ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN ,
ARTEN DER ANWENDUNG DER ARZNEIMITTEL,
DER ANTRAGSTELLER, DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Miedglieds- staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u>
Österreich	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Artok	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Lornox	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Artok	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo Rapid	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
Belgien	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgien	Xefo	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgien	Xefo	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgien	Xefo Acute	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgien	Xefo	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
Bulgarien	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
Tschechien	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u>
Tschechien	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
Dänemark	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo Rapid	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
Estonia	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
Deutschland	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Deutschland	Telos	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Deutschland	Telos	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
Griechenland	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Griechenland	Xefo	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Griechenland	Xefo	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u>
Griechenland	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Griechenland	Xefo Rapid	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Griechenland	Xefo	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
Ungarn	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
Italien	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italien	Taigalor	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italien	Xefo	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italien	Taigalor	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italien	Xefo	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intramuskuläre Anwendung	8 mg
Letland	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
Litauen	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
Luxembourg	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgien	Xefo	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg

<u>Miedglieds- staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u>
Luxembourg	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgien	Xefo	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgien	Xefo Acute	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgien	Xefo	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
Portugal	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel Rapid	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon Rapid	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
Rumänien	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Österreich	Xefo	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
Spanien	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spanien	Acabel	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spanien	Bosporon	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spanien	Acabel	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasiebezeichnung Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>	<u>Inhalt</u>
Spanien	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spanien	Bosporon	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel Rapid	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spanien	Bosporon Rapid	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spanien	Acabel	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
Schweden	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Schweden	Xefo	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Schweden	Xefo	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Schweden	Xefo Akut	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Schweden	Xefo	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg
United Kingdom	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, United Kingdom	Xefo	4 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	4 mg
	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, United Kingdom	Xefo	8 mg	Filmtabletten	Zum Einnehmen	8 mg
	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, United Kingdom	Xefo	4 mg/ml	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Intravenöse Anwendung Intramuskuläre Anwendung	8 mg

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE
ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL, DER
ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGEN**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON XEFO UND DAMIT VERBUNDENE BEZEICHNUNGEN (siehe Anhang I)

Lornoxicam (Xefo und damit verbundene Bezeichnungen) ist ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAR) aus der Klasse der Oxicame, das für die Behandlung von mittelstarken bis starken Schmerzen zugelassen ist und vermarktet wird. Lornoxicam ist als Filmtabletten 4 mg und 8 mg, Rapid Filmtabletten 8 mg sowie als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit 4 mg/ml für die intramuskuläre und intravenöse Injektion erhältlich.

Das oben genannte Arzneimittel Xefo und die damit verbundenen Bezeichnungen haben nicht in allen EU-Mitgliedstaaten dieselben Produktinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - SPC, Packungsbeilage und Etikettierung) z. B. in Bezug auf Anwendungsgebiete, Dosierung, Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und die Abschnitte über die Anwendungsempfehlungen.

Aufgrund der divergierenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des oben genannten Arzneimittels beantragte Nycomed Danmark ApS bei der EMEA ein offizielles Verfahren gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, um die Abweichungen zwischen den national genehmigten Produktinformationen (Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, Packungsbeilagen und Etikettierungen) für das oben genannte Arzneimittel zu beseitigen und auf diese Weise die Produktinformationen (Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, Packungsbeilagen und Etikettierungen) und die Qualitätsdokumentation EU-weit zu harmonisieren.

- **Qualitätsaspekte**

Zusätzlich zur Einigung über den wichtigsten Teil der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zur Qualität (Dauer der Haltbarkeit, Lagerungsbedingungen) nahm der CHMP auch die Gelegenheit wahr, die Qualitätsdokumentation in Bezug auf einige Fragen von untergeordneter Bedeutung betreffend die Herstellung und Kontrolle des Wirkstoffs und des Fertigarzneimittels zu harmonisieren.

- **Wirksamkeitsaspekte**

Anwendungsgebiet – Schmerzen

Das klinische Entwicklungsprogramm zur Prüfung der Wirkung von Lornoxicam gegen Schmerzen bestand aus 27 Studien. Die vorgelegten Wirksamkeitsdaten für Schmerzen beruhen in erster Linie auf Metaanalysen von 12 placebokontrollierten Schmerzstudien (teilweise auch mit Verumkontrollen) [\[siehe folgende Tabelle\]](#).

Tabelle 4 In Metaanalysen einbezogene Studien

Studiennummer	Art der Anwendung	Verwendete Parameter			In Analyse einbezogen		
		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	i.m.			X			X
CT32	Oral	X		X		X	X
CT50	Oral			X			X
CT51	Oral			X			X
CT70	i.v.		X	X			X
CT78	Oral	X	X	X	X	X	X
CT85	i.m./oral	X	X			X	X
CT87	i.m.	X	X	X			X

TOTPAR = Gesamtlinderung der Schmerzen (*total pain relief*), SPID = Unterschiede in der Schmerzintensität (*sum of pain intensity differences*), IMP = Gesamteindruck (*overall impression*)

Es wurde eine dreiteilige Metaanalyse durchgeführt, um die analgetische Wirkung von Lornoxicam insgesamt zu bewerten. Wie der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen darlegte, beschränkte sich diese Metaanalyse auf placebokontrollierte Studien, da der Zweck der Analyse darin bestand, einen Unterschied zum Placebo abzuschätzen [Tab. 4].

Zusammenfassende Erörterung der einzelnen Metaanalysen

Metaanalyse 1

Die Metaanalyse umfasste nur 3 Studien über Weisheitszahnoperationen (CT01, CT14, CT78) mit oral verabreichtem Lornoxicam. Zwei Studien über Weisheitszahnoperationen wurden aus der Metaanalyse 1 ausgeschlossen. Der Grund für den Ausschluss der Studie CT32 ist unklar (die Studie wurde in die Metaanalyse 2 einbezogen; es wurden Einzeldosen nach dem Eingriff verabreicht). Die Studie CTX 87 wurde ausgeschlossen, weil Einzeldosen von 4-20 mg LNX intramuskulär verabreicht wurden.

Für die Dosis-Wirkungs-Kurve bis zu 32 mg schloss nur eine einzige Studie (CT78) die 16-mg- und die 32-mg-Dosis ein, was die Relevanz der Dosis-Wirkungs-Kurve beschränkt, da die Dosis-Wirkungs-Beziehung über 8 mg LNX p.o. auf nur einer einzigen Studie basiert.

Die Wirkung von 2 mg und 4 mg auf die Parameter TOTPAR und PPRA in der Studie CT01 unterschied sich nicht signifikant vom Placebo. Eine deutliche Reduktion der Schmerzintensität vs. Placebo wurde nur bei ≥ 8 mg LNX p.o. (8-mg-Dosis in Studie CT01) erzielt. Für den Parameter SPID wurden keine Unterschiede beobachtet.

Metaanalyse 2

Die zweite Metaanalyse umfasste sieben Studien (CT01, CT02, CT03, CT14, CT32, CT78 und CT85) mit oral verabreichtem Lornoxicam bei insgesamt 1581 Patienten. In 4 der 7 Studien wurde die Wirksamkeit gegen Schmerzen bei Weisheitszahnoperationen untersucht (und drei dieser Studien wurden bereits in die Metaanalyse 1 einbezogen).

