, postoperative patienter.

Lornoxicam bør ikke bruges sammen med andre NSAID-præparater inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere.

Bivirkninger kan minimeres ved at anvende den laveste, effektive dosis, der er nødvendig for symptomkontrol, i så kort tid som muligt (se pkt. 4.2, og gastrointestinale og kardiovaskulære risici nedenstående).

Gastrointestinal blødning, ulceration og perforation: Ligesom ved brugen af alle andre NSAID-præparater er der rapporteret gastrointestinale blødninger, ulcerationer eller perforationer, som kan være fatale. Disse bivirkninger er opstået når som helst i behandlingsforløbet, med eller uden advarselssymptomer eller alvorlige gastrointestinale fortilfælde.

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation er øget med stigende doser af NSAID, hos patienter, der tidligere har haft ulcus (særligt med samtidig blødning eller perforation) (se pkt. 4.3) og hos ældre. Disse patienter bør indlede behandlingen med den lavest mulige dosis.
En kombinationsbehandling med slimhindebeskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes til disse patienter samt til patienter med behov for samtidig behandling med lave doser acetylsalicylsyre eller andre stoffer, som sandsynligt vil øge risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se nedenstående og pkt. 4.5). Regelmæssig klinisk monitorering anbefales.

Patienter, særligt ældre, der tidligere har haft gastrointestinal toksicitet bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastrointestinal blødning) i særdeleshed i behandlingens startfase.

Patienter, der samtidig får medicin, som kan øge risikoen for gastrointestinalt ulcus eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) eller trombocythæmmende midler som acetylsalicylsyre, bør rådes til forsigtighed (se pkt. 4.5).

Hvis, der opstår gastrointestinal blødning eller ulceration hos patienter i behandling med lornoxicam, skal behandlingen seponeres.

Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med gastrointestinale lidelser (særligt colitis ulcerosa, Crohns sygdom), da behandling med NSAID-præparater kan forværre disse tilstande (se pkt. 4.8).

Ældre i behandling med NSAID-præparater har en øget risiko for at få bivirkninger især gastrointestinal blødning og –perforation, som kan være fatal (se pkt. 4.3).

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med hypertension og/eller hjerteinsufficiens, da der er rapporteret om væskeretention og ødemer i forbindelse med NSAID-behandling.

Hensigtsmæssig monitorering og rådgivning er nødvendig til patienter, der tidligere har haft hypertension og/eller svag til moderat kongestiv hjerteinsufficiens, da der er rapporteret om tilfælde af væskeretention og ødemer i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data tyder på, at brug af nogle NSAID (specielt i høje doser og i længerevarende behandling) kan være associeret med en let forhøjet risiko for arterielle trombotiske tilfælde (f.eks. hjerte- eller slagtilfælde). Der er ikke tilstrækkelige data til at udelukke en sådan risiko ved lornoxicam.

Patienter med ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens, etableret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel insufficiens, og/eller cerebrovaskulær sygdom bør kun behandles med lornoxicam efter nøje overvejelse. Tilsvarende overvejelser skal gøres før længerevarende behandling af patienter med risikofaktorer for hjertekarsygdomme (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning).

Samtidig behandling med NSAID præparater og heparin i forbindelse med spinal- eller epiduralanæstesi øger risikoen for spinalt/epiduralt hæmatom (se pkt. 4.5).

Ved brug af NSAID-præparater er der meget sjældent rapporteret om alvorlige hudreaktioner, som kan være fatale bl.a. exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.8). Risikoen for sådanne reaktioner synes at være størst tidligt i behandlingen, idet de fleste hudreaktioner forekommer inden for behandlingens første måned. Behandling med lornoxicam bør straks seponeres ved symptomer som udslæt, slimhindelæsioner eller anden overfølsomhedsreaktion.

Lornoxicam skal administreres med forsigtighed til patienter med øget blødningstendens, da det kan hæmme trombocytaggregationen og forlænge blødningstiden.

Samtidig behandling med NSAID og tacrolimus kan øge risikoen for nefrotoksicitet grundet reduceret syntese af prostacyclin i nyrerne. Hos patienter i kombinationsbehandling skal nyrefunktionen derfor monitoreres nøje.

Som med de fleste NSAID er der lejlighedsvis set stigning i serumtransaminase, stigning i serum-bilirubin eller andre leverfunktionsparametre, ligesom stigning i serumkreatinin og -urinstof såvel som andre afvigende laboratoriefund. Skulle en sådan afvigelse vise sig signifikant eller vedvarende, bør behandlingen med lornoxicam stoppes, og passende undersøgelser skal foretages.

Patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose-/galactosemalabsorption, skal ikke tage denne medicin.

Som for andre lægemidler, der vides at inhibere cyclooxygenase/prostaglandinsyntesen, kan brug af lornoxicam reducere fertiliteten. Lornoxicam bør derfor ikke bruges til kvinder, der planlægger at

blive gravide. Hos kvinder, som har vanskeligt ved at blive gravide, eller som bliver undersøgt for infertilitet, bør seponering af lornoxicam overvejes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med lornoxicam og

- cimetidin: medfører højere plasmakoncentrationer af lornoxicam. (Der er ikke påvist interaktion mellem lornoxicam og ranitidin, eller mellem lornoxicam og antacida).
- antikoagulantia: kan forstærke effekten af antikoagulantia, såsom warfarin (se pkt. 4.4). INR-værdier bør nøje monitoreres (gælder alle NSAID).
- phenprocoumon: kan medføre nedsat effekt af phenprocoumonbehandlingen.
- heparin: NSAID øger risikoen for spinalt eller epiduralt hæmatom, når de gives sammen med heparin i forbindelse med spinal- eller epidural anæstesi (gælder alle NSAID).
- ACE-hæmmere: den antihypertensive effekt kan nedsættes
- diuretika: medfører nedsat diuretisk og antihypertensiv virkning af loop-diuretika og thiazid-diuretika.
- beta-blokkere: medfører nedsat antihypertensiv virkning.
- digoxin: medfører nedsættelse af den renale clearance af digoxin.
- kortikosteroider: medfører øget risiko for gastrointestinalt ulcus eller gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).
- quinolonantibiotika: medfører øget risiko for krampeanfald.
- trombocytfunktionshæmmende midler: medfører øget risiko for gastointestinal blødning (se pkt. 4.4)
- andre NSAID-præparater: medfører øget risiko for gastrointestinal blødning.
- methotrexat: resulterer i en højere serumkoncentration af methotrexat. Resultatet heraf kan være forøget toksicitet af methotrexat. Når samtidig behandling er påkrævet, bør patienten monitoreres nøje.
- SSRI (Selective Serotonine Reuptake Inhibitors): medfører øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).
- lithium: NSAID hæmmer den renale clearance af lithium. Dette kan medføre at serumkoncentrationen af lithium stiger til værdier over den toksiske grænse. Derfor skal serumlithiumkoncentrationen monitoreres, specielt ved initiering, justering og seponering af behandlingen (gælder alle NSAID).
- cyclosporin: medfører øget serumkoncentration af cyclosporin. Dette kan betyde at nefrotoksiciteten af cyclosporin forøges via renale prostaglandin-medierede effekter. Under kombinationsbehandling bør nyrefunktionen derfor monitoreres.
- sulfonylurinstoffer: medfører forøget risiko for hypoglykæmi.
- kendte inducere og hæmmere af CYP2C9-isoenzymer: lornoxicam (som andre NSAID, der er afhængige af cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) isoenzym) medfører interaktion med CYP2C9-isoenzymer (se afsnittet om Metabolisering under pkt. 5.2).
- tacrolimus. medfører øget risiko for nefrotoksitet grundet den reducerede syntese af prostacyclin i nyrerne. Ved kombinationsbehandling skal nyrefunktionen monitoreres.

Indtagelse sammen med mad kan nedsætte absorptionen med ca. 20% og øge Tmax.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Lornoxicam er kontraindiceret i tredje trimester af graviditeten og bør ikke bruges i første og andet trimester eller under fødslen på grund af manglede klinisk erfaring med gravide.

Der er ikke tilstrækkelig data om brugen af lornoxicam hos gravide. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have skadelig indvirkning på graviditeten og/eller den embryonale/føtale udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for spontan abort og for hjertemisdannelser ved brug af prostaglandinsyntesehæmmere i den tidlige graviditet. Risikoen menes at stige med øget dosis og behandlingsvarighed. Hos dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere medført en øget hyppighed af præ- og postimplantationstab samt

embryo-/fosterdød. Under første og andet trimester af graviditeten bør prostaglandinsyntese-hæmmere derfor udelukkende gives på tvingende indikation.

I graviditetens tredje trimester kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte fosteret for kardiopulmonær toksicitet (for tidlig lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension) og renal dysfunktion, som kan lede til nyresvigt og dermed en reduceret mængde fostervand.
Ved graviditetens slutning kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte moderen og fosteret for forlænget blødningstid og hæmning af livmoderkontraktioner, hvilket kan forsinke eller forlænge fødselsveerne. Derfor er brugen af lornoxicam kontraindiceret i tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amning
Der foreligger ingen data om udskillelse af lornoxicam i modermælk. Lornoxicam udskilles i mælken hos rotter i relativt høje koncentrationer. Derfor må lornoxicam ikke bruges af ammende.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner
Patienter, som oplever svimmelhed og/eller træthed under behandling med lornoxicam, bør afholde sig fra at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger
De mest almindelige bivirkninger ved NSAID-præparater er af gastrointestinal oprindelse. Peptiske ulcera, perforation eller GI-blødning, som kan være fatal specielt for ældre, kan forekomme (se pkt. 4.4). Kvalme, opkastning, diaré, flatulens, forstoppelse, dyspepsi, abdominale smerter, melæna, haematemesis, ulcerativ stomatit, forværring af colitis og Crohns sygdom (se pkt. 4.4) er rapporteret efter administration af NSAID-præparater. Gastritis ses mindre hyppigt.

Omkring 20 % af alle patienter, der behandles med lornixicam, kan forventes at få bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger er kvalme, dyspepsi, fordøjelsesbesvær, abdominalsmerter, opkastning og diaré. I tilgængelige studier er disse symptomer generelt observeret hos mindre end 10% af patienterne.

Ødemer, hypertension og hjertesvigt er rapporteret i forbindelse med NSAID behandling.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data tyder på, at brug af nogle NSAID (specielt i høje doser og i længerevarende behandling) kan være associeret med en let forhøjet risiko for arterielle trombotiske tilfælde (f.eks. hjerte- eller slagtilfælde) (se pkt. 4.4).

De bivirkninger, der anføres nedenfor, forekom generelt hos mere end 0,05% af de 6.417 patienter, der blev behandlet i de kliniske fase II-, III- og IV-forsøg.

Meget almindelig (≥1/10); Almindelig (≥1/100, <1/10); Ikke almindelig (≥1/1000, <1/100); Sjælden (≥1/10.000, <1/1.000); Meget sjælden (<1/10.000).

<u>Infektioner og parasitære sygdomme</u>
Sjælden: Pharyngitis.

<u>Blod og lymfesystem</u>
Sjælden: Anæmi, thrombocytopeni, leukopeni, forlænget blødningstid
Meget sjælden: Ekkymose.

<u>Immunsystemet</u>
Sjælden: Overfølsomhedsreaktioner.

<u>Metabolisme og ernæring</u>
Ikke almindelig: Anoreksi, vægtændringer.

<u>Psykiske forstyrrelser</u>

Ikke almindelig: Søvnløshed, depression.
Sjælden: Konfusion, nervøsitet, agitation.

Nervesystemet
Almindelig: Mild og forbigående hovedpine, svimmelhed.
Sjælden: Somnolens, paræstesier, dysgeusia, tremor, migræne.

Øjne
Ikke almindelig: Conjunctivitis
Sjælden: Synsforstyrrelser.

Øre og labyrint
Ikke almindelig: Vertigo, tinnitus.

Hjerte
Ikke almindelig: Palpitationer, takykardi, ødem, hjertesvigt.

Vaskulære sygdomme
Ikke almindelig: rødmen, ødemer.
Sjælden: Hypertension, hedeture, hæmoragi, hæmatom.

Luftveje, thorax og mediastinum
Ikke almindelig: Rhinitis.
Sjælden: Dyspnø, hoste, bronkospasmer.

Mave-tarmkanalen
Almindelig: Kvalme, abdominalsmerter, dyspepsi, diaré; opkastning.
Ikke almindelig: Obstipation, flatulens, ræben, mundtørhed, gastritis, mavesår, øvre abdominalsmerter, duodenale ulcera, ulceration i munden.
Sjælden: Melæna, hæmatemese, stomatitis, esophagitis, gastroesofageal refluks, dysfagi, aftøs stomatitis, glossitis, peptisk ulceration med perforation.

Lever og galdeveje
Ikke almindelig: Forhøjede levertal SGPT (ALT) eller SGOT (AST).
Sjælden: Abnorm leverfunktion.
Meget sjælden: Hepatocellulær skade.

Hud og subkutane væv
Ikke almindelig: Udslæt, pruritus, øget svedtendens, erytematøst udslæt, urticaria, alopeci.
Sjælden: Dermatitis, pupura.
Meget sjælden: ødemer and bulløse reaktioner, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse.

Knogler, led, muskler og bindevæv
Ikke almindelig: Artralgi
Sjælden: Knoglesmerter, muskelspasmer, myalgi.

Nyrer og urinveje
Sjælden: Nykturi, Vandladningsforstyrrelser, Øget urinstof- og kreatininkoncentration i blodet.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Ikke almindelig: Utilpashed, ansigtsødemer.
Sjælden: Astheni.

4.9 Overdosering
På nuværende tidspunkt er der ikke erfaringer med overdosering. Dermed kan konsekvensen af en overdosis ikke defineres, og en specifik behandling kan heller ikke foreslås. Det kan dog forventes, at

en overdosering med lornoxicam medfører følgende symptomer: Kvalme, opkastning, cerebrale symptomer (svimmelhed, synsforstyrrelser). Alvorligere symptomer er: ataksi stigende til koma og kramper, lever- og nyrerskader og muligvis koagulationsforstyrrelser.

Ved overdosering eller mistanke om overdosering bør behandlingen straks seponeres. På grund af lornoxicams korte halveringstid, udskilles stoffet hurtigt. Lornoxicam kan ikke fjernes ved dialyse. Der er ingen kendt specifik antidot. De sædvanlige forholdsregler ved forgiftning inklusive maveskylning skal overvejes. Indgift af aktivt kul umiddelbart efter indtagelse af lornoxicam skulle teoretisk nedsætte absorptionen. Gastrointestinale symptomer kan f.eks. behandles med en prostaglandinanalog eller med ranitidin.

4.10 Udlevering
B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation
ATC-kode: M01 AC05, Nonsteroide antiinflammatorika og antirheumatika, oxicam-gruppen.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber
Lornoxicam tilhører oxicamgruppen og er et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) med analgetisk effekt. Lornoxicams virkningsmekanisme er overvejende relateret til hæmning af prostaglandisyntesen (hæmning af cyclooxygenase-enzymet), som fører til en desensibilisering af de perifere nociceptorer og som konsekvens heraf en hæmning af inflammationen. En central effekt af nociception, som er uafhængig af de anti-inflammatoriske effekter, har også været foreslået.

Lornoxicam påvirker ikke legemsfunktioner (f.eks. kropstemperatur, respirationsfrekvens, hjertefrekvens, blodtryk, EKG, spirometri).

Lornoxicams analgetiske egenskaber er blevet påvist i flere kliniske forsøg under udviklingen af lægemidlet.

Gastrointestinale følgesygdomme er almindelige bivirkninger efter behandling med lornoxicam og andre NSAID præparater. Dette skyldes lokal gastrointestinal irritation og systemisk ulcerogen effekt relateret til hæmningen af prostaglandin(PG)-syntesen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber
Absorption
Lornoxicam absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen. Den maksimale plasmakoncentration opnås efter ca. 1 - 2 timer. Den absolutte biotilgængelighed af Lornoxicam "Nycomed" filmovertrukne tabletter (beregnet på AUC) er 90-100 %. Der er ikke observeret first-pass-effekt. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid er 3 til 4 timer.

Ved indtagelse af lornoxicam samtidig med et måltid reduceres C_{max} med ca. 30 %. T_{max} forøges fra 1,5 til 2,3 timer. Absorptionen af lornoxicam (beregnet på AUC) kan blive reduceret med op til 20 %.

Distribution
Lornoxicam findes i plasma både i uændret form og som den hydroxylerede metabolit. Plasmaproteinbindingen er 99 % og er ikke-koncentrationsafhængig.

Metabolisme
Lornoxicam metaboliseres i vid udstrækning i leveren primært til det inaktive 5-hydroxylornoxicam ved hydroxering. CYP2C9 er involveret i metaboliseringen af lornoxicam. På grund af genetisk polymorphisme findes der patienter, som udviser enten hurtigere eller langsommere metabolisering. Hos patienter med langsom metabolisering, kan dette forårsage væsentligt højere plasmakoncentrationer af lornoxicam. Den hydroxerede metabolit udviser ingen farmokologisk

aktivitet. Lornoxicam metaboliseres fuldstændigt, ca. 2/3 udskilles via leveren og ca. 1/3 via nyrerne som inaktiv substans.

Lornoxicam inducerer ikke leverenzymer i dyrestudier. Når lornoxicam gives i anbefalede doser viser data fra kliniske undersøgelser ikke tegn på akkumulation af lornoxicam efter gentagne administrationer. Dette underbygges af resultater fra kliniske 1- års studier.

Elimination
Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid er 3 - 4 timer. Efter oral administration udskilles ca. 50% med fæces og 42% via nyrerne, hovedsagelig som 5-hydroxylornoxicam. Eliminationshalveringstiden for 5-hydroxylornoxicam er ca. 9 timer efter en eller to daglige doser givet parenteralt.

Clearance er reduceret med 30 - 40 % hos patienter over 65 år. Bortset fra reduceret clearance, er der ingen signifikant ændring i den farmakokinetiske profil for lornoxicam hos ældre patienter.

Der ses ingen signifikant ændring i den farmakokinetiske profil for lornoxicam hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens, bortset fra akkumulering i patienter med kronisk leversygdom efter behandling i 7 dage med daglige doser på 12 - 16 mg.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata
Data fra konventionelle in vitro-studier omhandlende farmakologisk sikkerhed, flerdosistoksicitet, genotoksicitet og carcinogen effekt, viser ingen speciel risiko for mennesker.

I flere arter har lornoxicam i toksikologiske enkel- og flerdosisstudier medført renal toksicitet og gastrointestinal ulceration.

I dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere resulteret i forhøjet præ- og postimplantationstab og embryo/føtal letalitet. Yderligere er der i dyr, der har fået prostaglandinsyntesehæmmere i den organogenetiske periode, set forhøjet forekomst af forskellige misdannelser, også kardiovaskulære.

Lornoxicam nedsætter fertiliteten (påvirker ovulation og implantation) og har indvirkning på graviditet og fødsel hos rotter. I kaniner og rotter medfører lornoxicam en præmatur lukning af ductus arteriosus pga. hæmning af cyclooxygenase.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer
Tabletkerne:
Croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat, magnesiumstearat, cellulose, mikrokrystallinsk, povidon K 30

Filmovertræk:
Hypromellose, macrogol, talcum, titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder
Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid
5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold
Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningstørrelser

Blister:
Primær emballage: Lystæt PVC/alufolie. Hver blisterplade indeholder 10 filmovertrukne tabletter.
Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 50 og 100 filmovertrukne tabletter.

Glas:
Primær emballage: Brune glas, klasse III (hydrolytisk) med sølvfarvet aluminium skruelåg.
Pakningsstørrelser: 250 og 500 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}
<{tlf}>
<{fax}>
<{email}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<[Udfyldes nationalt]>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xefo Rapid, 8 mg, filmovertrukne tabletter.
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 filmovertrukken tablet indeholder 8 mg lornoxicam

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet
Hvid til gullig, rund, bikonveks, filmovertrukken tablet.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

- Kortvarig lindring af akutte, milde til moderate smerter

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Generelt bør dosis fastlægges ud fra den enkelte patients respons på behandling.

Akut smerte
8 - 16 mg lornoxicam daglig givet i doser af 8 mg. Den første behandllingsdag bør initialdosis være 16 mg efterfulgt af 8 mg 12 timer senere. Herefter er den anbefalede, maksimale dosis 16 mg daglig.

Xefo Rapid filmovertrukne tabletter er til oral administration. Tabletterne bør indtages med tilstrækkelig mængde væske.

Yderligere information om bestemte befolkningsgrupper

Børn og unge
Lornoxicam bør ikke bruges til børn og unge under 18 år på grund af manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Ældre
Det er ikke nødvendigt at justere dosis til ældre over 65 år, med mindre deres nyre- eller leverfunktion er nedsat. Da ældre har sværere ved at tolerere gastrointestinale bivirkninger, bør lornoxicam administreres med forsigtighed til denne gruppe (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion
Det anbefales at nedsætte doseringsfrekvens til 1 gang daglig.

Nedsat leverfunktion
Det anbefales at nedsætte doseringsfrekvens til 1 gang daglig.

Bivirkningerne kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis, der er nødvendig for symptomkontrol, i så kort tid som muligt (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for lornoxicam eller over for et eller flere af de øvrige indholdsstoffer
- Trombocytopeni
- Overfølsomhed (symptomer som astma, rhinitis, angioødem eller urticaria) over for andre NSAID-præparater, inklusive acetylsalicylsyre
- Svært nedsat hjertefunktion
- Gastrointestinal blødning, cerebrovaskulær blødning eller andre blødningsforstyrrelser
- Tidligere tilfælde af gastrointestinal blødning eller -perforation i forbindelse med NSAID-behandling
- Aktivt ulcus eller tidligere tilfælde af peptisk ulcus/hæmoragi (to eller flere adskilte tilfælde af ulceration eller blødning)
- Svær leverinsufficiens
- Svær nyreinsufficiens (serumkreatinin > 700 µmol/L)
- Graviditet i 3. trimester (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ved følgende tilstande bør Lornoxicam kun gives efter en grundig vurdering af fordele og ulemper ved behandlingen:

- Nedsat nyrefunktion: Lornoxicam bør administreres med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (serumkreatinin 150 - 700 µmol/L). Dette skyldes, at de renale prostaglandiner er nødvendige for at opretholde blodgennemstrømningen i nyrerne. Hvis nyrefunktionen bliver yderligere nedsat under behandlingen, bør Lornoxicam seponeres.
- Nyrefunktionen skal monitoreres hos patienter: som får foretaget større operationer, som har hjerteproblemer, som får diuretika, eller som får medicin, kendt eller mistænkt for at kunne skade

nyrerne.
- Patienter med koagulationsforstyrrelser: Det anbefales at følge patienten nøje og udføre laboratorieundersøgelser (f.eks. APTT).
- Nedsat leverfunktion (f.eks. levercirrhose): Da akkumulation af lornoxicam (AUC øges) kan ses efter dosering med 12 – 16 mg daglig hos patienter med nedsat leverfunktion anbefales klinisk monitorering og laboratorieundersøgelser med regelmæssige intervaller. Derimod tyder det ikke på, at nedsat leverfunktion påvirker lornoxicams farmakokinetiske parametre, hvis man sammenligner med data for raske personer.
- Langtidsbehandling (mere end 3 måneder): Det anbefales at udføre regelmæssige laboratorieundersøgelser af hæmatologi (hæmoglobin), nyrefunktion (kreatinin) og leverenzymer.
- Ældre (over 65 år): Det anbefales at monitorere nyre- og leverfunktionen. Der bør udvises særlig forsigtighed over for ældre, postoperative patienter.

Lornoxicam bør ikke bruges sammen med andre NSAID-præparater inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere.

Bivirkningerne kan minimeres ved at anvende den laveste, effektive dosis, der er nødvendig for symptomkontrol, i så kort tid som muligt (se pkt. 4.2, og gastrointestinale og kardiovaskulære risici nedenstående).

Gastrointestinal blødning, ulceration og perforation: Ligesom ved brugen af alle andre NSAID-præparater er der rapporteret om gastrointestinale blødninger, ulcerationer eller perforationer, som kan være fatale. Disse bivirkninger er opstået når som helst i behandlingsforløbet, med eller uden advarselssymptomer eller alvorlige gastrointestinale fortilfælde.

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation er øget med stigende doser af NSAID, hos patienter, der tidligere har haft ulcus (særligt med samtidig blødning eller perforation) (se pkt. 4.3) og hos ældre. Disse patienter bør indlede behandlingen med den lavest mulige dosis.
En kombinationsbehandling med slimhindebeskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes til disse patienter samt til patienter med behov for samtidig behandling med lave doser acetylsalicylsyre eller andre stoffer, som sandsynligt vil øge risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se nedenstående og pkt. 4.5). Regelmæssig klinisk monitorering anbefales.

Patienter, særligt ældre, der tidligere har haft gastrointestinal toksicitet bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastrointestinal blødning) i særdeleshed i behandlingens startfase. Patienter, der samtidig får medicin, som kan øge risikoen for gastrointestinalt ulcus eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) eller trombocythæmmende midler som acetylsalicylsyre, bør rådes til forsigtighed (se pkt. 4.5).

Hvis, der opstår gastrointestinal blødning eller ulceration opstår hos patienter i behandling med lornoxicam, skal behandlingen seponeres.

Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med gastrointestinale lidelser (særligt colitis ulcerosa, Crohns sygdom), da behandling med NSAID-præparater kan forværre disse tilstande (se pkt. 4.8).

Ældre i behandling med NSAID-præparater har en øget risiko for at få bivirkninger især gastrointestinal blødning og –perforation, som kan være fatal (se pkt. 4.3).

Der bør udvises forsigtighed til patienter med hypertension og/eller hjerteinsufficiens, da der er rapporteret om væskeretention og ødemer i forbindelse med NSAID-behandling.

Hensigtsmæssig monitorering og rådgivning er nødvendig til patienter, der tidligere har haft hypertension og/eller svag til moderat kongestiv hjerteinsufficiens, da der er rapporteret om tilfælde af væskeretention og ødemer i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data tyder på, at brug af nogle NSAID (specielt i høje doser og i længerevarende behandling) kan være associeret med en let forhøjet risiko for arterielle trombotiske tilfælde (f.eks. hjerte- eller slagtilfælde). Der er ikke tilstrækkelige data til at udelukke en sådan risiko ved lornoxicam.

Patienter med ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens, etableret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel insufficiens, og/eller cerebrovaskulær sygdom bør kun behandles med lornoxicam efter nøje overvejelse. Tilsvarende overvejelser skal gøres før længerevarende behandling af patienter med risikofaktorer for hjertekarsygdomme (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning).

Samtidig behandling med NSAID-præparater og heparin i forbindelse med spinal- eller epiduralanæstesi øger risikoen for spinalt/epiduralt hæmatom (se pkt. 4.5).

Ved brug af NSAID-præparater er der meget sjældent rapporteret om alvorlige hudreaktioner, som kan være fatale bl.a. exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.8),. Risikoen for sådanne reaktioner synes at være størst tidligt i behandlingen, idet de fleste hudreaktioner forekommer inden for behandlingens første måned. Behandling med lornoxicam bør straks seponeres ved symptomer som udslæt, slimhindelæsioner eller anden overfølsomhedsreaktion.

Lornoxicam skal administreres med forsigtighed til patienter med øget blødningstendens, da det kan hæmme trombocytaggregationen og forlænge blødningstiden.

Samtidig behandling med NSAID og tacrolimus kan øge risikoen for nefrotoksicitet grundet reduceret syntese af prostacyclin i nyrerne. Hos patienter i kombinationsbehandling skal nyrefunktionen derfor monitoreres nøje.

Som med de fleste NSAID er der lejlighedsvis set stigning i serumtransaminase, stigning i serum-bilirubin eller andre leverfunktionsparametre, ligesom stigning i serumkreatinin og -urinstof såvel som andre afvigende laboratoriefund. Skulle en sådan afvigelse vise sig signifikant eller vedvarende, bør behandlingen med lornoxicam stoppes, og passende undersøgelser skal foretages.

Som for andre lægemidler, der vides at inhibere cyclooxygenase/prostaglandinsyntesen, kan brug af lornoxicam reducere fertiliteten. Lornoxicam anbefales derfor ikke til kvinder, der planlægger at blive gravide. Hos kvinder, som har vanskeligt ved at blive gravide eller som bliver undersøgt for infertilitet, bør seponering af lornoxicam overvejes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med lornoxicam og

- cimetidin: medfører højere plasmakoncentrationer af lornoxicam. (Der er ikke påvist interaktion mellem lornoxicam og ranitidin, eller mellem lornoxicam og antacida).
- antikoagulantia: kan forstærke effekten af antikoagulantia, såsom warfarin (se pkt. 4.4). INR-værdier bør nøje monitoreres (gælder alle NSAID).
- phenprocoumon: kan medføre nedsat effekt af phenprocoumonbehandlingen.
- heparin: NSAID øger risikoen for spinalt eller epiduralt hæmatom, når de gives sammen med heparin i forbindelse med spinal- eller epidural anæstesi (gælder alle NSAID).
- ACE-hæmmere: den antihypertensive effekt kan nedsættes.
- diuretika: medfører nedsat diuretisk og antihypertensiv virkning af loop-diuretika og thiazid-diuretika.
- beta-blokkere: medfører nedsat antihypertensiv virkning.
- digoxin: medfører nedsættelse af den renale clearance af digoxin.
- kortikosteroider: medfører øget risiko for gastrointestinalt ulcus eller gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).
- quinolonantibiotika: medfører øget risiko for krampeanfald.
- trombocytfunktionshæmmende midler: medfører øget risiko for gastointestinal blødning (se pkt. 4.4)
- andre NSAID-præparater: medfører øget risiko for gastrointestinal blødning.