Nur 2 der 7 Studien beinhalteten eine 16-mg-Dosis und nur 1 der 7 Studien eine 32-mg-Dosis. Die Erstellung einer Dosis-Wirkungs-Kurve bis zu 16 mg stützt sich auf 2 Studien. In der Studie CT85 wurde nur eine einzige orale Dosis von 8 mg LNX p.o. verwendet.

Der Parameter TOTPAR unterschied sich in der Metaanalyse signifikant vom Placebo bei 4 mg LNX p.o. und Dosen >4 mg LNX p.o., wobei jedoch darauf hinzuweisen ist, dass sich in 2 von 7 Studien (CT01, CT03) die Wirkung von 4 mg LNX auf die Gesamtlinderung der Schmerzen nicht signifikant von der Placebogruppe unterschied. In der Studie CT02 bestand in der ITT-Population kein signifikanter Unterschied im Parameter TOTPAR zwischen den Gruppen, in der PP-Population bestand jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und der Verumbehandlung.

Ein Vergleich der Signifikanzniveaus in den Originaldaten und in Metaanalyse 2 wurde nicht durchgeführt und fehlt in der Antwort.

Metaanalyse 3

Die dritte Metaanalyse zum Gesamteindruck in den 12 placebokontrollierten doppelblinden Wirksamkeitsstudien mit Lornoxicam umfasste 1 Studie mit parenteraler (i.m.) Verabreichung von LNX (CT87) und 2 Studien mit mehrfachen intravenösen Dosen (CT25-2, CT70). Aufgrund der unterschiedlichen Pharmakokinetik zwischen der oralen Verabreichung und der intramuskulären bzw. intravenösen Verabreichung ist das Poolen der Daten fragwürdig und nicht zur Untermauerung der oralen Anwendung geeignet. Außerdem kann der Endpunkt Gesamteindruck, der in allen Studien der Metaanalyse 3 als sekundärer Endpunkt verwendet wurde, nicht überzeugend das vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verfolgte Konzept einer allgemeinen Indikation der Schmerzlinderung untermauern. Daher belegt die Metaanalyse 3 nicht unbedingt die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beanspruchte uneingeschränkte Anwendung von Lornoxicam zur Schmerzbehandlung.

Die Rechtfertigung für die Kombination der Daten für p.o. und i.m. verabreichtes Lornoxicam in der Metaanalyse 3 ist schwach. Da Lornoxicam nach intramuskulärer Anwendung rascher resorbiert wird und eine höhere C_{max} erreicht als nach oraler Anwendung, erscheint das Poolen der Wirksamkeitsdaten für i.m. und p.o. Anwendungen nicht gerechtfertigt. Andererseits ist der in der Metaanalyse 3 analysierte Parameter IMP (Gesamteindruck) ein schwacher Wirksamkeitsparameter, der nur als Beleg für die TOTPAR-Analyse betrachtet werden kann, und die Beurteilung der Wirksamkeit muss sich vor allem auf die Metaanalysen 1 und 2 stützen. Aus diesem Grund wird eine neue Metaanalyse 3, die nur auf den p.o.-Daten beruht, nicht viel mehr bringen.

Anwendungsgebiet – rheumatische Schmerzen (RA)

Es wurden elf Studien mit Lornoxicam bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) durchgeführt, und zwar neun kontrollierte und 2 unkontrollierte klinische Phase-II- oder Phase-III-Studien bei RA-Patienten.

Schwierigkeiten bei der Dateninterpretation aufgrund von Unterschieden in den verwendeten Methoden wie z. B. Dosisschema, Studiendesign und Behandlungsdauer führten dazu, dass nur 4 dieser Studien als geeignet für eine wissenschaftlich fundierte Gesamtanalyse der Wirksamkeitsdaten – eine Metaanalyse – betrachtet wurden. Studien, die nicht die empfohlenen Dosen von 4 mg 3 x tgl. oder 8 mg 2 x tgl. untersuchten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Das Ziel der Gesamtanalyse (Metaanalyse) bestand darin, die Wirksamkeit verschiedener Dosierungen von Lornoxicam in einer Kohorte von RA-Patienten mit Vergleichsmedikamenten oder Placebo zu vergleichen.

Zusammenfassende Erörterung zur RA

Die Daten zur RA lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Lornoxicam in Dosierungen von 4 mg 3 x tgl. und 8 mg 2 x tgl. ist wirksam in der symptomatischen Behandlung der RA.

Ein Wirkungsplateau wurde mit 8 mg 2 x tgl. erreicht; dieses Dosierungsschema wird daher als die Maximaldosis für Lornoxicam bei RA betrachtet.

Lornoxicam 4 mg 3 x tgl. oder 8 mg 2 x tgl. ist mindestens genauso wirksam wie Diclofenac 50 mg 3 x tgl. und Naproxen 500 mg 2 x tgl.

Die Behandlung der rheumatoiden Arthritis ist in 16 der 16 Mitgliedstaaten (AT, BE, CZ, DE, DK, EE, ES, GR, HU, IT, LT, LV, PT, SE, UK) zugelassen. Die Dosierungsempfehlungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die 8-mg-Filmtabletten werden durch die vorgelegten Daten unterstützt.

Anwendungsgebiet – Arthrose (Osteoarthritis, OA)

Acht placebo- und/oder Referenzarzneimittel-kontrollierte klinische Studien wurden bei Patienten mit Arthrose (OA) durchgeführt. Aufgrund von Unterschieden in Studiendesign und Dosierungsschema wurden nur 4 dieser Studien (CT18, CT33, CT63, CT80) für eine retrospektive umfassende Beurteilung ausgewählt. Die Dauer der verblindeten Behandlung betrug 4 Wochen in den Studien CT18 und CT80 sowie 12 Wochen in den Studien CT33 und CT63. Die statistischen Analysen beschränkten sich deshalb auf eine 4-wöchige Behandlungsphase, die gemäß den internationalen Richtlinien geeignet ist, um die therapeutische Wirksamkeit von NSAR bei Arthrose (OA) zu beurteilen. Bei vorzeitiger Beendigung wurden die Daten der letzten Beobachtung verwendet.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen betrachtete die Studie CT80, in der 4 mg 2 x tgl. und 8 mg 2 x tgl. mit Placebo verglichen wurden, und die Studie CT63, in der 4 mg 3 x tgl. mit 8 mg 2 x tgl. und mit 50 mg Diclofenac 3 x tgl. verglichen wurde, als zulassungsrelevante („pivotale“) Studie.

Zusammenfassende Erörterung zur OA

Die Daten zur Arthrose (OA) lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Lornoxicam 8 mg 2 x tgl. (16 mg) ist wirksamer als Placebo.

Lornoxicam 8 mg 2 x tgl. ist mindestens genauso wirksam wie Diclofenac 50 mg 3 x tgl. und Naproxen 500 mg 2 x tgl.

Die Behandlung der Arthrose ist in 14 der 16 Mitgliedstaaten (AT, BE, CZ, DE, DK, ES, GR, HU, LT, LV, PT, SE, UK) zugelassen. In 2 von 16 Mitgliedstaaten (EE, IT) wurde die Behandlung der Arthrose nicht zugelassen. Die Dosierungsempfehlungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für die 8-mg-Filmtabletten werden durch die vorgelegten Daten gestützt.