- methotrexat: resulterer i en højere serumkoncentration af methotrexat. Resultatet heraf kan være forøget toksicitet af methotrexat. Når samtidig behandling er påkrævet, bør patienten monitoreres nøje.
- SSRI (Selective Serotonine Reuptake Inhibitors): medfører øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).
- lithium: NSAID hæmmer den renale clearance af lithium. Dette kan medføre at serumkoncentrationen af lithium stiger til værdier over den toksiske grænse. Derfor skal serumlithiumkoncentrationen monitoreres, specielt ved initiering, justering og seponering af behandlingen (gælder alle NSAID).
- cyclosporin: medfører øget serumkoncentration af cyclosporin. Dette kan betyde, at nefrotoksiciteten af cyclosporin forøges via renale prostaglandin-medierede effekter. Under kombinationsbehandling bør nyrefunktionen derfor monitoreres.
- sulfonylurinstoffer: medfører forøget risiko for hypoglykæmi.
- kendte inducere og hæmmere af CYP2C9-isoenzymer: lornoxicam (som andre NSAID, der er afhængige af cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) isoenzym) medfører interaktion CYP2C9-isoenzymer (se afsnittet om Metabolisering under pkt. 5.2).
- tacrolimus: medfører øget risiko for nefrotoksitet grundet den reducerede syntese af prostacyclin i nyrerne. Ved kombinationsbehandling skal nyrefunktionen monitoreres.

Indtagelse sammen med mad kan nedsætte absorptionen med ca. 20% og øge Tmax.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Lornoxicam er kontraindiceret i tredje trimester af graviditeten og bør ikke bruges i første og andet trimester eller under fødslen på grund af manglede klinisk erfaring med gravide.

Der er ikke tilstrækkelig data om brugen af lornoxicam hos gravide. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have skadelig indvirkning på graviditeten og/eller den embryonale/føtale udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for spontan abort og for hjertemisdannelser ved brug af prostaglandinsyntesehæmmere i den tidlige graviditet. Risikoen menes at stige med øget dosis og behandlingsvarighed. Hos dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere medført en øget hyppighed af præ- og postimplantationstab samt embryo-/fosterdød. Under første og andet trimester af graviditeten bør prostaglandinsyntesehæmmere derfor udelukkende gives på tvingende indikation.

I graviditetens tredje trimester kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte fosteret for kardiopulmonær toksicitet (for tidlig lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension) og renal dysfunktion, som kan lede til nyresvigt og dermed en reduceret mængde fostervand.
Ved graviditetens slutning kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte moderen og fosteret for forlænget blødningstid og hæmning af livmoderkontraktioner, hvilket kan forsinke eller forlænge fødselsveerne. Derfor er brugen af lornoxicam kontraindiceret i tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amning

Der foreligger ingen data om udskillelse af lornoxicam i modermælk. Lornoxicam udskilles i mælken hos rotter i relativt høje koncentrationer. Derfor må lornoxicam ikke bruges af ammende.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Patienter, som oplever svimmelhed og/eller træthed under behandling med lornoxicam, bør afholde sig fra at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger ved NSAID-præparater er af gastrointestinal oprindelse. Peptiske ulcera, perforation eller GI blødning, som kan være fatal specielt for ældre, kan forekomme (se pkt. 4.4). Kvalme, opkastning, diaré, flatulens, forstoppelse, dyspepsi, abdominale smerter, melæna,

haematemesis, ulcerativ stomatit, forværring af colitis og Crohns sygdom (se pkt. 4.4) er rapporteret efter administration af NSAID-præparater. Gastritis ses mindre hyppigt.

Omkring 20 % af alle patienter, der behandles med lornixicam, kan forventes at få bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger er kvalme, dyspepsi, fordøjelsesbesvær, abdominalsmerter, opkastning og diaré. I tilgængelige studier er disse symptomer generelt observeret hos mindre end 10% af patienterne.
Ødemer, hypertension og hjertesvigt er rapporteret i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data tyder på, at brug af nogle NSAID (specielt i høje doser og i længerevarende behandling) kan være associeret med en let forhøjet risiko for arterielle trombotiske tilfælde (f.eks. hjerte- eller slagtilfælde) (se pkt. 4.4).

De bivirkninger, der anføres nedenfor, forekom generelt hos mere end 0,05% af de 6.417 patienter, der blev behandlet i de kliniske fase II-, III- og IV-forsøg.

Meget almindelig (≥1/10); Almindelig (≥1/100, <1/10); Ikke almindelig (≥1/1000, <1/100); Sjælden (≥1/10.000, <1/1.000); Meget sjælden (<1/10.000).

Infektioner og parasitære sygdomme
Sjælden: Pharyngitis.

Blod og lymfesystem
Sjælden: Anæmi, thrombocytopeni, leukopeni, forlænget blødningstid
Meget sjælden: Ekkymose.

Immunsystemet
Sjælden: Overfølsomhedsreaktioner.

Metabolisme og ernæring
Ikke almindelig: Anoreksi, vægtændringer.

Psykiske forstyrrelser
Ikke almindelig: Søvnløshed, depression.
Sjælden: Konfusion, nervøsitet, agitation.

Nervesystemet
Almindelig: Mild og forbigående hovedpine, svimmelhed.
Sjælden: Somnolens, paræstesier, dysgeusia, tremor, migræne.

Øjne
Ikke almindelig: Conjunctivitis
Sjælden: Synsforstyrrelser.

Øre og labyrint
Ikke almindelig: Vertigo, tinnitus.

Hjerte
Ikke almindelig: Palpitationer, takykardi, ødem, hjertesvigt.

Vaskulære sygdomme
Ikke almindelig: rødmen, ødemer.
Sjælden: Hypertension, hedeture, hæmoragi, hæmatom.

Luftveje, thorax og mediastinum
Ikke almindelig: Rhinitis.
Sjælden: Dyspnø, hoste, bronkospasmer.

Mave-tarmkanalen
Almindelig: Kvalme, abdominalsmerter, dyspepsi, diaré; opkastning.
Ikke almindelig: Obstipation, flatulens, ræben, mundtørhed, gastritis, mavesår, øvre abdominalsmerter, duodenale ulcera, ulceration i munden.
Sjælden: Melæna, hæmatemese, stomatitis, esophagitis, gastroesofageal refluks, dysfagi, aftøs stomatitis, glossitis, peptisk ulceration med perforation.

Lever og galdeveje
Ikke almindelig: Forhøjede levertal SGPT (ALT) eller SGOT (AST).
Sjælden: Abnorm leverfunktion.
Meget sjælden: Hepatocellulær skade.

Hud og subkutane væv
Ikke almindelig: Udslæt, pruritus, øget svedtendens, erytematøst udslæt, urticaria, alopeci.
Sjælden: Dermatitis, pupura.
Meget sjælden: ødemer and bulløse reaktioner, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse.

Knogler, led, muskler og bindevæv
Ikke almindelig: Arthralgi
Sjælden: Knoglesmerter, muskelspasmer, myalgi.

Nyrer og urinveje
Sjælden: Nykturi, vandladningsforstyrrelser, øget urinstof- og kreatininkoncentration i blodet.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Ikke almindelig: Utilpashed, ansigtsødemer.
Sjælden: Astheni.

4.9 Overdosering
På nuværende tidspunkt er der ikke erfaringer med overdosering. Dermed kan konsekvensen af en overdosis ikke defineres, og en specifik behandling kan heller ikke foreslås. Det kan dog forventes, at en overdosering med lornoxicam medfører følgende symptomer: Kvalme, opkastning, cerebrale symptomer (svimmelhed, synsforstyrrelser). Alvorligere symptomer er: ataksi stigende til koma og kramper, lever- og nyrerskader og muligvis koagulationsforstyrrelser.

Ved overdosering eller mistanke om overdosering bør behandlingen straks seponeres. På grund af lornoxicams korte halveringstid, udskilles stoffet hurtigt. Lornoxicam kan ikke fjernes ved dialyse. Der er ingen kendt specifik antidot. De sædvanlige forholdsregler ved forgiftning inklusive maveskylning skal overvejes. Indgift af aktivt kul umiddelbart efter indtagelse af lornoxicam skulle teoretisk nedsætte absorptionen. Gastrointestinale symptomer kan f.eks. behandles med en prostaglandinanalog eller med ranitidin.

4.10 Udlevering
B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation
ATC-kode: M01 AC05, Nonsteroide antiinflammatorika og antirheumatika, oxicam-gruppen.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber
Lornoxicam tilhører oxicamgruppen og er et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) med analgetisk effekt. Lornoxicams virkningsmekanisme er overvejende relateret til hæmning af prostaglandinsyntesen (hæmning af cyclooxygenase-enzymet), som fører til en desensibilisering af de

perifere nociceptorer og som konsekvens heraf en hæmning af inflammationen. En central effekt af nociception, som er uafhængig af de anti-inflammatoriske effekter, har også været foreslået.

Lornoxicam påvirker ikke legemsfunktioner (f.eks. kropstemperatur, respirationsfrekvens, hjertefrekvens, blodtryk, EKG, spirometri).

Lornoxicams analgetiske egenskaber er blevet påvist i flere kliniske forsøg under udviklingen af lægemidlet.

Gastrointestinale følgesygdomme er almindelige bivirkninger efter behandling med lornoxicam og andre NSAID præparater. Dette skyldes lokal gastrointestinal irritation og systemisk ulcerogen effekt relateret til hæmningen af prostaglandin(PG)-syntesen.

I et klinisk forsøg med patienter med smerter efter dentalkirurgi har Xefo Rapid filmovertrukne tabletter vist en hurtigere indtrædende virkning (hurtigere lindring) end ved behandling med Xefo tabletter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Lornoxicam absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt fra mave-tarmkanalen. Den maksimale plasmakoncentration opnås efter ca. 30 minutter. C_{max} for Xefo Rapid filmovertrukne tabletter er højere end C_{max} for Xefo filmovertrukne tabletter og ækvivalent med C_{max} for den parenterale formulering af lornoxicam. Den absolutte biotilgængelighed af Xefo Rapid filmovertrukne tabletter er 90-100 %, hvilket er ækvivalent med Xefo filmovertrukne tabletter. Der er ikke set first-pass-effekt. Den gennemsnitlige elimineringshalveringstid er 3-4 timer.

Der er ikke tilgængelige data for indtagelse af Xefo Rapid filmovertrukne tabletter samtidig med et måltid, men baseret på data for Xefo filmovertrukne tabletter må det forventes at C_{max} reduceres, T_{max} forøges, og absorptionen af lornoxicam (beregnet på AUC) reduceres.

Distribution

Lornoxicam findes i plasma både i uændret form og som den hydroxylerede metabolit. Plasmaproteinbindingen er 99 % og er ikke-koncentrationsafhængig.

Metabolisme

Lornoxicam metaboliseres i vid udstrækning i leveren primært til det inaktive 5-hydroxylornoxicam ved hydroxering. CYP2C9 er involveret i metaboliseringen af lornoxicam. På grund af genetisk polymorphisme findes der patienter, som udviser enten hurtigere eller langsommere metabolisering. Hos patienter med langsom metabolisering, kan dette forårsage væsentligt højere plasmakoncentrationer af lornoxicam. Den hydroxerede metabolit udviser ingen farmokologisk aktivitet. Lornoxicam metaboliseres fuldstændigt, ca. 2/3 udskilles via leveren og ca. 1/3 via nyrerne som inaktiv substans.

Lornoxicam inducerer ikke leverenzymer i dyrestudier. Når lornoxicam gives i anbefalede doser viser data fra kliniske undersøgelser ikke tegn på akkumulation af lornoxicam efter gentagne administrationer. Dette underbygges af resultater fra kliniske 1- års studier.

Elimination

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid er 3 til 4 timer. Efter oral administration udskilles ca. 50% med fæces og 42% via nyrerne, hovedsagelig som 5-hydroxylornoxicam. Eliminationshalveringstiden for 5-hydroxylornoxicam er ca. 9 timer efter en eller to daglige doser givet parenteralt.

Clearance er reduceret med 30 - 40 % hos patienter over 65 år. Bortset fra reduceret clearance, er der ingen signifikant ændring i den farmakokinetiske profil for lornoxicam hos ældre patienter.

Der ses ingen signifikant ændring i den farmakokinetiske profil for lornoxicam hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens, bortset fra akkumulering i patienter med kronisk leversygdom efter behandling i 7 dage med daglige doser på 12 - 16 mg.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Data fra konventionelle in vitro-studier omhandlende farmakologisk sikkerhed, flerdosistoksicitet, genotoksicitet og carcinogen effekt, viser ingen speciel risiko for mennesker.

I flere arter har lornoxicam i toksikologiske enkel- og flerdosisstudier medført renal toksicitet og gastrointestinal ulceration.

I dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere resulteret i forhøjet præ- og postimplantationstab og embryo/føtal letalitet. Yderligere er der i dyr, der har fået prostaglandinsyntesehæmmere i den organogenetiske periode, set forhøjet forekomst af forskellige misdannelser, også kardiovaskulære.

Lornoxicam nedsætter fertiliteten (påvirker ovulation og implantation) og har indvirkning på graviditet og fødsel hos rotter. I kaniner og rotter medfører lornoxicam en præmatur lukning af ductus arteriosus pga. hæmning af cyclooxygenase.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne:
Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumhydrogencarbonat
Calciumhydrogenphosphat, vandfri
Lavt substitueret hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose
Calciumstearat

Filmovertræk:
Titandioxid (E 171)
Talcum
Propylenglycol
Hypromellose

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30° C.

6.5 Emballagetype og pakningstørrelser

Aluminium/Aluminiumblister:

Pakningsstørrelser: 6, 10, 20, 30, 50, 100 og 250 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}
<{tlf}>
<{fax}>
<{email}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<[Udfyldes nationalt]>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xefo og øvrige præparater (se Annex I), 8 mg, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas indeholder 8 mg lornoxicam.
Færdigblandet opløsning: 1 ml. indeholder 4 mg lornoxicam.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Pulver: gult, fast materiale
Solvens: klar opløsning
Osmolariteten af den færdigblandede opløsning er omkring 328 mosmol/kg og pH er ca. 8.7.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Kortvarig lindring af akutte, milde til moderate smerter

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Generelt bør dosis fastlægges ud fra den enkelte patients respons på behandling.
<u>Smerter</u>

Anbefalet dosis: 8 mg intravenøst eller intramusculær. Daglig dosis bør ikke overstige 16 mg. Nogle patienter kan have brug for yderligere 8 mg indenfor de første 24 timer.
Administrationsvejen er intravenøs (i.v.) eller intramuskulær injektion (i.m.). Injektionstiden skal ved i.v. injektion være minimum 15 sekunder, og ved i.m. injektion minimum 5 sekunder.
Efter fremstilling af opløsningen udskiftes kanylen. Ved i.m. injektion vælges en tilstrækkelig lang kanyle til en dyb intramuskulær injektion.
For yderligere instruktion omkring håndtering af produktet inden administration, se pkt. 6.1.
Lægemidlet er kun til engangsbrug.