Empfehlungen für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Anwendungsgebiete – Abschnitt 4.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Die Anwendungsgebiete wurden für die folgenden Darreichungsformen und Stärken von Lornoxicam vereinbart:

- **Lornoxicam, 4 mg und 8 mg, Filmtabletten**
 - *Kurzzeitbehandlung akuter leichter bis mittelschwerer Schmerzen*
 - *Symptomatische Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei Arthrose (Osteoarthritis).*
 - *Symptomatische Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei rheumatoider Arthritis (chronischer Polyarthritis).*

- **Lornoxicam, 8 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**
 - *Kurzzeitbehandlung akuter leichter bis mittelschwerer Schmerzen*

- **Lornoxicam Rapid, 8 mg, Filmtabletten**
 - *Kurzzeitbehandlung akuter leichter bis mittelschwerer Schmerzen*

Dosierung – Abschnitt 4.2

- **Lornoxicam, 4 mg und 8 mg, Filmtabletten**

8-16 mg Lornoxicam täglich, verteilt auf 2 oder 3 Dosen. Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 16 mg.

- **Lornoxicam, 8 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Empfohlene Dosis: 8 mg intravenös oder intramuskulär. Die Tagesdosis sollte 16 mg nicht überschreiten.

Bei einigen Patienten können während der ersten 24 Stunden weitere 8 mg erforderlich sein.

- **Lornoxicam Rapid, 8 mg, Filmtabletten**

Die Dosierungsempfehlung für LNX-QR basiert auf den Ergebnissen von Studien mit intramuskulärer Verabreichung von LNX und der Vergleichsstudie LO-030-IN mit Diclofenac-Kalium bei akuten Kreuzschmerzen. Bei der Einleitung der Behandlung akuter Schmerzen mit NSAR ist es allgemein üblich, die Behandlung mit einer hohen ersten Dosis (z. B. doppelte Dosis) zu beginnen, um bereits zu Beginn der Behandlung eine wesentliche Verringerung der Schmerzen zu erreichen.

Es wurde nicht vollständig belegt, dass eine Anfangsdosis von Lornoxicam Rapid (QR) von 16 mg gefolgt von 8 mg 12 Stunden später am ersten Behandlungstag wesentlich besser ist als die Gabe von Lornoxicam Rapid 8 mg zweimal täglich. (Das pharmakokinetische Profil einer Einzeldosis von 8 mg Lornoxicam i.m. ist vergleichbar mit dem einer oralen 8-mg-Dosis von Lornoxicam – QR).

Eine Anfangsdosis von 16 mg Lornoxicam i.m., gefolgt von einer weiteren Dosis von 8 mg, hat sich bei Patienten mit Schmerzen nach Operationen als wirksam und sicher erwiesen (Studie CT89). Auch in der Studie LD-030-IN wurde bei Patienten mit akuten Kreuzschmerzen nach einer oralen Anfangsdosis von 16 mg Lornoxicam eine zweite Dosis von 8 mg am ersten Tag verabreicht und erwies sich als wirksam und sicher. Aufgrund dieser Daten scheint eine höhere Anfangsdosis von Lornoxicam – QR gerechtfertigt zu sein. Die Antwort des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen ist akzeptabel, und es werden keine weiteren Daten angefordert.

Die vereinbarte Dosierung für akute Schmerzen ist:

8-16 mg Lornoxicam in Einzeldosen von 8 mg. Am ersten Behandlungstag kann eine Anfangsdosis von 16 mg gefolgt von 8 mg 12 Stunden später verabreicht werden. Nach dem ersten Behandlungstag beträgt die empfohlene Tageshöchstdosis 16 mg.

Lornoxicam Rapid Filmtabletten sind zur oralen Anwendung bestimmt und sollten mit einem Glas Flüssigkeit eingenommen werden.

- Für alle Darreichungsformen und Stärken von Lornoxicam

Der folgende Wortlaut wurde wie von der Arbeitsgruppe PhVWP im Januar 2007 vereinbart eingefügt:

Nebenwirkungen können verringert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über die kürzeste Behandlungsdauer, die zur Linderung der Symptome erforderlich ist, angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4.).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – Abschnitt 4.4

- Für alle Darreichungsformen und Stärken von Lornoxicam

Der folgende Wortlaut wurde wie von der Arbeitsgruppe PhVWP im Oktober 2005 und Januar 2007 vereinbart eingefügt:

Nebenwirkungen können verringert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über die kürzeste Behandlungsdauer, die zur Linderung der Symptome erforderlich ist, angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2 und folgende Hinweise zu gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken).

Gastrointestinale Blutungen, Ulzera und Perforationen: Gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen, die tödlich verlaufen können, wurden bei allen NSAR gemeldet; sie können jederzeit während der Behandlung auftreten, und zwar mit oder ohne Warnsymptome oder Vorgeschichte mit schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzera oder Perforationen ist mit steigenden NSAR-Dosen, bei Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere mit Komplikation durch eine Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) und bei älteren Patienten höher. Diese Patienten sollten die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis beginnen. Eine Kombinationstherapie mit magenschützenden Mitteln (z. B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) sollte bei diesen Patienten in Betracht gezogen werden und auch bei Patienten, die gleichzeitig niedrig dosierte Acetylsalicylsäure oder andere Arzneimittel benötigen, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können (siehe unten und Abschnitt 4.5). Es werden klinische Kontrollen in regelmäßigen Abständen empfohlen.

Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Vorgeschichte, vor allem wenn sie älter sind, sollten ungewöhnliche abdominale Symptome (insbesondere gastrointestinale Blutungen) ihrem Arzt melden, besonders in der Anfangsphase der Behandlung.

Vorsicht sollte auch bei Patienten empfohlen werden, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Corticosteroide, Antikoagulantien wie etwa Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenfunktionshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn bei Patienten unter der Behandlung mit Lornoxicam gastrointestinale Blutungen oder Ulzera auftreten, ist die Behandlung abzusetzen.

NSAR sollten bei Patienten mit vorbestehender gastrointestinaler Erkrankung (Colitis ulcerosa, Crohn-Krankheit) mit Vorsicht angewendet werden, weil ihre Erkrankung verschlimmert werden könnte (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten haben eine erhöhte Häufigkeit von unerwünschten Reaktionen auf NSAR, insbesondere von gastrointestinalen Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.3).

.....

Da im Zusammenhang mit der Therapie mit NSAR Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme berichtet wurden, ist bei Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer kongestive Herzinsuffizienz in der Anamnese eine angemessene Überwachung und Beratung erforderlich.

Daten aus klinischen Studien und epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung einiger NSAR (vor allem in hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) mit einem leicht erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden sein kann. Die vorliegenden Daten reichen nicht aus, um ein derartiges Risiko für Lornoxicam auszuschließen.

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, kongestiver Herzinsuffizienz, gesicherter ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten erst nach sorgfältiger Abwägung mit Lornoxicam behandelt werden. Eine solche Abwägung ist auch vor der Einleitung einer Langzeitbehandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) erforderlich.

Schwangerschaft und Stillzeit – Abschnitt 4.6

Es wurde vereinbart, den folgenden Hinweis einzufügen:

Lornoxicam ist im dritten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft und während der Entbindung nicht angewendet werden, da keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vorliegen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen – Abschnitt 4.7

Es wurde vereinbart, den folgenden Hinweis einzufügen:

Patienten mit Schwindel und/oder Schläfrigkeit unter der Behandlung mit Lornoxicam sollten nicht am Straßenverkehr teilnehmen und keine Maschinen bedienen.

Pharmakodynamische Eigenschaften – Abschnitt 5.1

Die Abweichungen zwischen den Mitgliedstaaten im Wortlaut der Beschreibung der pharmakodynamischen Eigenschaften wurden harmonisiert.