Yderligere information om bestemte befolkningsgrupper

Børn og unge
Lornoxicam bør ikke bruges til børn og unge under 18 år på grund af manglende dokumentation for sikkerhed og virkning.

Ældre
Det er ikke nødvendigt at justere dosis til ældre over 65 år, med mindre deres nyre- eller leverfunktion er nedsat. Da ældre har sværere ved at tolerere gastrointestinale bivirkninger, bør lornoxicam administreres med forsigtighed til denne gruppe (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion
Til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion bør dosisreduktion overvejes (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion
Til patienter med moderat nedsat leverfunktion bør dosisreduktion overvejes (se pkt. 4.4).

Bivirkningerne kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis, der er nødvendig for symptomkontrol, i så kort tid som muligt (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for lornoxicam eller over for et eller flere af de øvrige indholdsstoffer
- Trombocytopeni
- Overfølsomhed (symptomer som astma, rhinitis, angioødem eller urticaria) over for andre NSAID-præparater, inklusive acetylsalicylsyre
- Svært nedsat hjertefunktion
- Gastrointestinal blødning, cerebrovaskulær blødning eller andre blødningsforstyrrelser
- Tidligere tilfælde af gastrointestinal blødning eller -perforation i forbindelse med NSAID-behandling
- Aktivt ulcus eller tidligere tilfælde af peptisk ulcus/hæmoragi (to eller flere adskilte tilfælde af ulceration eller blødning)
- Svær leverinsufficiens
- Svær nyreinsufficiens (serumkreatinin > 700 µmol/L)
- Graviditet i 3. trimester (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ved følgende tilstande bør Lornoxicam kun gives efter en grundig vurdering af fordele og ulemper ved behandlingen:

- Nedsat nyrefunktion: Lornoxicam bør administreres med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (serumkreatinin 150 - 700 µmol/L). Dette skyldes, at de renale prostaglandiner er nødvendige for at opretholde blodgennemstrømningen i nyrerne. Hvis nyrefunktionen bliver yderligere nedsat under behandlingen, bør Lornoxicam seponeres.
- Nyrefunktionen skal monitoreres hos patienter, som får foretaget større operationer, som har hjerteproblemer, som får diuretika, eller som får medicin, kendt eller mistænkt for at kunne skade nyrerne.
- Patienter med koagulationsforstyrrelser: Det anbefales at følge patienten nøje og udføre laboratorieundersøgelser (f.eks. APTT).
- Nedsat leverfunktion (f.eks. levercirrhose): Da akkumulation af lornoxicam (AUC øges) kan ses

efter dosering med 12 – 16 mg daglig hos patienter med nedsat leverfunktion anbefales klinisk monitorering og laboratorieundersøgelser med regelmæssige intervaller. Derimod tyder det ikke på, at nedsat leverfunktion påvirker lornoxicams farmakokinetiske parametre, hvis man sammenligner med data for raske personer.
- Langtidsbehandling (mere end 3 måneder): Det anbefales at udføre regelmæssige laboratorieundersøgelser af hæmatologi (hæmoglobin), nyrefunktion (kreatinin) og leverenzymer.
- Ældre (over 65 år): Det anbefales at monitorere nyre- og leverfunktionen. Der bør udvises særlig forsigtighed over for ældre, postoperative patienter.

Lornoxicam bør ikke bruges sammen med andre NSAID-præparater inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere.

Bivirkningerne kan minimeres ved at anvende den laveste, effektive dosis, der er nødvendig for symptomkontrol, i så kort tid som muligt (se pkt. 4.2, og gastrointestinale og kardiovaskulære risici nedenstående).

Gastrointestinal blødning, ulceration og perforation: Ligesom ved brugen af alle andre NSAID-præparater er der rapporteret om gastrointestinale blødninger, ulcerationer eller perforationer, som kan være fatale. Disse bivirkninger er opstået når som helst i behandlingsforløbet, med eller uden advarselssymptomer eller alvorlige gastrointestinale fortilfælde.

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation er øget med stigende doser af NSAID, hos patienter, der tidligere har haft ulcus (særligt med samtidig blødning eller perforation) (se pkt. 4.3) og hos ældre. Disse patienter bør indlede behandlingen med den lavest mulige dosis.
En kombinationsbehandling med slimhindebeskyttende midler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes til disse patienter samt til patienter med behov for samtidig behandling med lave doser acetylsalicylsyre eller andre lægemidler, som sandsynligt vil øge risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se nedenstående og pkt. 4.5). Regelmæssig klinisk monitorering anbefales.

Patienter, særligt ældre, der tidligere har haft gastrointestinal toksicitet bør rapportere alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt gastrointestinal blødning) i særdeleshed i behandlingens startfase. Patienter, der samtidig får medicin, som kan øge risikoen for gastrointestinalt ulcus eller blødning, så som orale kortikosteroider, antikoagulantia som warfarin, selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) eller trombocythæmmende midler som acetylsalicylsyre, bør rådes til forsigtighed (se pkt. 4.5).

Hvis, der opstår gastrointestinal blødning eller ulceration opstår hos patienter i behandling med lornoxicam, skal behandlingen seponeres.

Forsigtighed tilrådes ved behandling af patienter med gastrointestinale lidelser (særligt colitis ulcerosa, Crohns sygdom), da behandling med NSAID-præparater kan forværre disse tilstande (se pkt. 4.8).

Ældre i behandling med NSAID-præparater har en øget risiko for at få bivirkninger især gastrointestinal blødning og –perforation, som kan være fatal (se pkt. 4.3).

Der bør udvises forsigtighed til patienter med hypertension og/eller hjerteinsufficiens, da der er rapporteret om væskeretention og ødemer i forbindelse med NSAID-behandling.

Hensigtsmæssig monitorering og rådgivning er nødvendig til patienter, der tidligere har haft hypertension og/eller svag til moderat kongestiv hjerteinsufficiens, da der er rapporteret tilfælde af væskeretention og ødemer i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data tyder på, at brug af nogle NSAID (specielt i høje doser og i længerevarende behandling) kan være associeret med en let forhøjet risiko for arterielle trombotiske tilfælde (f.eks. hjerte- eller slagtilfælde). Der er ikke tilstrækkelige data til at udelukke en sådan risiko ved lornoxicam.

Patienter med ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens, etableret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel insufficiens, og/eller cerebrovaskulær sygdom bør kun behandles med lornoxicam efter nøje overvejelse. Tilsvarende overvejelser skal gøres før længerevarende behandling af patienter med risikofaktorer for hjertekarsygdomme (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning).

Samtidig behandling med NSAID-præparater og heparin i forbindelse med spinal- eller epiduralanæstesi øger risikoen for spinalt/epiduralt hæmatom (se pkt. 4.5).

Ved brug af NSAID-præparater er der meget sjældent rapporteret om alvorlige hudreaktioner, som kan være fatale bl.a. exfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.8), Risikoen for sådanne reaktioner synes at være størst tidligt i behandlingen, idet de fleste hudreaktioner forekommer inden for behandlingens første måned. Behandling med lornoxicam bør straks seponeres ved symptomer som udslæt, slimhindelæsioner eller anden overfølsomhedsreaktion.

Lornoxicam skal administreres med forsigtighed til patienter med øget blødningstendens, da det kan hæmme trombocytaggregationen og forlænge blødningstiden.

Samtidig behandling med NSAID og tacrolimus kan øge risikoen for nefrotoksicitet grundet reduceret syntese af prostacyclin i nyrerne. Hos patienter i kombinationsbehandling skal nyrefunktionen derfor monitoreres nøje.

Som med de fleste NSAID er der lejlighedsvis set stigning i serumtransaminase, stigning i serum-bilirubin eller andre leverfunktionsparametre, ligesom stigning i serumkreatinin og -urinstof såvel som andre afvigende laboratoriefund. Skulle en sådan afvigelse vise sig signifikant eller vedvarende bør behandlingen med lornoxicam stoppes, og passende undersøgelser skal foretages.

Som for andre lægemidler, der vides at inhibere cyclooxygenase/prostaglandinsyntesen, kan brug af lornoxicam reducere fertiliteten. Lornoxicam anbefales derfor ikke til kvinder, der planlægger at blive gravide. Hos kvinder, som har vanskeligt ved at blive gravide eller som bliver undersøgt for infertilitet, bør seponering af lornoxicam overvejes..

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig behandling med lornoxicam og

- cimetidin: medfører højere plasmakoncentrationer af lornoxicam. (Der er ikke påvist interaktion mellem lornoxicam og ranitidin, eller mellem lornoxicam og antacida).
- antikoagulantia: kan forstærke effekten af antikoagulantia, såsom warfarin (se pkt. 4.4). INR-værdier bør nøje monitoreres (gælder alle NSAID).
- phenprocoumon: kan medføre nedsat effekt af phenprocoumonbehandlingen.
- heparin: NSAID øger risikoen for spinalt eller epiduralt hæmatom, når de gives sammen med heparin i forbindelse med spinal- eller epidural anæstesi (gælder alle NSAID).
- ACE-hæmmere: den antihypertensive effekt kan nedsættes.
- diuretika: medfører nedsat diuretisk og antihypertensiv virkning af loop-diuretika og thiazid-diuretika.
- beta-blokkere: medfører nedsat antihypertensiv virkning.
- digoxin: medfører nedsættelse af den renale clearance af digoxin.
- kortikosteroider: medfører øget risiko for gastrointestinalt ulcus eller gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).
- quinolonantibiotika: medfører øget risiko for krampeanfald.
- trombocytfunktionshæmmende midler: medfører øget risiko for gastointestinal blødning (se pkt. 4.4)
- andre NSAID-præparater: medfører øget risiko for gastrointestinal blødning.
- methotrexat: resulterer i en højere serumkoncentration af methotrexat. Resultatet heraf kan være forøget toksicitet af methotrexat. Når samtidig behandling er påkrævet, bør patienten monitoreres nøje.
- SSRI (Selective Serotonine Reuptake Inhibitors): medfører øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

- lithium: NSAID hæmmer den renale clearance af lithium. Dette kan medføre, at serumkoncentrationen af lithium stiger til værdier over den toksiske grænse. Derfor skal serumlithiumkoncentrationen monitoreres, specielt ved initiering, justering og seponering af behandlingen (gælder alle NSAID).
- cyclosporin: medfører øget serumkoncentration af cyclosporin. Dette kan betyde, at nefrotoksiciteten af cyclosporin forøges via renale prostaglandin-medierede effekter. Under kombinationsbehandling bør nyrefunktionen derfor monitoreres.
- sulfonylurinstoffer: medfører forøget risiko for hypoglykæmi.
- kendte inducere og hæmmere af CYP2C9-isoenzymer: lornoxicam (som andre NSAID, der er afhængige af cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) isoenzym) medfører interaktion med CYP2C9-isoenzymer (se afsnittet om Metabolisering under pkt. 5.2).
- tacrolimus: medfører øget risiko for nefrotoksitet grundet den reducerede syntese af prostacyclin i nyrerne. Ved kombinationsbehandling skal nyrefunktionen monitoreres.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Lornoxicam er kontraindiceret i tredje trimester af graviditeten og bør ikke bruges i første og andet trimester eller under fødslen på grund af manglede klinisk erfaring med gravide.

Der er ikke tilstrækkelig data om brugen af lornoxicam hos gravide. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have skadelig indvirkning på graviditeten og/eller den embryonale/føtale udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for spontan abort og for hjertemisdannelser ved brug af prostaglandinsyntesehæmmere i den tidlige graviditet. Risikoen menes at stige med øget dosis og behandlingsvarighed. Hos dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere medført en øget hyppighed af præ- og postimplantationstab samt embryo-/fosterdød. Under første og andet trimester af graviditeten bør prostaglandinsyntesehæmmere derfor udelukkende gives på tvingende indikation.

I graviditetens tredje trimester kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte fosteret for kardiopulmonær toksicitet (for tidlig lukning af ductus arteriosus og pulmonær hypertension) og renal dysfunktion, som kan lede til nyresvigt og dermed en reduceret mængde fostervand.
Ved graviditetens slutning kan prostaglandinsyntesehæmmere udsætte moderen og fosteret for forlænget blødningstid og hæmning af livmoderkontraktioner, hvilket kan forsinke eller forlænge fødselsveerne. Derfor er brugen af lornoxicam kontraindiceret i tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amning

Der foreligger på ingen data om udskillelse af lornoxicam i modermælk. Lornoxicam udskilles i mælken hos rotter i relativt høje koncentrationer. Derfor må lornoxicam ikke bruges af ammende.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Patienter, som oplever svimmelhed og/eller træthed under behandling med lornoxicam, bør afholde sig fra at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger ved NSAID-præparater er af gastrointestinal oprindelse. Peptiske ulcera, perforation eller GI-blødning, som kan være fatal specielt for ældre, kan forekomme (se pkt. 4.4). Kvalme, opkastning, diaré, flatulens, forstoppelse, dyspepsi, abdominale smerter, melæna, haematemesis, ulcerativ stomatit, forværring af colitis og Crohns sygdom (se pkt. 4.4) er rapporteret efter administration af NSAID-præparater. Gastritis ses mindre hyppigt.

Omkring 20 % af alle patienter, der behandles med lornixicam, kan forventes at få bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger er kvalme, dyspepsi, fordøjelsesbesvær, abdominalsmerter, opkastning og diaré. I tilgængelige studier er disse symptomer generelt observeret hos mindre end 10% af patienterne.

Ødemer, hypertension og hjertesvigt er rapporteret i forbindelse med NSAID behandling.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data tyder på, at brug af nogle NSAID (specielt i høje doser og i længerevarende behandling) kan være associeret med en let forhøjet risiko for arterielle trombotiske tilfælde (f.eks. hjerte- eller slagtilfælde) (se pkt. 4.4).

De bivirkninger, der anføres nedenfor, forekom generelt hos mere end 0,05% af de 6.417 patienter, der blev behandlet i de kliniske fase II-, III- og IV-forsøg.

Meget almindelig (≥1/10); Almindelig (≥1/100, <1/10); Ikke almindelig (≥1/1000, <1/100); Sjælden (≥1/10.000, <1/1.000); Meget sjælden (<1/10.000).

Infektioner og parasitære sygdomme
Sjælden: Pharyngitis.

Blod og lymfesystem
Sjælden: Anæmi, thrombocytopeni, leukopeni, forlænget blødningstid
Meget sjælden: Ekkymose.

Immunsystemet
Sjælden: Overfølsomhedsreaktioner.

Metabolisme og ernæring
Ikke almindelig: Anoreksi, vægtændringer.

Psykiske forstyrrelser
Ikke almindelig: Søvnløshed, depression.
Sjælden: Konfusion, nervøsitet, agitation.

Nervesystemet
Almindelig: Mild og forbigående hovedpine, svimmelhed.
Sjælden: Somnolens, paræstesier, dysgeusia, tremor, migræne.

Øjne
Ikke almindelig: Conjunctivitis
Sjælden: Synsforstyrrelser.

Øre og labyrint
Ikke almindelig: Vertigo, tinnitus.

Hjerte
Ikke almindelig: Palpitationer, takykardi, ødem, hjertesvigt.

Vaskulære sygdomme
Ikke almindelig: rødmen, ødemer.
Sjælden: Hypertension, hedeture, hæmoragi, hæmatom.

Luftveje, thorax og mediastinum
Ikke almindelig: Rhinitis.
Sjælden: Dyspnø, hoste, bronkospasmer.

Mave-tarmkanalen
Almindelig: Kvalme, abdominalsmerter, dyspepsi, diaré; opkastning.
Ikke almindelig: Obstipation, flatulens, ræben, mundtørhed, gastritis, mavesår, øvre abdominalsmerter, duodenale ulcera, ulceration i munden.

Sjælden: Melæna, hæmatemese, stomatitis, esophagitis, gastroesofageal refluks, dysfagi, aftøs stomatitis, glossitis, peptisk ulceration med perforation.

Lever og galdeveje
Ikke almindelig: Forhøjede levertal SGPT (ALT) eller SGOT (AST).
Sjælden: Abnorm leverfunktion.
Meget sjælden: Hepatocellulær skade.

Hud og subkutane væv
Ikke almindelig: Udslæt, pruritus, øget svedtendens, erytematøst udslæt, urticaria, alopeci.
Sjælden: Dermatitis, pupura.
Meget sjælden: ødemer and bulløse reaktioner, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse.

Knogler, led, muskler og bindevæv
Ikke almindelig: Arthralgi
Sjælden: Knoglesmerter, muskelspasmer, myalgi.

Nyrer og urinveje
Sjælden: Nykturi, vandladningsforstyrrelser, øget urinstof- og kreatininkoncentration i blodet.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet
Ikke almindelig: Utilpashed, ansigtsødemer.
Sjælden: Astheni.

4.9 Overdosering
På nuværende tidspunkt er der ikke erfaringer med overdosering. Dermed kan konsekvensen af en overdosis ikke defineres, og en specifik behandling kan heller ikke foreslås. Det kan dog forventes, at en overdosering med lornoxicam medfører følgende symptomer: Kvalme, opkastning, cerebrale symptomer (svimmelhed, synsforstyrrelser). Alvorligere symptomer er: ataksi stigende til koma og kramper, lever- og nyrerskader og muligvis koagulationsforstyrrelser.
Ved overdosering eller mistanke om overdosering bør behandlingen straks seponeres. På grund af lornoxicams korte halveringstid, udskilles stoffet hurtigt. Lornoxicam kan ikke fjernes ved dialyse. Der er ingen kendt specifik antidot. Gastrointestinale symptomer kan f.eks. behandles med en prostaglandinanalog eller med ranitidin.

4.10 Udlevering
B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation
ATC-kode: M01 AC05, Nonsteroide antiinflammatorika og antirheumatika, oxicam-gruppen.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber
Lornoxicam tilhører oxicamgruppen og er et non-steroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID) med analgetisk effekt. Lornoxicams virkningsmekanisme er overvejende relateret til hæmning af prostaglandinsyntesen (hæmning af cyclooxygenase-enzymet), som fører til en desensibilisering af de perifere nociceptorer og som konsekvens heraf en hæmning af inflammationen. En central effekt af nociception, som er uafhængig af de anti-inflammatoriske effekter, har også været foreslået.

Lornoxicam påvirker ikke legemsfunktioner (f.eks. kropstemperatur, respirationsfrekvens, hjertefrekvens, blodtryk, EKG, spirometri).

Lornoxicams analgetiske egenskaber er blevet påvist i flere kliniske forsøg under udviklingen af lægemidlet.

Gastrointestinale følgesygdomme er almindelige bivirkninger efter behandling med lornoxicam og andre NSAID præparater. Dette skyldes lokal gastrointestinal irritation og systemisk ulcerogen effekt relateret til hæmningen af prostaglandin(PG)-syntesen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Lornoxicam, 8 mg, pulver og solvens til injektion kan anvendes såvel til intravenøs (i.v.) som intramuskulær (i.m.) administration. Ved i.m. injektion opnås maksimal plasmakoncentration efter ca. 0,4 timer. Den absolutte biotilgængelighed (beregnet på AUC) efter i.m. administration er 97 %.

Distribution

Lornoxicam findes i plasma både i uændret form og som den hydroxylerede metabolit. Plasmaproteinbindingen er 99 %, og er ikke-koncentrationsafhængig.

Metabolisme

Lornoxicam metaboliseres i vid udstrækning i leveren primært til det inaktive 5-hydroxylornoxicam ved hydroxering. CYP2C9 er involveret i metaboliseringen af lornoxicam. På grund af genetisk polymorphisme findes der patienter, som udviser enten hurtigere eller langsommere metabolisering. Hos patienter med langsom metabolisering, kan dette forårsage væsentligt højere plasmakoncentrationer af lornoxicam. Den hydroxerede metabolit udviser ingen farmokologisk aktivitet. Lornoxicam metaboliseres fuldstændigt, ca. 2/3 udskilles via leveren og ca. 1/3 via nyrerne som inaktiv substans.

Lornoxicam inducerer ikke leverenzymer i dyrestudier. Når lornoxicam gives i anbefalede doser viser data fra kliniske undersøgelser ikke tegn på akkumulation af lornoxicam efter gentagne administrationer. Dette underbygges af resultater fra kliniske 1- års studier.

Elimination

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid er 3 til 4 timer. Efter oral administration udskilles ca. 50% med fæces og 42% via nyrerne, hovedsagelig som 5-hydroxylornoxicam. Eliminationshalveringstiden for 5-hydroxylornoxicam er ca. 9 timer efter en eller to daglige doser givet parenteralt.

Clearance er reduceret med 30 - 40 % hos patienter over 65 år. Bortset fra reduceret clearance, er der ingen signifikant ændring i den farmakokinetiske profil for lornoxicam hos ældre patienter.

Der ses ingen signifikant ændring i den farmakokinetiske profil for lornoxicam hos patienter med nyre- eller leverinsufficiens, bortset fra akkumulering i patienter med kronisk leversygdom efter behandling i 7 dage med daglige doser på 12 - 16 mg.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Data fra konventionelle in vitro-studier omhandlende farmakologisk sikkerhed, flerdosistoksicitet, genotoksicitet og carcinogen effekt, viser ingen speciel risiko for mennesker.

I flere arter har lornoxicam i toksikologiske enkel- og flerdosisstudier medført renal toksicitet og gastrointestinal ulceration.

I dyr har administration af prostaglandinsyntesehæmmere resulteret i forhøjet præ- og postimplantationstab og embryo/føtal letalitet. Yderligere er der i dyr, der har fået prostaglandinsyntesehæmmere i den organogenetiske periode, set forhøjet forekomst af forskellige misdannelser, også kardiovaskulære.

Lornoxicam nedsætter fertiliteten (påvirker ovulation og implantation) og har indvirkning på graviditet og fødsel hos rotter. I kaniner og rotter medfører lornoxicam en præmatur lukning af ductus arteriosus pga. hæmning af cyclooxygenase.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver:
Mannitol,trometamol, dinatriumedetat
Solvens:
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler undtagen dem, der nævnes i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter opløsning er der vist en kemisk og fysisk stabilitet på 24 timer ved 21º C (+/- 2º C).
Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks efter opløsning. Hvis produktet ikke anvendes umiddelbart efter opløsning, er opbevaringstiden og opbevaringsbetingelserne brugerens ansvar. Opbevaringstiden vil normalt ikke være mere end ca. 24 timer ved 2 – 8º C, medmindre opløsningen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25º C. Opbevar hætteglasset i yderemballagen.
Se afsnit 6.3 for opbevaringsforhold for den færdigblandede opløsning.

6.5 Emballagetype og pakningstørrelser

1 sæt indeholder:
Pulver til injektionsvæske 8 mg: Brunt hætteglas (4R/8R) med gummiprop forseglet med et aluminiumslåg.
Vand til injektionsvæsker: Klar glasampul.

Pakningsstørrelser: 1 sæt, 5 sæt, 6 sæt, 10 sæt.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Opløsningen til injektion fremstilles umiddelbart før brug ved at opløse indholdet af hætteglasset i væsken fra den medfølgende ampul. Efter færdigblanding er produktet en gul, klar væske.

Hvis der er synlige tegn på nedbrydning af lægemidlet, skal produktet kasseres i henhold til lokale retningslinier.

Lornoxicam har vist forligelighed med 0,9 % NaCl, 5 % dextrose (glukose) og Ringer's opløsning.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}
<{tlf}>
<{fax}>
<{email}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<[Udfyldes nationalt]>

ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDERKARTON PÅ BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xefo og øvrige præparater (se Annex I) 4 mg filmovertrukne tabletter
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
lornoxicam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 4 mg lornoxicam

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

lactosemonohydrat

Se indlægssedlen for øvrige hjælpestoffer

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmovertrukne tabletter
20 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

-

8. UDLØBSDATO

Anv. før

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

-

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures]*

{Navn og adresse}
<{tlf}>
<{fax}>
<{email}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batchnr.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

<[Udfyldes nationalt]>

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

-

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Xefo og øvrige præparater (se Annex I) 4 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDERKARTON/ETIKET PÅ GLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xefo og øvrige præparater (se Annex I) 4 mg filmovertrukne tabletter
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

lornoxicam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 4 mg lornoxicam

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

lactosemonohydrat

Se indlægssedlen for øvrige hjælpestoffer

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

250 filmovertrukne tabletter
500 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

-

8. UDLØBSDATO

Anv. før

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

-

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

-

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures]*

{Navn og adresse}
<{tlf}>
<{fax}>
<{email}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures]*

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batchnr.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

<[Udfyldes nationalt]>

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

-

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Xefo og øvrige præparater (se Annex I) 4 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

{blisterfolie}

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xefo og øvrige præparater (se Annex I) 4 mg filmovertrukne tabletter
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
lornoxicam

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures]*

{Navn}

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batchnr.

5. ANDET

-

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDERKARTON PÅ BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xefo og øvrige præparater (se Annex I), 8 mg, filmovertrukne tabletter.
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
lornoxicam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 8 mg lornoxicam

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

lactosemonohydrat

Se indlægssedlen for øvrige hjælpestoffer

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmovertrukne tabletter
20 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

-

8. UDLØBSDATO

Anv. før

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

-

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

-

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures]*

{Navn og adresse}
<{tlf}>
<{fax}>
<{email}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batchnr.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

<[Udfyldes nationalt]>

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

-

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Xefo og øvrige præparater (se Annex I) 8 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDERKARTON/ETIKET PÅ GLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xefo og øvrige præparater (se Annex I), 8 mg, filmovertrukne tabletter.
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
lornoxicam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 8 mg lornoxicam

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

lactosemonohydrat

Se indlægssedlen for øvrige hjælpestoffer

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

250 filmovertrukne tabletter
500 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

-

8. UDLØBSDATO

Anv. før

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

-

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

-

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures]*

{Navn og adresse}
<{tlf}>
<{fax}>
<{email}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 19247

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batchnr.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

-

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Xefo og øvrige præparater (se Annex I), 8 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

{blisterfolie}

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xefo og øvrige præparater (se Annex I), 8 mg, filmovertrukne tabletter.
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
lornoxicam

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures]*

{Navn}

3. UDLØBSDATO

Anv.før

4. BATCHNUMMER

Batchnr.

5. ANDET

-

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON/ETIKET PÅ GLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xefo Rapid 8 mg filmovertrukne tabletter
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
lornoxicam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukken tablet indeholder 8 mg lornoxicam

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Se indlægssedlen for øvrige hjælpestoffer

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

6 filmovertrukne tabletter
10 filmovertrukne tabletter
20 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
50 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
250 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

-

8. UDLØBSDATO

Anv. før

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30 ºC.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

-

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures]*

{Navn og adresse}
<{tlf}>
<{fax}>
<{email}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batchnr.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

<[Udfyldes nationalt]>

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

-

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Xefo Rapid 8 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

{blisterfolie}

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xefo Rapid 8 mg filmovertrukne tabletter
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
lornoxicam

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures]*

{Navn}

3. UDLØBSDATO

Anv.før

4. BATCHNUMMER

Batchnr.

5. ANDET

-

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xefo og øvrige præparater (se Annex I), 8 mg, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
lornoxicam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 hætteglas indeholder 8 mg lornoxicam.
Færdigblandet opløsning: 1 ml. indeholder 4 mg lornoxicam.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Pulver: Mannitol, trometamol, dinatriumedetat.

Solvens: Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 sæt indeholder:
1 hætteglas pulver til injektionsvæske, opløsning
1 ampul solvens til injektionsvæske, opløsning

Pakningsstørrelser: 1, 5, 6 , 10 sæt

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs eller intramuskulær brug.
Opløs lornoxicam 8 mg pulver til injektionsvæske, opløsning i den tilhørende 2 ml solvens til injektionsvæske, opløsning umiddelbart før intravenøs eller intramuskulær injektion. Den færdigblandede opløsning er en klar, gul væske.

Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

-

8. UDLØBSDATO

Anv. før

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 25 °C.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

-

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures]*

{Navn og adresse}
<{tlf}>
<{fax}>
<{email}>

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batchnr.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

<[Udfyldes nationalt]>

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

-

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Xefo og øvrige præparater (se Annex I), 4 mg/ml

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER

HÆTTEGLAS TIL LORNOXICAM PULVER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xefo og øvrige præparater (se Annex I), 8 mg, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
Lornoxicam

i.v.
i.m.

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures]*

{Navn}

3. UDLØBSDATO

Anv.før

4. BATCHNUMMER

Batchnr.

5. INDHOLD EFTER VÆGT

8 mg

6. ANDET

-

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER

AMPUL TIL SOLVENS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Solvens til injektionsvæske, opløsning

Vand til injektionsvæsker
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
i.v.
i.m.

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures]*

{Navn}

3. UDLØBSDATO

Anv.før

4. BATCHNUMMER

Batchnr.

5. INDHOLD EFTER VOLUMEN

2 ml

6. ANDET

-

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Xefo og øvrige præparater (se Annex I), 4 mg, filmovertrukne tabletter.
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
lornoxicam

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Xefo til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for dem, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indholdsfortegnelse

1. Xefos virkning og hvad det skal bruges til
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xefo
3. Sådan skal du tage Xefo
4. Bivirkninger
5. Sådan skal du opbevare Xefo
6. Yderligere oplysninger

1. XEFOS VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

Xefo er et non-steroidt anti-inflammatorisk (NSAID) og antirheumatisk (mod gigt) lægemiddel, der tilhører oxicamgruppen.