Pharmakokinetische Eigenschaften – Abschnitt 5.2

Die Abweichungen zwischen den Mitgliedstaaten im Wortlaut der Beschreibung der pharmakokinetischen Eigenschaften wurden harmonisiert. Die in der Studie CT13 beobachtete Akkumulation von Lornoxicam bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung bei höheren Dosen (12 mg/Tag oder 16 mg/Tag) wird in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben:

Es ist keine wesentliche Veränderung des kinetischen Profils von Lornoxicam bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz zu beobachten, abgesehen von einer Akkumulation bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung nach 7-tägiger Behandlung mit Tagesdosen von 12 und 16 mg.

Präklinische Daten zur Sicherheit – Abschnitt 5.3

Die Abweichungen zwischen den Mitgliedstaaten wurden harmonisiert.

- **Sicherheitsaspekte**

Sicherheitsdatenbank, Anzahl der Patienten und Exposition

Die Sicherheitsdatenbank (SDB) umfasste alle Studien mit Lornoxicam unter der Kontrolle von Nycomed Pharma (von Dritten durchgeführte Studien wurden ausgeschlossen) mit insgesamt 12.570 Patienten, von denen 7427 Lornoxicam erhielten.

In die SDB wurden Daten aus 103 klinischen Studien aufgenommen, darunter 57 Doppelblindstudien, 4 einfach blinde Studien und 50 offene Studien, von denen 8 Folgestudien von randomisierten Studien waren.

Die 103 Studien umfassten mehr als 12.000 Patienten; 43 dieser Studien waren als Phase-I-Studien mit 810 Patienten klassifiziert. Lornoxicam wurde in 34 Schmerzstudien mit 7.761 Patienten geprüft. Die klassischen rheumatologischen Erkrankungen wurden in 26 Studien mit 3.621 Patienten untersucht: 12 Studien bei rheumatoider Arthritis (RA), 8 Studien bei Arthrose (Osteoarthritis, OA), 3 bei beiden Indikationen und 3 bei anderen rheumatologischen Indikationen (z. B. Spondylitis ankylosans, nichtarthritischem Rheumatismus und akuter Gicht). Insgesamt wurden 57,8 % aller Patienten in den Studien (7046/12.192) mit Lornoxicam behandelt (siehe folgende Tabelle).

Tabelle Anzahl der Patienten nach Indikation und Behandlung

Indikation	(Anz. Studien)	Lornoxicam	Placebo	Vergleichspräparate	Insgesamt
Phase I	(43)	626	62	122	810
Schmerzen	(34)	4065	718	2978	7761
Rheuma	(26)	2355	474	792	3621
Insgesamt	(103)	7046	1254	3892	12192

Daten aus Anhang Tabelle 2.7.4.1.1

Unerwünschte Ereignisse

Die folgende Tabelle zeigt die Anteile der Patienten mit UAW in der Reihenfolge der Inzidenz nach Organsystemen (gemäß der WHO-Klassifikation), Lornoxicam-Dosis und Indikation. Insgesamt 21 % der Patienten hatten mindestens eine UAW. Die Inzidenz für die einzelnen Dosen betrug: 17,0 % (8 mg), 27,0 % (12 mg) und 22,7 % (16 mg). Wie bei allen NSAR waren gastrointestinale Ereignisse am häufigsten (14 %), gefolgt von Ereignissen im Bereich des Zentralnervensystems (ZNS), des peripheren Nervensystems (PNS), psychiatrischen Ereignissen (6 %), sonstigen Ereignissen (2 %), den Gesamtorganismus (2 %) und die Haut betreffenden Ereignissen (1 %). Unerwünschte Arzneimittelreaktionen in anderen Organsystemen traten bei weniger als 1 % der Patienten auf.

Tabelle Inzidenz der für Lornoxicam berichteten UAW nach Organsystem, Indikation und Dosis

Indikation Lornoxicam-Dosis	Schmerzen						Rheumatologie						Gesamt
	Niedrig	8mg	12mg	16mg	Hoch	Gesamt	Niedrig	8mg	12mg	16mg	Hoch	Gesamt	
Anz. der expon. Patienten	604	1265	587	1054	467	3908	285	841	575	698	167	2352	6260
% der Patienten mit UAW	14	14	24	21	22	18	20	22	30	26	22	26	21
Gastrointestinal	5	7	19	14	15	11	12	15	21	21	15	18	14
ZNS, PNS, Psychiatrisch	9	5	6	6	4	6	6	6	8	3	1	6	6
Sonstige	1	1	1	2	4	2	0,4	1	2	2	3	2	2
Gesamtorganismus	3	2	2	2	1	2	2	1	2	1	2	2	2
Haut	0,2	0,6	0,3	1	1	0,7	3	2	3	2	4	3	1
Kardiovaskulär	0,5	0,6	0,3	0,4	0,2	0,4		0,5	1	0,6		0,5	0,5
Hämatologie	0,2	0,2	0,2	0,1	0,4	0,2	0,4	0,2	0,5	1		0,6	0,4
Harntrakt		0,1	0,2	0,4	0,2	0,2		0,8	0,9	0,3		0,6	0,3
Metabolisch/Endokrin			0,2			0,0	0,7	0,6	1	0,6	0,6	0,8	0,3
Respiratorisch	0,3		0,2	0,2	0,2	0,2		0,4	0,7	0,4	0,6	0,5	0,3
Leber		0,2				0,1		0,5	0,7	0,1	0,6	0,4	0,2

Daten aus Tabelle 2.13 des klinischen Sicherheitsberichts vom 21. Dezember 2001

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse/Todesfälle/sonstige wesentliche Ereignisse

▪ Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelreaktionen

Die Gesamtinzidenz der schwerwiegenden UAW (SUAW) für Lornoxicam betrug 0,6 %. Sie stieg mit zunehmender Dauer der Behandlung (0,3 %, 0,5 % und 1,9 % bei kurz-, mittel- bzw. langfristiger Behandlung) und wurde durch die Anfälligkeit der Patienten mit chronischen Erkrankungen in Langzeitbehandlung beeinflusst: Die meisten Patienten mit SUAW litten an RA oder waren ältere Patienten in Studien bei postoperativen Schmerzen wie z. B. nach Hüftgelenkersatz.

In der Literatur schwanken die Inzidenzen von SUAW für NSAR zwischen 0,3 % und 4,7 %, was zeigt, dass das Risiko für die Entwicklung von SUAW mit Lornoxicam mit dem anderer NSAR vergleichbar ist.

Obwohl bereits eine erhebliche Anzahl von Patienten mit Lornoxicam behandelt worden ist, wurden bisher nur wenige der für andere NSAR bekannten schwerwiegenden Nebenwirkungen für Lornoxicam berichtet. Schwere den Harntrakt, das zentrale Nervensystem oder die Haut betreffende Reaktionen wurden nicht berichtet. Sämtliche hepatischen und hämatologischen Reaktionen waren nur leicht ausgeprägt.

▪ Todesfälle

Acht Patienten verstarben nach Behandlung mit Lornoxicam und drei Patienten nach Behandlung mit Vergleichspräparaten, und es wurde kein Fall nach parenteraler Anwendung von Lornoxicam berichtet. Die Häufigkeit von Todesfällen pro Patientenjahr betrug für Lornoxicam 0,007; die entsprechende Zahl für die Verumvergleichsbehandlung war fast dreimal so hoch (0,020).

Drei der Lornoxicam-Patienten nahmen an einer Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Lornoxicam bei Schmerzen durch Knochenmetastasen bei Prostatakarzinom teil, das bei zwei der Patienten die Todesursache war. Der dritte verstarb an einem Myokardinfarkt. Weitere drei Fälle wurden durch

kardiovaskuläre Ereignisse verursacht und traten bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen in Langzeitstudien auf. Alle für Lornoxicam gemeldeten Todesfälle wurden vom verantwortlichen Prüfarzt als nicht mit der Behandlung zusammenhängend eingestuft und könnten die Tatsache widerspiegeln, dass zahlreiche multimorbide Patienten an diesen Studien teilnahmen.

Empfehlungen für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Gegenanzeigen – Abschnitt 4.3

- Für alle Darreichungsformen und Stärken von Lornoxicam
Es wurde vereinbart, die folgenden Gegenanzeigen einzufügen:
 - *Drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)*

Zusätzlich wurde der folgende Wortlaut wie von der Arbeitsgruppe PhVWP im Oktober 2005 und Januar 2007 vereinbart eingefügt:

- *Frühere gastrointestinale Blutungen oder Perforation im Zusammenhang mit einer früheren Therapie mit NSAR*
- *Aktive oder frühere rezidivierende Ulkuskrankheit/Magen-Darm-Blutungen (zwei oder mehr getrennte Episoden nachgewiesener Ulzera oder Blutungen)*
- *Schwere Herzinsuffizienz*

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen – Abschnitt 4.5

Für verschiedene Arzneimittel, die Wechselwirkungen verursachen und möglicherweise das Risiko für eine Toxizität in Kombination mit NSAR/Lornoxicam erhöhen, wurde die Empfehlung, die Arzneimittelspiegel zu überwachen (für Methotrexat, Lithium und Cyclosporin), in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen.

- Für alle Darreichungsformen und Stärken von Lornoxicam
Es wurde vereinbart, die folgenden Hinweise einzufügen:
 - *Methotrexat: Erhöhte Serumkonzentration von Methotrexat. Kann zu erhöhter Toxizität führen. Falls eine gleichzeitige Therapie mit Methotrexat erforderlich ist, sollte diese sorgfältig überwacht werden.*
 - *Lithium: NSAR hemmen die renale Ausscheidung von Lithium, weshalb die Serumkonzentration von Lithium über die Toxizitätsgrenzen steigen kann. Deshalb müssen die Serumspiegel von Lithium überwacht werden, insbesondere während der Einleitung, Anpassung und Beendigung der Behandlung.*
 - *Cyclosporin: Erhöhte Serumkonzentration von Cyclosporin. Die Nephrotoxizität von Cyclosporin kann durch renale Prostaglandin-vermittelte Wirkungen verstärkt werden. Während einer Kombinationsbehandlung sollte die Nierenfunktion überwacht werden.*

Nebenwirkungen – Abschnitt 4.8

- Für alle Darreichungsformen und Stärken von Lornoxicam
Es wurde vereinbart, die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen einzufügen: Gewichtsveränderungen, Ekchymose, verlängerte Blutungszeit, Bronchospasmus, Rhinitis, perforiertes peptisches Ulkus, Purpura, Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Blut und der Creatininspiegel.

Zusätzlich wurde der folgende Wortlaut wie von der Arbeitsgruppe PhVWP im Oktober 2005 und Januar 2007 vereinbart eingefügt:

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von NSAR sind gastrointestinaler Art. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen können auftreten und mitunter, vor allem bei älteren Patienten, tödlich verlaufen (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit NSAR wurden Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz berichtet.

Daten aus klinischen Studien und epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung einiger NSAR (vor allem in hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) mit einem erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

- **Schlussfolgerungen**

Insgesamt beantwortete der Antragsteller die während des Verfahrens aufgeworfenen Fragen zufriedenstellend, obwohl noch geringfügige Mängel in der Wirksamkeits- und Sicherheitsdatenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor allem in Bezug auf kleine klinische Kurzzeitstudien, die vor 15-20 Jahren durchgeführt wurden, bestehen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verwendete die wesentlichen Informationen der Arbeitsgruppe PhVWP für NSAR in Bezug auf die gastrointestinale Sicherheit, Hautreaktionen und die kardiovaskuläre Sicherheit (Oktober 2005). Die jüngsten Kerninformationen der Arbeitsgruppe PhVWP bezüglich der kardiovaskulären Sicherheit von NSAR (Januar 2007) wurden ebenfalls berücksichtigt.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGEN

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Geltungsbereich des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilagen.
- Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen beantragten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierungen und Packungsbeilagen wurde auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses bewertet.

hat der CHMP die Änderung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen von Xefo und damit verbundenen Bezeichnungen (siehe Anhang I), deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III dargelegt ist, empfohlen.

ANHANG III
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xefo und zugehörige Namen (siehe Annex I) 4 mg Filmtabletten
[Siehe Annex I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 4 mg Lornoxicam.

Sonstige Bestandteile: Lactose 94 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis gelbliche, längliche Filmtablette mit der Prägung "L04".

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Kurzzeitbehandlung von akuten leichten bis mäßig starken Schmerzen.
- Symptomatische Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei Osteoarthritis.
- Symptomatische Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei rheumatoider Arthritis.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei allen Patienten soll sich die Dosierung nach dem individuellen Ansprechen auf die Therapie richten.

Schmerzen

8 – 16 mg Lornoxicam täglich in 2 oder 3 Einzelgaben. Die empfohlene maximale Tagesdosis beträgt 16 mg.

Osteoarthritis und rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Initialdosis ist 12 mg Lornoxicam täglich in 2 oder 3 Einzelgaben. Die Erhaltungsdosis sollte 16 mg Lornoxicam nicht überschreiten.

Xefo Filmtabletten sind zum Einnehmen vorgesehen und sollten mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit eingenommen werden.

Zusätzliche Angaben für spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Lornoxicam wird aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Bei älteren Patienten über 65 Jahren sind keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich, aber Lornoxicam sollte mit Vorsicht angewendet werden, da bei dieser Patientengruppe gastrointestinale Nebenwirkungen weniger gut vertragen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig starker Beeinträchtigung der Nierenfunktion beträgt die maximal empfohlene Tagesdosis 12 mg in 2 bis 3 Einzelgaben (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigte Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßig starker Beeinträchtigung der Leberfunktion beträgt die empfohlene maximale Tagesdosis 12 mg in 2 bis 3 Einzelgaben (siehe Abschnitt 4.4).