Xefo bruges til lindring af akut opståede, lette til moderate smerter og til lindring af smerter og betændelsetilstande ved leddegigt og slidgigt.

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse. Følg altid lægens anvisning.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE XEFO

Tag ikke Xefo, hvis du

- er overfølsom (allergisk) over for Xefo eller et eller flere af de øvrige indholdsstoffer.
- har nedsat antal blodplader
- tidligere har haft en allergisk reaktion udløst af acetylsalicylsyre eller andre smertestillende lægemidler (NSAID)
- har svært nedsat hjertefunktion
- har blødning fra mave-tarmkanalen, blødning i hjernen eller anden blødningsforstyrrelse
- tidligere har haft blødning fra eller hul på mave-tarmkanalen i forbindelse med behandling med smertestillende lægemidler (NSAID)
- har aktivt eller tilbagevendende mavesår
- har svært nedsat leverfunktion
- har svært nedsat nyrefunktion
- er gravid i 7. - 9. måned

Vær ekstra forsigtig med at tage Xefo

- hvis du har nedsat nyrefunktion
- hvis du tidligere har haft forhøjet blodtryk og /eller nedsat hjertefunktion med væskeophobning i kroppen
- hvis du har en tarmsygdom (Crohns sygdom eller blødende tyktarmsbetændelse)
- hvis du har haft tendens til blødninger

Det kan være nødvendigt for din læge at foretage regelmæssige laboratorieundersøgelser, hvis du har forstyrrelse i blodets evne til at størkne, nedsat leverfunktion (f.eks. levercirrhose), hvis du er ældre, eller hvis du skal behandles med Xefo i mere end 3 måneder.

Fortæl det til din læge, hvis du skal behandles med heparin eller tacrolimus samtidig med Xefo,.

Xefo bør ikke bruges sammen med andre NSAID-præparater (f.eks. acetylsalisylsyre, ibuprofen og COX-2 hæmmere). Kontakt din læge eller apoteket, hvis du er i tvivl.

Hvis du oplever unormale mavesymptomer som f.eks. maveblødninger, hudreaktioner i form af udslæt, slimhindeforandringer eller andre tegn på overfølsomhed, skal du stoppe behandlingen med Xefo og straks kontakte din læge.

Lægemidler som Xefo kan medføre en let øget risiko for hjerte- eller slagtilfælde. Risikoen er forøget ved høje doser og længerevarende behandling. Du må ikke tage Xefo i længere tid eller i større mængde end anbefalet.

Hvis du har problemer med hjertet, tidligere har haft slagtilfælde eller mener, at du har risiko for at få disse tilstande (f.eks. hvis du har forhøjet blodtryk, diabetes, forhøjet kolesteroltal eller er ryger) bør du diskutere din behandling med lægen.

Brug af anden medicin
Fortæl det til din læge eller apoteket, hvis du er i behandling med anden medicin. Det kan være nødvendigt at justere dosis eller skifte til anden behandling. Det gælder specielt for:
- medicin mod for meget mavesyre (cimetidin)
- blodfortyndende medicin (heparin, phenprocoumon)
- binyrebarkhormoner/steroider (kortikosteroider)
- medicin mod kræft og visse gigtlidelser (methotrexat)
- medicin mod mani og depression (lithium, SSRI)
- medicin der påvirker immunsystemet (ciclosporine, tacrolimus)
- hjertemedicin (digoxin, ACE-hæmmere, betablokkere)
- vanddrivende medicin
- medicin mod alvorlige infektioner (quinoloner)
- acetylsalisylsyre, ibuprofen eller andre smertestillende lægemidler (NSAIDs)
- medicin til behandling af depression (SSRI)
- medicin mod type II-diabetes (sulfonylurinstoffer)
- medicin der påvirker CYP2C9-isoenzymers virkning

Fortæl altid lægen eller apoteket, hvis du bruger eller for nylig har brugt anden medicin. Det gælder også medicin, som ikke er på recept, medicin købt i udlandet, naturlægemidler, stærke vitaminer og mineraler samt kosttilskud.

Brug af Xefo sammen med mad og drikke
Xefo filmovertrukne tabletter bør indtages før måltider sammen med et glas væske.

Hvis du tager Xefo i forbindelse med et måltid, kan det nedsætte virkningen af medicinen.

Graviditet og amning
Spørg din læge eller apotek til råds, før du tager nogen form for medicin.
Xefo bør ikke tages i de første 6 måneder af graviditeten, eller hvis du ammer. Du må ikke tage Xefo i de sidste 3 måneder af graviditeten..

Xefo kan nedsætte evnen til at blive gravid, og Xefo bør derfor ikke gives til kvinder, der forsøger at blive gravide. For kvinder, som har vanskeligt ved at blive gravide, eller som bliver undersøgt for barnløshed, bør det overvejes at stoppe behandlingen med Xefo.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Xefo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Xefo
Xefo 4 mg tabletter indeholder lactose. Kontakt lægen før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE XEFO

Tag altid Xefo nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller apoteket. Den sædvanlige dosis er:

Voksne: 8 - 16 mg fordelt på 2 - 3 doser daglig. Daglig dosis bør ikke overstige 16 mg.

Tabletterne bør tages med et glas væske. Tag ikke tabletterne i forbindelse med et måltid.

Xefo anbefales ikke til behandling af børn og unge under 18 år på grund af manglende data.

Følg altid lægens anvisninger. Der er forskel på, hvad den enkelte har brug for. Ændring eller stop i behandlingen bør kun ske i samråd med lægen.

Hvis du har taget for mange Xefo tabletter
Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget flere Xefo, end der står i denne information, eller flere end lægen har foreskrevet, og du føler dig utilpas.
Kvalme, opkastning, påvirkning af hjernen (svimmelhed, synsforstyrrelser) kan være tegn på, at du har taget for mange Xefo.

Hvis du har glemt at tage Xefo
Har du glemt en dosis Xefo, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Er det tæt på tidspunktet for næste dosis, skal du springe den glemte dosis over. Tag aldrig dobbelt dosis.

Spørg lægen eller apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller følger dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Xefo kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.
Lægemidler som Xefo kan være forbundet med en let øget risiko for hjerte- eller slagtilfælde.

De mest almindelige bivirkninger ved Xefo er kvalme, smerter og ubehag fra øverste del af mave-tarmkanalen, fordøjelsesbesvær, mavesmerter, opkastning og diare.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 - 10 ud af 100 behandlede):
Mild og forbigående hovedpine, svimmelhed, kvalme, mavesmerter, smerter og ubehag fra den øverste del af mave-tarm kanalen, diare, opkastning.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 - 10 ud af 1.000 behandlede):
Anoreksi, søvnløshed, depression, øjenbetændelse, svimmelhed, øresusen, hjertebanken, hurtig puls, rødmen, forstoppelse, luft i maven, opstød, mundtørhed, mavekatar, mavesår, øvre mavesmerter, sår i tolvfingertarmen, sår i munden, forhøjede leverværdier SGPT (ALT) eller SGOT (AST), udslæt, kløe, øget svedtendens, rødt udslæt, nældefeber, hårtab, ledsmerter, leddegigt, slidgigt, utilpashed, væskeophobninger i ansigtet, vægtforandringer, væskeophobninger, stoppet næse (rhinitis)..

Sjældne bivirkninger (forekommer hos 1-10 ud af 10.000 behandlede)
Betændelse i svælget, blodmangel, ændringer i blodets sammensætning og evne til at størkne, overfølsomhed, forvirring, nervøsitet, uro, træthed, snurren og prikken i huden, smagsforstyrrelser, rysten, migræne, synsforstyrrelser, forhøjet blodtryk, hedeture, blødning, blodansamling, åndenød, hoste, blodig afføring, blodig opkastning, betændelse i munden, betændelse i spiserøret, sure opstød (tilbageløb af mavesyre i spiserøret), synkebesvær, blister, betændelse i tungen, unormal

leverfunktion, betændelse i huden, knoglesmerter, muskelspasmer, muskelsmerter, natlig vandladning, vandladningsproblemer, kraftesløshed, forlænget blødningstid, rødme i huden, sammentrækning af luftveje, påvirkning af nyrerne, blødende mavesår.

Meget sjældne bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 behandlede)
Beskadigelse af leverceller, blodudtrædninger i huden, væskeansamlinger eller blæredannelse i huden, Stevens-Johnson syndrom, hudreaktion med kraftig hudafskalning.

Ring 112 eller søg omgående læge eller skadestue ved tegn på alvorlige bivirkninger.

Fortæ det til lægen eller apoteket, hvis du får andre bivirkninger end dem, der står her i informationen, således at bivirkningerne kan blive indberettet til Lægemiddelstyrelsen, og viden om bivirkninger kan blive bedre.

Fortæl læge eller apotek hvis du får bivirkninger, der bliver ved og er generende. Nogle bivirkninger kan kræve behandling.

Patienter eller pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen.
Du finder skema og vejledning under bivirkninger på Lægemiddelstyrelsens netsted:
www.laegemiddelstyrelsen.dk

5. SÅDAN SKAL DU OPBEVARE XEFO

Opbevar Xefo utilgængeligt for børn.
Blister: Må ikke opbevares over 30 ºC.
Glas: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

Brug ikke Xefo efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Aflever altid medicinrester på apoteket.

Xefo, filmovertrukne tabletter, 4 mg indeholder:
Det aktive indholdsstof er Xefo . En filmovertrukken tablet indeholder 4 mg Xefo .
De øvrige indholdsstoffer er:
Kerne: Croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat, magnesiumstearat (E470b), mikrokrystallinsk cellulose (E460)og povidon (E1201).
Filmovertræk: Hypromellose (E464), macrogol, talcum (E553b).
Farvestof: Titandioxid (E171)

Xefos udseende og pakningstørrelse
Xefo 4 mg filmovertrukne tabletter er en hvid til gullig, aflang filmovertrukken tablet mærket “L04”.

Xefo findes i pakningsstørrelser à 10, 20, 30, 50, 100, 250 og 500 filmovertrukne tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

<[Udfyldes nationalt]>
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures]*

{Navn og adresse}
<{tlf}>
<{fax}>
<{email}>

<Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:>

<{Medlemslandets navn}> <{Lægemidlets navn}>
<{Medlemslandets navn}> <{Lægemidlets navn}>

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures, as appropriate]*

Har du yderligere spørgsmål til Nycomeds lægemidler, er du velkommen til at kontakte Nycomed Information på tlf. 46 77 10 10 eller e-mail info@nycomed.com

Denne indlægsseddel blev senest revideret MM/ÅÅÅÅ

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Xefo Nycomed, 8 mg, filmovertrukne tabletter.
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
lornoxicam

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Xefo til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for dem, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indholdsfortegnelse

1. Xefos virkning og hvad det skal bruges til
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xefo
3. Sådan skal du tage Xefo
4. Bivirkninger
5. Sådan skal du opbevare Xefo
6. Yderligere oplysninger

1. XEFOS VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

Xefo er et non-steroidt anti-inflammatorisk (NSAID) og antirheumatisk (mod gigt) lægemiddel, der tilhører oxicamgruppen.

Xefo bruges til lindring af akut opståede, lette til moderate smerter og til lindring af smerter og betændelsetilstande ved leddegigt og slidgigt.

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse. Følg altid lægens anvisning.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE XEFO

Tag ikke Xefo, hvis du

- er overfølsom (allergisk) over for Xefo eller et eller flere af de øvrige indholdsstoffer.
- har nedsat antal blodplader
- tidligere har haft en allergisk reaktion udløst af acetylsalicylsyre eller andre smertestillende lægemidler (NSAID)
- har svært nedsat hjertefunktion
- har blødning fra mave-tarmkanalen, blødning i hjernen eller anden blødningsforstyrrelse
- tidligere har haft blødning fra mave-tarmkanalen eller hul på tarmen i forbindelse med behandling med smertestillende lægemidler (NSAID)
- har aktivt eller tilbagevendende mavesår
- har svært nedsat leverfunktion
- har svært nedsat nyrefunktion
- er gravid i 7. -9. måned

Vær ekstra forsigtig med at tage Xefo

- hvis du har nedsat nyrefunktion
- hvis du tidligere har haft forhøjet blodtryk og /eller nedsat hjertefunktion med væskeophobning i kroppen
- hvis du har en tarmsygdom (Crohns sygdom eller blødende tyktarmsbetændelse)
- hvis du har haft tendens til blødninger

Det kan være nødvendigt for din læge at foretage regelmæssige laboratorieundersøgelser, hvis du har forstyrrelse i blodets evne til at størkne, nedsat leverfunktion, hvis du er ældre, eller hvis du skal behandles med Xefo i mere end 3 måneder.

Fortæl det til din læge, hvis du skal behandles med heparin eller tacrolimus samtidig med Xefo,.

Xefo bør ikke bruges sammen med andre NSAID-præparater (f.eks. acetylsalisylsyre, ibuprofen og COX-2 hæmmere). Kontakt din læge eller apoteket, hvis du er i tvivl.

Hvis du oplever unormale mavesymptomer som f.eks. maveblødninger, hudreaktioner i form af udslæt, slimhindeforandringer eller andre tegn på overfølsomhed, skal du stoppe behandlingen med Xefo og straks kontakte din læge.

Lægemidler som Xefo kan medføre en let øget risiko for hjerte- eller slagtilfælde. Risikoen er forøget ved høje doser og længerevarende behandling. Du må ikke tage Xefo i længere tid eller i større mængde end anbefalet.

Hvis du har problemer med hjertet, tidligere har haft slagtilfælde eller mener, at du har risiko for at få disse tilstande (f.eks. hvis du har forhøjet blodtryk, diabetes, forhøjet kolesteroltal eller er ryger) bør du diskutere din behandling med lægen.

Brug af anden medicin
Fortæl det til din læge eller apoteket, hvis du er i behandling med anden medicin. Det kan være nødvendigt at justere dosis eller skifte til anden behandling. Det gælder specielt for:
- medicin mod for meget mavesyre (cimetidin)
- blodfortyndende medicin (heparin, phenprocoumon)
- binyrebarkhormoner/steroider (kortikosteroider)
- medicin mod kræft og visse gigtlidelser (methotrexat)
- medicin mod mani og depression (lithium, SSRI)
- medicin, der påvirker immumsystemet (ciclosporine, tacrolimus)
- hjertemedicin (digoxin, ACE hæmmere, betablokkere)
- vanddrivende medicin
- medicin mod alvorlige infektioner (quinoloner)
- acetylsalisylsyre, ibuprofen eller andre smertestillende lægemidler (NSAIDs)
- medicin til behandling af depression (SSRI)
- medicin mod type II-diabetes (sulfonylurinstoffer)
- medicin der påvirker CYP2C9-isoenzymers virkning

Fortæl altid lægen eller apoteket, hvis du bruger eller for nylig har brugt anden medicin. Det gælder også medicin, som ikke er på recept, medicin købt i udlandet, naturlægemidler, stærke vitaminer og mineraler samt kosttilskud.