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden (siehe Abschnitt 4.4)

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Lornoxicam oder einen der sonstigen Bestandteile
- Thrombozytopenie
- Überempfindlichkeitsreaktionen (Symptome wie Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria) auf andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure
- Schwere Herzinsuffizienz
- Gastrointestinale Blutungen, zerebrovaskuläre Blutungen oder andere Blutungsstörungen
- Gastrointestinale Blutungen oder Perforationen in der Anamnese in Verbindung mit einer vorhergehenden Therapie mit NSAR
- Akuter peptischer Ulkus/Blutung oder Anamnese mit rezidivierenden peptischen Ulzera/Blutungen (zwei oder mehr ausgeprägte Episoden mit nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- Schwere Leberfunktionseinschränkung
- Schwere Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin >700 µmol/l)
- Drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei den folgenden Erkrankungen darf Lornoxicam nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden:

- Eingeschränkte Nierenfunktion: Lornoxicam muss bei Patienten mit leichter (Serumkreatinin 150-300 µmol/l) bis mäßig starker Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin 300-700 µmol/l) aufgrund der Abhängigkeit von den renalen Prostaglandinen bei der Erhaltung des renalen Blutflusses mit Vorsicht angewendet werden. Falls sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, ist die Behandlung mit Lornoxicam abzubrechen.
- Die Nierenfunktion muss bei folgenden Patienten überwacht werden: Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen, Patienten mit Herzinsuffizienz, Patienten unter Behandlung mit Diuretika oder Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln mit bekannter oder vermuteter nierenschädigender Wirkung.
- Bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen werden engmaschige klinische und laborchemische Kontrollen empfohlen (z.B. PTT).
- Eingeschränkte Leberfunktion (z.B. Leberzirrhose): Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen in Erwägung zu ziehen, da es nach einer Behandlung mit täglichen Dosen von 12-16 mg zu einer Akkumulation von Lornoxicam (Erhöhung der AUC) kommen kann. Abgesehen davon dürfte eine Leberfunktionseinschränkung die Pharmakokinetik von Lornoxicam im Vergleich zu jener bei gesunden Personen nicht beeinflussen.
- Langzeitbehandlung (länger als 3 Monate): Regelmäßige hämatologische Laboruntersuchungen (Hämoglobin), Nierenfunktionskontrollen (Kreatinin) und Bestimmungen der Leberenzymwerte werden empfohlen.
- Ältere Patienten über 65 Jahre: Eine Überwachung von Nieren- und Leberfunktion wird empfohlen. Vorsicht ist bei älteren Patienten nach Operationen geboten.

Eine gleichzeitige Anwendung von Lornoxicam mit NSAR einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können dadurch minimiert werden, dass zur Erzielung einer Symptomkontrolle die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest notwendige Zeit angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2, und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken im Folgenden).

Gastrointestinale Blutung, Ulzeration und Perforation: Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, die tödlich verlaufen können, wurden in Zusammenhang mit allen NSAR beschrieben; sie können jederzeit während der Therapie auftreten, mit oder auch ohne vorherige Warnzeichen oder Vorgeschichte mit schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen erhöht sich bei Patienten mit einer Ulkus-Anamnese mit steigender NSAR-Dosis, vor allem bei Vorliegen von Komplikationen wie Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) sowie bei älteren Patienten. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis begonnen werden. Eine Kombinationstherapie mit magenschützenden Therapien (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) sollten bei diesen Patienten in Erwägung gezogen werden, ebenso wie für Patienten, die gleichzeitig Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung benötigen oder andere Arzneimittel, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können (siehe nachstehend und Abschnitt 4.5). Eine regelmäßige klinische Überwachung wird empfohlen.

Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, vor allem ältere Patienten, sollten alle ungewöhnlichen abdominellen Symptome (in erste Linie gastrointestinale Blutung) melden; dies gilt in besonderem Maße zu Beginn der Behandlung. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzerationen oder Blutungen erhöhen könnten, wie etwa orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzerationen bei Patienten, die Lornoxicam erhalten, ist die Behandlung abzubrechen.

NSAR sollten bei Patienten mit gastrointestinalen Krankheiten (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich diese Erkrankungen verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten zeigen eine erhöhte Häufigkeit von Nebenwirkungen auf NSAR, vor allem gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, da in Verbindung mit einer NSAR-Therapie Flüssigkeitsretention und Ödeme beschrieben wurden.

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR – Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSARs (insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es sind zu wenige Daten vorhanden, um dieses Risiko für Lornoxicam auszuschließen.

Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, dekompensierter Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Gefäßerkrankung und/oder cerebrovaskulärer Erkrankung sollten erst nach sorgfältiger Abwägung mit Lornoxicam behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vorgenommen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und Heparin im Zusammenhang mit einer Spinal- oder Epiduralanästhesie erhöht das Risiko von spinalen/epiduralen Hämatomen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwerwiegende, manchmal tödlich verlaufende Hautreaktionen, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden sehr selten in Verbindung mit der Anwendung von NSAR beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für solche Reaktionen dürfte zu Beginn der Therapie bestehen, wobei diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Lornoxicam sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Zeichen einer Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

Lornoxicam vermindert die Thrombozytenaggregation und verlängert die Blutungszeit; es ist daher bei einer Anwendung bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung entsprechende Vorsicht geboten.

Eine gleichzeitige Behandlung mit NSAR und Tacrolimus kann aufgrund der reduzierten Synthese von Prostacyclin in den Nieren das Risiko für eine Nephrotoxizität erhöhen. Bei Patienten, die eine solche Kombinationstherapie erhalten, ist daher die Nierenfunktion engmaschig zu überwachen.

Wie mit den meisten anderen NSAR wurden gelegentlich Erhöhungen der Serumtransaminasen, Erhöhungen des Serumbilirubins oder anderer Leberfunktionswerte sowie Erhöhungen von Serumkreatinin und Blutharnstickstoff (BUN) sowie andere Laborwertanomalien beschrieben. Falls solche Anomalien signifikante Ausmaße annehmen oder weiter bestehen, sollte die Anwendung von Lornoxicam abgebrochen und entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Die Anwendung von Lornoxicam kann, wie jedes Arzneimittel mit bekannter Inhibition der Cyclooxygenase/Prostaglandin-Synthese, die Fertilität beeinträchtigen und ist deshalb für Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen. Das Absetzen von Lornoxicam sollte bei Frauen, die Empfängnischwierigkeiten haben bzw. sich Fertilitätstests unterziehen, in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Lornoxicam und

- Cimetidin: Führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Lornoxicam. (Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Lornoxicam und Ranitidin oder zwischen Lornoxicam und Antazida nachgewiesen).
- Antikoagulantien: NSAR können die Wirkungen von Antikoagulantien wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Eine genaue Überwachung der INR ist angezeigt.
- Phenprocoumon: Verminderte Wirkung der Behandlung mit Phenprocoumon.
- Heparin: NSAR erhöhen bei gleichzeitiger Anwendung mit Heparin im Zusammenhang mit einer Spinal oder Epiduralanästhesie das Risiko für spinale oder epidurale Hämatome.
- ACE-Hemmer: Die blutdrucksenkende Wirkung des ACE-Hemmers kann vermindert werden.
- Diuretika: Verminderte diuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Schleifendiuretika und Thiazid-Diuretika.
- Beta-Blocker: Reduzierte blutdrucksenkende Wirksamkeit.
- Digoxin: Reduzierte renale Clearance von Digoxin.
- Kortikosteroide: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzeration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4).
- Chinolon-Antibiotika: Erhöhtes Risiko für Krampfanfälle.
- Thrombozytenaggregationshemmer: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Andere NSAR: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen.
- Methotrexat: Erhöhte Serumspiegel von Methotrexat. Dies kann zu erhöhter Toxizität führen. Falls eine gemeinsame Therapie erforderlich ist, ist auf eine sorgfältige Überwachung zu achten.
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs): Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Lithium: NSAR hemmen die renale Clearance von Lithium und es können sich daher die Serumspiegel von Lithium über die Toxizitätsgrenzen hinaus erhöhen. Die Serumspiegel von Lithium sind daher

entsprechend zu überwachen, insbesondere bei Therapiebeginn, Dosisanpassungen oder Absetzen der Behandlung.

- Cyclosporin: Erhöhte Serumspiegel von Cyclosporin. Die Nephrotoxizität von Cyclosporin kann verstärkt werden aufgrund von Effekten, die über die renalen Prostaglandine vermittelt werden. Bei einer gemeinsamen Therapie ist die Nierenfunktion entsprechend zu überwachen.
- Sulfonylharnstoffe: Erhöhtes Risiko für Hypoglykämie.
- Bekannte Induktoren und Inhibitoren der CYP2C9 Isoenzyme: Lornoxicam (wie auch andere von Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9 Isoenzym) abhängige NSAR) zeigt Wechselwirkungen mit bekannten Induktoren und Inhibitoren von CYP2C9 Isoenzymen (siehe Abschnitt 5.2 Biotransformation).
- Tacrolimus: Erhöht aufgrund der reduzierten Synthese von Prostacyclin in den Nieren das Risiko für Nephrotoxizität. Bei gemeinsamer Anwendung sollte die Nierenfunktion überwacht werden.

Eine Mahlzeit kann die Resorption um etwa 20% reduzieren und die T_{max} erhöhen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Lornoxicam ist im dritten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft und während der Entbindung nicht angewendet werden, da keine klinischen Daten zur Behandlung während einer Schwangerschaft vorliegen.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Lornoxicam bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die Entwicklung des Embryo/Fötus beeinträchtigen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und kardiale Missbildungen nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers während der frühen Schwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass sich das Risiko mit steigender Dosis und Dauer der Behandlung erhöht. Bei Tieren zeigte sich, dass die Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu vermehrten Prä- und Postimplantationsverlusten und vermehrter Letalität des Embryos oder Fötus führte. Prostaglandinsynthese-Hemmer sollten daher während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich.

Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft können Prostaglandinsynthese-Hemmer beim Fötus zu einer kardiopulmonalen Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und pulmonaler Hypertonie) führen und eine Nierenfunktionsstörung hervorrufen, die bis zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann. Bei Mutter und Neugeborenem kann bei Schwangerschaftsende eine mögliche Verlängerung der Blutungszeit auftreten sowie eine Hemmung der Uteruskontraktionen verursacht werden, die zu einem verzögerten oder verlängerten Geburtsvorgang führen kann. Die Anwendung von Lornoxicam ist daher während des dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übertritt von Lornoxicam in die Muttermilch beim Menschen vor. Bei laktierenden Ratten tritt allerdings Lornoxicam in relativ hohen Konzentrationen in die Muttermilch über. Lornoxicam sollte daher bei Frauen, die stillen, nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, die unter Behandlung mit Lornoxicam Schwindel und/oder Schläfrigkeit verspüren, sollten keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von NSAR sind gastrointestinaler Art. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, die manchmal, vor allem bei älteren Patienten, tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.4), Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie,

Bauchschmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Exazerbationen von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) wurden nach der Anwendung von NSAR berichtet. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Nebenwirkungen sind bei etwa 20% aller mit Lornoxicam behandelten Patienten zu erwarten. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Lornoxicam zählen Übelkeit, Dyspepsie, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Erbrechen und Diarrhoe. Diese Symptome traten in den vorliegenden Studien im Allgemeinen bei weniger als 10% der Patienten auf.

Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR – Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSARs (insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Nachstehend werden die Nebenwirkungen angeführt, die in klinischen Studien der Phasen II, III und IV bei mehr als 0,05% der 6.417 Patienten hauptsächlich auftraten.

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Pharyngitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, verlängerte Blutungszeit

Sehr selten: Ekchymose

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie, Gewichtsveränderungen

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Depression

Selten: Verwirrung, Nervosität, Agitiertheit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: leichte und vorübergehende Kopfschmerzen, Schwindel

Selten: Somnolenz, Parästhesie, Dysgeusie, Tremor, Migräne

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Konjunktivitis

Selten: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo, Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie, Ödeme, Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Flush, Ödem
Selten: Hypertonie, Hitzewallung, Blutung, Hämatom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Rhinitis
Selten: Dyspnoe, Husten, Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Diarrhoe, Erbrechen
Gelegentlich: Obstipation, Flatulenz, Aufstoßen, Mundtrockenheit, Gastritis, Magenulkus, Oberbauchschmerzen, Zwölffingerdarmgeschwür, Mundulzeration
Selten: Melaena, Hämatemesis, Stomatitis, Ösophagitis, Reflux, Dysphagie, aphthöse Stomatitis, Glossitis, peptischer Ulkus mit Perforation

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung der Leberfunktionswerte SGPT (ALT) oder SGOT (ALT)
Selten: abnormale Leberfunktion
Sehr selten: hepatozelluläre Schäden

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Ausschlag, Pruritus, Hyperhidrose, erythematöser Ausschlag, Urtikaria, Alopezie
Selten: Dermatitis, Purpura
Sehr selten: Ödeme und bullöse Reaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie
Selten: Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Selten: Nykturie, Miktionsstörungen, Erhöhungen von BUN und Kreatinin

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Unwohlsein, Gesichtsoedem
Selten: Asthenie

4.9 Überdosierung

Derzeit gibt es noch keine Erfahrungen mit akuter Überdosierung von Lornoxicam, um die Folgen einer Überdosierung zu beschreiben oder spezielle Maßnahmen zu empfehlen. Es können jedoch nach einer Überdosierung mit Lornoxicam folgende Symptome erwartet werden: Übelkeit und Erbrechen, zerebrale Symptome (Schwindel, Sehstörungen). Ernste Symptome sind Ataxie bis zu Koma und Krämpfen, Leber- und Nierenschäden und möglicherweise Koagulationsstörungen.

Im Falle einer tatsächlichen oder vermuteten Überdosierung ist das Arzneimittel abzusetzen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit wird Lornoxicam rasch ausgeschieden. Lornoxicam ist nicht dialysierbar. Ein spezifisches Antidot ist derzeit nicht bekannt. Zur Behandlung der Überdosierung sind die üblichen Notfallmaßnahmen, einschließlich Magenspülung, angezeigt. Grundsätzlich kann die Verabreichung von Aktivkohle nur unmittelbar nach der Einnahme von Lornoxicam die Resorption des Wirkstoffes vermindern. Gastrointestinale Störungen können mit Prostaglandin-Analoga oder Ranitidin behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Oxicame
ATC-Code: M01AC05

Lornoxicam ist ein nichtsteroidales antiinflammatorisches Arzneimittel mit analgetischen Eigenschaften und gehört zur Klasse der Oxicame. Die Wirkungsweise von Lornoxicam beruht hauptsächlich auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese (Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase). Die Hemmung der Cyclooxygenase führt zu einer Desensibilisierung von peripheren Nozizeptoren und damit zu einer Hemmung der Entzündung. Ein zentraler Effekt der Nozizeption, der von den antiinflammatorischen Wirkungen unabhängig sein dürfte, wird ebenfalls vermutet.

Lornoxicam hat keinen Einfluss auf die Vitalzeichen (z.B. Körpertemperatur, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck, EKG, Spirometrie).

Die analgetischen Eigenschaften von Lornoxicam konnten während der Entwicklung des Arzneimittels in mehreren klinischen Studien erfolgreich nachgewiesen werden.