Brug af Xefo sammen med mad og drikke
Xefo filmovertrukne tabletter bør indtages før måltider sammen med et glas væske.

Hvis du tager Xefo i forbindelse med et måltid, kan det nedsætte virkningen af medicinen.

Graviditet og amning
Spørg din læge eller apotek til råds, før du tager nogen form for medicin.
Xefo bør ikke tages i de første 6 måneder af graviditeten, eller hvis du ammer. Du må ikke tage Xefo i de sidste 3 måneder af graviditeten..

Xefo kan nedsætte evnen til at blive gravid, og Xefo bør derfor ikke gives til kvinder, der forsøger at blive gravide. For kvinder, som har vanskeligt ved at blive gravide, eller som bliver undersøgt for barnløshed, bør det overvejes at stoppe behandlingen med Xefo.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Xefo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Xefo
Xefo 8 mg tabletter indeholder lactose. Kontakt lægen før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE XEFO

Tag altid Xefo nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller apoteket. Den sædvanlige dosis er:

Voksne: 8 - 16 mg fordelt på 2 - 3 doser daglig. Daglig dosis bør ikke overstige 16 mg.

Xefo tabletter bør tages med et glas væske. Tag ikke tabletterne i forbindelse med et måltid.

Xefo anbefales ikke til behandling af børn og unge under 18 år på grund af manglende data.

Følg altid lægens anvisninger. Der er forskel på, hvad den enkelte har brug for. Ændring eller stop i behandlingen bør kun ske i samråd med lægen.

Hvis du har taget for mange Xefo tabletter
Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget flere Xefo, end der står i denne information, eller flere end lægen har foreskrevet, og du føler dig utilpas.
Kvalme, opkastning, påvirkning af hjernen (svimmelhed, synsforstyrrelser) kan være tegn på, at du har taget for mange Xefo tabletter.

Hvis du har glemt at tage Xefo
Har du glemt en dosis Xefo, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Er det tæt på tidspunktet for næste dosis, skal du springe den glemte dosis over. Tag aldrig dobbelt dosis.

Spørg lægen eller apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller følger dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Xefo kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.
Lægemidler som Xefo kan være forbundet med en let øget risiko for hjerte- eller slagtilfælde.

De mest almindelige bivirkninger ved Xefo er kvalme, smerter og ubehag fra øverste del af mave-tarm kanalen, fordøjelsesbesvær, mavesmerter, opkastning og diare.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 - 10 ud af 100 behandlede):
Mild og forbigående hovedpine, svimmelhed, kvalme, mavesmerter, smerter og ubehag fra den øverste del af mave-tarm kanalen, diare, opkastning.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 - 10 ud af 1.000 behandlede):
Anoreksi, søvnløshed, depression, øjenbetændelse, svimmelhed, øresusen, hjertebanken, hurtig puls, rødmen, forstoppelse, luft i maven, opstød, mundtørhed, mavekatar, mavesår, øvre mavesmerter, sår i tolvfingertarmen, sår i munden, forhøjede leverværdier SGPT (ALT) eller SGOT (AST), udslæt, kløe, øget svedtendens, rødt udslæt, nældefeber, hårtab, ledsmerter, leddegigt, slidgigt, utilpashed, væskeophobninger i ansigtet, vægtforandringer, væskeophobninger, stoppet næse (rhinitis)..

Sjældne bivirkninger (forekommer hos 1-10 ud af 10.000 behandlede)
Betændelse i svælget, blodmangel, ændringer i blodets sammensætning og evne til at størkne, overfølsomhed, forvirring, nervøsitet, uro, træthed, snurren og prikken i huden, smagsforstyrrelser, rysten, migræne, synsforstyrrelser, forhøjet blodtryk, hedeture, blødning, blodansamling, åndenød,

hoste, blodig afføring, blodig opkastning, betændelse i munden, betændelse i spiserøret, sure opstød (tilbageløb af mavesyre i spiserøret), synkebesvær, blister, betændelse i tungen, unormal leverfunktion, betændelse i huden, knoglesmerter, muskelspasmer, muskelsmerter, natlig vandladning, vandladningsproblemer, kraftesløshed, forlænget blødningstid, rødme i huden, sammentrækning af luftveje, påvirkning af nyrerne, blødende mavesår.

Meget sjældne bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 behandlede)
Beskadigelse af leverceller, blodudtrædninger i huden, væskeansamlinger eller blæredannelse i huden, Stevens-Johnson syndrom, hudreaktion med kraftig hudafskalning.

Ring 112 eller søg omgående læge eller skadestue ved tegn på alvorlige bivirkninger.

Fortæl læge eller apotek hvis du får andre bivirkninger end dem, der står her i informationen, således at bivirkningerne kan blive indberettet til Lægemiddelstyrelsen, og viden om bivirkninger kan blive bedre.

Fortæl læge eller apotek hvis du får bivirkninger, der bliver ved og er generende. Nogle bivirkninger kan kræve behandling.

Patienter eller pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen.
Du finder skema og vejledning under bivirkninger på Lægemiddelstyrelsens netsted:
www.laegemiddelstyrelsen.dk

5. SÅDAN SKAL DU OPBEVARE XEFO

Opbevar Xefo utilgængeligt for børn.
Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke Xefo efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Aflever altid medicinrester på apoteket.

Xefo, filmovertrukne tabletter, 8 mg indeholder:
Det aktive indholdsstof er Xefo . En filmovertrukken tablet indeholder 8 mg Xefo .
De øvrige indholdsstoffer er:
Kerne: Croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat, magnesiumstearat (E470b), mikrokrystallinsk cellulose (E460)og povidon (E1201).
Filmovertræk: Hypromellose (E464), macrogol, talcum (E553b).
Farvestof: Titandioxid (E171)

Xefos udseende og pakningstørrelse
Xefo 8 mg filmovertrukne tabletter er en hvid til gullig, aflang filmovertrukken tablet mærket “L08”.

Xefo findes i pakningsstørrelser à 10, 20, 30, 50, 100, 250 og 500 filmovertrukne tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

<[Udfyldes nationalt]>
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures]*

{Navn og adresse}
<{tlf}>
<{fax}>
<{email}>

<Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:>

<{Medlemslandets navn}> <{Lægemidlets navn}>
<{Medlemslandets navn}> <{Lægemidlets navn}>

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures, as appropriate]*

Har du yderligere spørgsmål til Nycomeds lægemidler, er du velkommen til at kontakte Nycomed Information på tlf. 46 77 10 10 eller e-mail info@nycomed.com

Denne indlægsseddel blev senest revideret MM/ÅÅÅÅ

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Xefo Rapid 8 mg, filmovertrukne tabletter.
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
Xefo

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Xefo Rapid til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for dem, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indholdsfortegnelse

1. Xefo Rapids virkning og hvad det skal bruges til
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xefo Rapid
3. Sådan skal du tage Xefo Rapid
4. Bivirkninger
5. Sådan skal du opbevare Xefo Rapid
6. Yderligere oplysninger

1. XEFO RAPIDS VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

Xefo Rapid er et non-steroidt anti-inflammatorisk (NSAID) og antirheumatisk (mod gigt) lægemiddel,, der tilhører oxicamgruppen.

Xefo Rapid bruges til lindring af akut opståede, lette til moderate smerter

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse. Følg altid lægens anvisning.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE XEFO RAPID

Tag ikke Xefo Rapid, hvis du

- er overfølsom (allergisk) over for Xefo eller et eller flere af de øvrige indholdsstoffer.
- har nedsat antal blodplader
- tidligere har haft en allergisk reaktion udløst af acetylsalicylsyre eller andre smertestillende lægemidler (NSAID)
- har svært nedsat hjertefunktion
- har blødning fra mave-tarmkanalen, blødning i hjernen eller anden blødningsforstyrrelse
- tidligere har haft blødning fra eller hul på mave-tarmkanalen i forbindelse med behandling med smertestillende lægemidler (NSAID)
- har aktivt eller tilbagevendende mavesår
- har svært nedsat leverfunktion
- har svært nedsat nyrefunktion
- er gravid i 7. -9. måned

Vær ekstra forsigtig med at tage Xefo Rapid

- hvis du har nedsat nyrefunktion
- hvis du tidligere har haft forhøjet blodtryk og /eller nedsat hjertefunktion med væskeophobning i kroppen
- hvis du har en tarmsygdom (Crohns sygdom eller blødende tyktarmsbetændelse)
- hvis du har haft tendens til blødninger

Det kan være nødvendigt for din læge at foretage regelmæssige laboratorieundersøgelser, hvis du har forstyrrelse i blodets evne til at størkne, nedsat leverfunktion, hvis du er ældre, eller hvis du skal behandles med Xefo Rapid i mere end 3 måneder.

Fortæl det til din læge, hvis du skal behandles med heparin eller tacrolimus samtidig med Xefo Rapid,.

Xefo Rapid bør ikke bruges sammen med andre NSAID-præparater (f.eks. acetylsalisylsyre, ibuprofen og COX-2 hæmmere). Kontakt din læge eller apoteket, hvis du er i tvivl.

Hvis du oplever unormale mavesymptomer som f.eks. maveblødninger, hudreaktioner i form af udslæt, slimhindeforandringer eller andre tegn på overfølsomhed, skal du stoppe behandlingen med Xefo Rapid og straks kontakte din læge.

Lægemidler som Xefo Rapid kan medføre en let øget risiko for hjerte- eller slagtilfælde. Risikoen er forøget ved høje doser og længerevarende behandling. Du må ikke tage Xefo Rapid i længere tid eller større mængde end anbefalet.

Hvis du har problemer med hjertet, tidligere har haft slagtilfælde eller mener, at du har risiko for at få disse tilstande (f.eks. hvis du har forhøjet blodtryk, diabetes, forhøjet kolesteroltal eller er ryger) bør du diskutere din behandling med lægen.

Brug af anden medicin
Fortæl det til din læge eller apoteket, hvis du er i behandling med anden medicin. Det kan være nødvendigt at justere dosis eller skifte til anden behandling. Det gælder specielt for:
- medicin mod for meget mavesyre (cimetidin)
- blodfortyndende medicin (heparin, phenprocoumon)
- binyrebarkhormoner/steroider (kortikosteroider)
- medicin mod kræft og visse gigtlidelser (methotrexat)
- medicin mod mani og depression (lithium, SSRI)
- medicin, der påvirker immumsystemet (ciclosporine, tacrolimus)
- hjertemedicin (digoxin, ACE hæmmere, betablokkere)
- vanddrivende medicin
- medicin mod alvorlige infektioner (quinoloner)
- acetylsalisylsyre, ibuprofen eller andre smertestillende lægemidler (NSAIDs)
- medicin mod type II-diabetes (sulfonylurinstoffer)
- medicin der påvirker CYP2C9-isoenzymers virkning

Fortæl altid lægen eller apoteket hvis du bruger eller for nylig har brugt anden medicin. Det gælder også medicin, som ikke er på recept, medicin købt i udlandet, naturlægemidler, stærke vitaminer og mineraler samt kosttilskud.

Brug af Xefo Rapid sammen med mad og drikke
Xefo Rapid filmovertrukne tabletter bør indtages før måltider sammen med et glas væske.
Hvis du tager Xefo Rapid i forbindelse med et måltid, kan det nedsætte virkningen af medicinen.

Graviditet og amning
Spørg din læge eller apotek til råds, før du tager nogen form for medicin.
Xefo Rapid bør ikke tages i de første 6 måneder af graviditeten, eller hvis du ammer. Du må ikke tage Xefo Rapid i de sidste 3 måneder af graviditeten..

Xefo Rapid kan nedsætte evnen til at blive gravid, og Xefo Rapid bør derfor ikke tages, hvis du forsøger at blive gravid. Hvis du har vanskeligt ved at blive gravid eller bliver undersøgt for barnløshed, bør du overveje at stoppe behandlingen med Xefo Rapid.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Xefo Rapid påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE XEFO RAPID

Tag altid Xefo Rapid nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller apoteket. Den sædvanlige dosis er:

Voksne: 8 - 16 mg fordelt som 8 mg 2 gange daglig. På første behandlingsdag bør gives en startdosis på 16 mg, efterfulgt af 8 mg 12 timer senere. Herefter er den maksimale anbefalede dosis 16 mg daglig.
Xefo Rapid tabletter bør tages med et glas væske. Tabletterne bør tages før et måltid.

Xefo Rapid anbefales ikke til behandling af børn og unge under 18 år på grund af manglende data.

Følg altid lægens anvisninger. Der er forskel på, hvad den enkelte har brug for. Ændring eller stop i behandlingen bør kun ske i samråd med lægen.

Hvis du har taget for mange Xefo Rapid tabletter
Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket hvis du har taget flere Xefo Rapid, end der står i denne information, eller flere end lægen har foreskrevet, og du føler dig utilpas.
Kvalme, opkastning, påvirkning af hjernen (svimmelhed, synsforstyrrelser) kan være tegn på, at du har taget for mange Xefo Rapid tabletter.

Hvis du har glemt at tage Xefo Rapid
Har du glemt en dosis Xefo Rapid, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Er det tæt på tidspunktet for næste dosis, skal du springe den glemte dosis over. Tag aldrig dobbelt dosis.

Spørg lægen eller apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller følger dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Xefo Rapid kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.
Lægemidler som Xefo Rapid kan være forbundet med en let øget risiko for hjerte- eller slagtilfælde.

De mest almindelige bivirkninger ved Xefo Rapid er kvalme, smerter og ubehag fra øverste del af mave-tarm kanalen, fordøjelsesbesvær, mavesmerter, opkastning og diare.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 - 10 ud af 100 behandlede):
Mild og forbigående hovedpine, svimmelhed, kvalme, mavesmerter, smerter og ubehag fra den øverste del af mave-tarm kanalen, diare, opkastning.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 - 10 ud af 1.000 behandlede):
Anoreksi, søvnløshed, depression, øjenbetændelse, svimmelhed, øresusen, hjertebanken, hurtig puls, rødmen, forstoppelse, luft i maven, opstød, mundtørhed, mavekatar, mavesår, øvre mavesmerter, sår i tolvfingertarmen, sår i munden, forhøjede leverværdier SGPT (ALT) eller SGOT (AST), udslæt, kløe, øget svedtendens, rødt udslæt, nældefeber, hårtab, ledsmerter, leddegigt, slidgigt, utilpashed, væskeophobninger i ansigtet, vægtforandringer, væskeophobninger, stoppet næse (rhinitis).

Sjældne bivirkninger (forekommer hos 1-10 ud af 10.000 behandlede)
Betændelse i svælget, blodmangel, ændringer i blodets sammensætning og evne til at størkne, overfølsomhed, forvirring, nervøsitet, uro, træthed, snurren og prikken i huden, smagsforstyrrelser, rysten, migræne, synsforstyrrelser, forhøjet blodtryk, hedeture, blødning, blodansamling, åndenød, hoste, blodig afføring, blodig opkastning, betændelse i munden, betændelse i spiserøret, sure opstød (tilbageløb af mavesyre i spiserøret), synkebesvær, blister, betændelse i tungen, unormal leverfunktion, betændelse i huden, knoglesmerter, muskelspasmer, muskelsmerter, natlig vandladning,

vandladningsproblemer, kraftesløshed, forlænget blødningstid, rødme i huden, sammentrækning af luftveje, påvirkning af nyrerne, blødende mavesår.

Meget sjældne bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 behandlede)
Beskadigelse af leverceller, blodudtrædninger i huden, væskeansamlinger eller blæredannelse i huden, Stevens-Johnsons syndrom (alvorlig hudlidelse), hudreaktion med kraftig hudafskalning.

Ring 112 eller søg omgående læge eller skadestue ved tegn på alvorlige bivirkninger.

Fortæl læge eller apotek hvis du får andre bivirkninger end dem, der står her i informationen, således at bivirkningerne kan blive indberettet til Lægemiddelstyrelsen, og viden om bivirkninger kan blive bedre.

Fortæl læge eller apotek hvis du får bivirkninger, der bliver ved og er generende. Nogle bivirkninger kan kræve behandling.

Patienter eller pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen.
Du finder skema og vejledning under bivirkninger på Lægemiddelstyrelsens netsted:
www.laegemiddelstyrelsen.dk

5. SÅDAN SKAL DU OPBEVARE XEFO RAPID

Opbevar Xefo Rapid utilgængeligt for børn.
Må ikke opbevares over 30 °C.

Brug ikke Xefo Rapid efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Aflever altid medicinrester på apoteket.

Xefo Rapid, filmovertrukne tabletter, 8 mg indeholder:
Det aktive indholdsstof er Xefo . En filmovertrukken tablet indeholder 8 mg Xefo .
De øvrige indholdsstoffer er:
Kerne: Mikrokrystallinsk cellulose (E460), natriumhydrogencarbonat (E 500), vandfrit calciumhydrogenphosphat, hydroxypropylcellulose (E 463), calciumstearat.
Filmovertræk: Talcum (E 553b), propylenglycol (E 1520), hypromellose (E 464).
Farvestof: Titandioxid (E171)

Xefo Rapids udseende og pakningstørrelse
Xefo Rapid 8 mg filmovertrukne tabletter er en hvid til gullig, rund, hvælvet filmovertrukken tablet.

Xefo Rapid findes i pakningsstørrelser à 6, 10, 20, 30, 50, 100 og 250 filmovertrukne tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller
Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde

Har du yderligere spørgsmål til Nycomeds lægemidler, er du velkommen til at kontakte Nycomed Information på tlf. 46 77 10 10 eller e-mail info@nycomed.com

Denne indlægsseddel blev senest revideret februar 2007

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Xefo og øvrige præparater (se Annex I), 8 mg, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

lornoxicam

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Xefo til dig personligt. Lad derfor være med at give Xefo til andre. Det kan være skadeligt for dem, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indholdsfortegnelse

1. Xefos virkning og hvad det skal bruges til
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Xefo
3. Sådan skal du bruge Xefo
4. Bivirkninger
5. Sådan skal du opbevare Xefo
6. Yderligere oplysninger

1. XEFOS VIRKNING OG HVAD DET SKAL BRUGES TIL

Xefo er et non-steroidt anti-inflammatorisk (NSAID) og antirheumatisk (mod gigt) lægemiddel, der tilhører oxicamgruppen.

Xefo bruges til behandling af akut opståede, lette til moderate smerter i tilfælde, hvor det er uhensigtsmæssigt at behandle med tabletter.

Lægen kan have foreskrevet anden anvendelse. Følg altid lægens anvisning.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE XEFO

Brug ikke Xefo, hvis du

- er overfølsom (allergisk) over for Xefo eller et eller flere af de øvrige indholdsstoffer.
- har nedsat antal blodplader
- tidligere har haft en allergisk reaktion udløst af acetylsalicylsyre eller andre smertestillende lægemidler (NSAID)
- har svært nedsat hjertefunktion
- har blødning fra mave-tarmkanalen, blødning i hjernen eller anden blødningsforstyrrelse
- tidligere har haft blødning fra eller hul på mave-tarmkanalen i forbindelse med behandling med smertestillende lægemidler (NSAID)
- har aktivt eller tilbagevendende mavesår
- har svært nedsat leverfunktion
- har svært nedsat nyrefunktion
- er gravid i 7. -9. måned

Vær ekstra forsigtig med at bruge Xefo

- hvis du har nedsat nyrefunktion
- hvis du tidligere har haft forhøjet blodtryk og /eller nedsat hjertefunktion med væskeophobning i kroppen
- hvis du har en tarmsygdom (Crohns sygdom eller blødende tyktarmsbetændelse)
- hvis du har haft tendens til blødninger

Det kan være nødvendigt for din læge at foretage regelmæssige laboratorieundersøgelser, hvis du har forstyrrelse i blodets evne til at størkne, nedsat leverfunktion (f.eks. levercirrhose), hvis du er ældre, eller hvis du skal behandles med Xefo i mere end 3 måneder.

Fortæl det til din læge, hvis du skal behandles med heparin eller tacrolimus samtidig med Xefo ,.

Xefo bør ikke bruges sammen med andre NSAID-præparater (f.eks. acetylsalisylsyre, ibuprofen og COX-2 hæmmere). Kontakt din læge eller apoteket, hvis du er i tvivl.

Hvis du oplever unormale mavesymptomer som f.eks. maveblødninger, hudreaktioner i form af udslæt, slimhindeforandringer eller andre tegn på overfølsomhed, skal du stoppe behandlingen med Xefo og straks kontakte din læge.

Lægemidler som Xefo kan medføre en let øget risiko for hjerte- eller slagtilfælde. Risikoen er forøget ved høje doser og længerevarende behandling. Du må ikke tage Xefo i længere tid eller større mængde end anbefalet.

Hvis du har problemer med hjertet, tidligere har haft slagtilfælde eller mener, at du har risiko for at få disse tilstande (f.eks. hvis du har forhøjet blodtryk, diabetes, forhøjet kolesteroltal eller ryger) bør du diskutere din behandling med lægen.

Brug af anden medicin
Fortæl det til din læge eller apoteket, hvis du er i behandling med anden medicin. Det kan være nødvendigt at justere dosis eller skifte til anden behandling. Det gælder specielt for:
- medicin mod for meget mavesyre (cimetidin)
- blodfortyndende medicin (heparin, phenprocoumon)
- binyrebarkhormoner/ steroider (kortikosteroider)
- medicin mod kræft og visse gigtlidelser (methotrexat)
- medicin mod mani og depression (lithium, SSRI)
- medicin, der påvirker immunsystemet (ciclosporine, tacrolimus)
- hjertemedicin (digoxin, ACE hæmmere, betablokkere)
- vanddrivende medicin
- medicin mod alvorlige infektioner (quinoloner)
- acetylsalisylsyre, ibuprofen eller andre smertestillende lægemidler (NSAIDs)
- medicin mod type II-diabetes (sulfonylurinstoffer)
- medicin der påvirker CYP2C9-isoenzymers virkning

Fortæl altid lægen eller apoteket hvis du bruger eller for nylig har brugt anden medicin. Det gælder også medicin, som ikke er på recept, medicin købt i udlandet, naturlægemidler, stærke vitaminer og mineraler samt kosttilskud.

Graviditet og amning
Spørg din læge eller apotek til råds, før du tager nogen form for medicin.
Xefo Rapidbør ikke tages i de første 6 måneder af graviditeten, eller hvis du ammer. Du må ikke tage Xefo Rapid i de sidste 3 måneder af graviditeten..

Xefo kan nedsætte evnen til at blive gravid, og Xefo bør derfor ikke tages, hvis du forsøger at blive gravid. Hvis du har vanskeligt ved at blive gravid eller bliver undersøgt for barnløshed, bør du overveje at stoppe behandlingen med Xefo.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Xefo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE XEFO

Brug altid Xefo nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller apoteket. Den sædvanlige dosis er:

Voksne: Den anbefalede dosis er 8 mg givet som injektion. Daglig dosis bør ikke overstige 16 mg. Nogle patienter kan have brug for yderligere 8 mg på første behandlingsdag.
Xefo 8 mg pulver til injektionsvæske skal før brug opløses i den medfølgende solvens til opløsning (2 ml.).
Xefo 4 mg/ml opløsning til injektion er beregnet til intramuskulær (i.m.) eller intravenøs (i.v.) injektion. Injektionen bør gives langsomt over mindst 15 sekunder i.v. eller over mindst 5 sekunder som i.m. injektion.

Med mindre der er vist forligelighed, bør Xefo 4 mg/ml opløsning til injektion altid administreres separat.

Følg altid lægens anvisninger. Der er forskel på, hvad den enkelte har brug for. Ændring eller stop i behandlingen bør kun ske i samråd med lægen.

Hvis du har fået for meget Xefo
Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har fået en større mængde Xefo, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet, og du føler dig utilpas.
Kvalme, opkastning, påvirkning af hjernen (svimmelhed, synsforstyrrelser) kan være tegn på, at du har fået meget Xefo.

Hvis du har glemt at tage Xefo
Har du glemt en dosis Xefo, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Er det tæt på tidspunktet for næste dosis, skal du springe den glemte dosis over. Tag aldrig dobbelt dosis.

Spørg lægen eller apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller følger dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Xefo kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.
Lægemidler som Xefo kan være forbundet med en let øget risiko for hjerte- eller slagtilfælde.

De mest almindelige bivirkninger ved Xefo er kvalme, smerter og ubehag fra øverste del af mave-tarm kanalen, fordøjelsesbesvær, mavesmerter, opkastning og diare.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 - 10 ud af 100 behandlede):
Mild og forbigående hovedpine, svimmelhed, kvalme, mavesmerter, smerter og ubehag fra den øverste del af mave-tarm kanalen, diare, opkastning.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 - 10 ud af 1.000 behandlede):
Anoreksi, søvnløshed, depression, øjenbetændelse, svimmelhed, øresusen, hjertebanken, hurtig puls, rødmen, forstoppelse, luft i maven, opstød, mundtørhed, mavekatar, mavesår, øvre mavesmerter, sår i tolvfingertarmen, sår i munden, forhøjede leverværdier SGPT (ALT) eller SGOT (AST), udslæt, kløe, øget svedtendens, rødt udslæt, nældefeber, hårtab, ledsmerter, leddegigt, slidgigt, utilpashed, væskeophobninger i ansigtet, vægtforandringer, væskeophobninger, stoppet næse (rhinitis)..

Sjældne bivirkninger (forekommer hos 1-10 ud af 10.000 behandlede)
Betændelse i svælget, blodmangel, ændringer i blodets sammensætning og evne til at størkne, overfølsomhed, forvirring, nervøsitet, uro, træthed, snurren og prikken i huden, smagsforstyrrelser, rysten, migræne, synsforstyrrelser, forhøjet blodtryk, hedeture, blødning, blodansamling, åndenød, hoste, blodig afføring, blodig opkastning, betændelse i munden, betændelse i spiserøret, sure opstød (tilbageløb af mavesyre i spiserøret), synkebesvær, blister, betændelse i tungen, unormal leverfunktion, betændelse i huden, knoglesmerter, muskelspasmer, muskelsmerter, natlig vandladning, vandladningsproblemer, kraftesløshed, forlænget blødningstid, rødme i huden, sammentrækning af luftveje, påvirkning af nyrerne, blødende mavesår.

Meget sjældne bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 behandlede)
Beskadigelse af leverceller, blodudtrædninger i huden, væskeansamlinger eller blæredannelse i huden, Stevens-Johnsons syndrom (alvorlig hudlidelse), hudreaktion med kraftig hudafskalning.

Ring 112 eller søg omgående læge eller skadestue ved tegn på alvorlige bivirkninger.

Fortæl læge eller apotek hvis du får andre bivirkninger end dem, der står her i informationen, således at bivirkningerne kan blive indberettet til Lægemiddelstyrelsen, og viden om bivirkninger kan blive bedre.

Fortæl læge eller apotek hvis du får bivirkninger, der bliver ved og er generende. Nogle bivirkninger kan kræve behandling.

Patienter eller pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen.
Du finder skema og vejledning under bivirkninger på Lægemiddelstyrelsens netsted:
www.laegemiddelstyrelsen.dk

5. SÅDAN SKAL DU OPBEVARE XEFO

Opbevar Xefo utilgængeligt for børn.
Må ikke opbevares over 25° C.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton.

Holdbarhed efter opløsning er 24 timer ved 21ºC (± 2ºC)

Hvis der er synlige tegn på nedbrydning af lægemidlet, skal du kassere det i henhold til lokale krav.

De kemiske og fysiske stabilitetskrav holder i 24 timer ved 21ºC (± 2ºC).
Fra et mikrobiologisk synspunkt, bør produktet bruges straks efter opblandingen. Hvis opløsningen ikke bruges straks, er holdbarheden brugerens ansvar, og den vil ikke være mere end 24 timer ved 2 – 8 ºC under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Brug ikke Xefo efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Aflever altid medicinrester på apoteket.

Xefo 4 mg/ml, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning indeholder:
Hætteglas: Det aktive indholdsstof er lornoxicam. Et hætteglas indeholder 8 mg lornoxicam.
Færdigblandet opløsning: 1 ml. indeholder 4 mg lornoxicam.
De øvrige indholdsstoffer er mannitol (E421), trometamol, dinatriumedetat.
Ampul:
Indeholder vand til injektionsvæsker.

Xefos udseende og pakningstørrelse
Pulveret er gult og solvensen er en klar væske.
Efter opblanding fås en gul, klar væske.

Xefo sælges i sæt indeholdende 1 hætteglas med pulver der opløses til injektionsvæske og 1 ampul med solvens til opløsning til injektionsvæske.

Xefo findes i pakningsstørrelser à 1, 5, 6 og 10 sæt.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

<[Udfyldes nationalt]>
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]> *[For referral procedures]*

{Navn og adresse}
<{tlf}>
<{fax}>
<{email}>

Fremstiller:

{Navn og adresse}
<{tlf}>
<{fax}>
<{email}>

<Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:>

<{Medlemslandets navn}> <{Lægemidlets navn}>
<{Medlemslandets navn}> <{Lægemidlets navn}>

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>
Fremstiller
Nycomed Austria GmbH
St. Peter Strasse 25
A-4021 Linz
Østrig

Har du yderligere spørgsmål til Nycomeds lægemidler, er du velkommen til at kontakte Nycomed Information på tlf. 46 77 10 10 eller e-mail info@nycomed.com

Denne indlægsseddel blev senest revideret MM/ÅÅÅÅ