Aufgrund einer lokalen gastrointestinalen Reizung und eines systemischen ulzerogenen Effekts, der mit der Hemmung der Prostaglandinsynthese in Zusammenhang steht, sind wie bei anderen NSAR gastrointestinale Folgeerscheinungen häufige Nebenwirkungen der Behandlung mit Lornoxicam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lornoxicam wird rasch und fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ungefähr 1-2 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Lornoxicam beträgt 90-100%. Ein First-Pass-Effekt wurde nicht beobachtet. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt 3 bis 4 Stunden.

Die gleichzeitige Einnahme von Lornoxicam mit Mahlzeiten reduziert die $C_{\max}$ um ungefähr 30% und $T_{\max}$ erhöht sich von 1,5 auf 2,3 Stunden. Die Resorption von Lornoxicam (berechnet anhand der AUC) kann sich um bis zu 20% reduzieren.

Verteilung

Lornoxicam liegt im Plasma in unveränderter Form und als hydroxylierter Metabolit vor. Die Plasmaproteinbindung von Lornoxicam beträgt 99% und ist nicht konzentrationsabhängig.

Biotransformation

Lornoxicam unterliegt einer umfangreichen Metabolisierung in der Leber, vor allem mittels Hydroxylierung zum inaktiven Metaboliten 5-Hydroxylornoxicam. CY2C9 ist an dieser Biotransformation von Lornoxicam beteiligt. Aufgrund eines genetischen Polymorphismus gibt es für dieses Enzym langsame und schnelle Metabolisierer, was zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln von Lornoxicam bei langsamen Metabolisierern führen kann. Der hydroxylierte Metabolit zeigt keine pharmakologische Aktivität. Lornoxicam wird vollständig metabolisiert, ungefähr 2/3 werden über die Leber ausgeschieden und ungefähr 1/3 über die Nieren als inaktive Substanz.

Bei Tierversuchen führte Lornoxicam zu keiner Induktion der Leberenzyme. In klinischen Studien wurde keine Akkumulation von Lornoxicam nach wiederholter Verabreichung in empfohlenen Dosierungen beobachtet. Dieses Ergebnis wurde durch Daten aus der Arzneimittelüberwachung bei Ein-Jahres-Studien bestätigt.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit der Muttersubstanz beträgt 3 bis 4 Stunden. Nach oraler Verabreichung werden etwa 50% mit den Faeces und 42% über die Nieren, vor allem in Form von 5-Hydroxylornoxicam ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von 5-Hydroxylornoxicam beträgt nach einmal oder zweimal täglicher parenteraler Dosis ungefähr 9 Stunden.

Bei älteren Patienten über 65 Jahre ist die Clearance um 30-40% reduziert. Abgesehen von dieser Reduktion der Clearance gibt es keine signifikanten Veränderungen im kinetischen Profil von Lornoxicam bei älteren Patienten.

Es gibt keine signifikanten Veränderungen des kinetischen Profils von Lornoxicam bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz abgesehen von einer Akkumulation bei Patienten mit chronischer Leberkrankheit nach 7 Tagen Behandlung mit täglichen Dosen von 12 mg und 16 mg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Studien mit Einzeldosis oder wiederholter Gabe bei mehreren Tierspezies führte Lornoxicam zu renaler Toxizität und gastrointestinaler Ulzeration.

Bei Tieren zeigte sich, dass die Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu vermehrten Prä- und Postimplantationsverlusten und vermehrter Letalität des Embryos oder Fötus führte. Zusätzlich wurden bei Tieren, die während der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten, erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, beschrieben.

Bei Ratten beeinträchtigte Lornoxicam die Fertilität (Auswirkungen auf Ovulation und Implantation) und beeinflusste die Schwangerschaft und den Geburtsvorgang. Bei Kaninchen und Ratten führte Lornoxicam aufgrund einer Hemmung der Cyclooxygenase zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K 30
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Talkum
Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung: Nicht über 30°C lagern.

Tablettenbehältnis: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung:

Opakes PVC/Aluminium. Jede Blisterpackung enthält 10 Filmtabletten.
Packungsgrößen: 10, 20, 30, 50 und 100 Filmtabletten.

Tablettenbehältnis:

Braunglas, Glastyp III (hydrolytisch) mit Aluminium-Schraubdeckel.
Packungsgrößen: 250 und 500 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Adresse}

<{Telefonnr.: }>

<{Faxnr.: }>

<{e-mail: }>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xefo und zugehörige Namen (siehe Annex I) 8 mg Filmtabletten
[Siehe Annex I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 8 mg Lornoxicam.

Sonstige Bestandteile: Lactose 90 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis gelbliche, längliche Filmtablette mit der Prägung "L08".

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Kurzzeitbehandlung von akuten leichten bis mäßig starken Schmerzen.
- Symptomatische Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei Osteoarthritis
- Symptomatische Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei rheumatoider Arthritis.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei allen Patienten soll sich die Dosierung nach dem individuellen Ansprechen auf die Therapie richten.

Schmerzen

8 – 16 mg Lornoxicam täglich in 2 oder 3 Einzelgaben. Die empfohlene maximale Tagesdosis beträgt 16 mg.

Osteoarthritis und rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Initialdosis ist 12 mg Lornoxicam täglich in 2 oder 3 Einzelgaben. Die Erhaltungsdosis sollte 16 mg Lornoxicam täglich nicht überschreiten.

Xefo Filmtabletten sind zum Einnehmen vorgesehen und sollten mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit eingenommen werden.

Zusätzliche Angaben für spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Lornoxicam wird aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten über 65 Jahren sind keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich, es sei denn bei beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion. Lornoxicam sollte mit Vorsicht angewendet werden, da bei dieser Patientengruppe gastrointestinale Nebenwirkungen weniger gut vertragen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig starker Beeinträchtigung der Nierenfunktion beträgt die empfohlene maximale Tagesdosis 12 mg in 2 bis 3 Einzelgaben (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigte Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßig starker Beeinträchtigung der Leberfunktion beträgt die maximal empfohlene Tagesdosis 12 mg in 2 bis 3 Einzelgaben (siehe Abschnitt 4.4).

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden (siehe Abschnitt 4.4)

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Lornoxicam oder einen der sonstigen Bestandteile
- Thrombozytopenie
- Überempfindlichkeitsreaktionen (Symptome wie Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria) auf andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure
- Schwere Herzinsuffizienz
- Gastrointestinale Blutungen, zerebrovaskuläre Blutungen oder andere Blutungsstörungen
- Gastrointestinale Blutungen oder Perforationen in der Anamnese in Verbindung mit einer vorhergehenden Therapie mit NSAR
- Akuter peptischer Ulkus/Blutung oder Anamnese mit rezidivierenden peptischen Ulzera/Blutungen (zwei oder mehr ausgeprägte Episoden mit nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- Schwere Leberfunktionseinschränkung
- Schwere Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin >700 µmol/l)
- Drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei den folgenden Erkrankungen darf Lornoxicam nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden:

- Eingeschränkte Nierenfunktion: Lornoxicam muss bei Patienten mit leichter (Serumkreatinin 150-300 µmol/l) bis mäßig starker Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin 300-700 µmol/l) aufgrund der Abhängigkeit von den renalen Prostaglandinen bei der Erhaltung des renalen Blutflusses mit Vorsicht angewendet werden. Falls sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, ist die Behandlung mit Lornoxicam abzubrechen.
- Die Nierenfunktion muss bei folgenden Patienten überwacht werden: Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen, Patienten mit Herzinsuffizienz, Patienten unter Behandlung mit Diuretika oder Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln mit bekannter oder vermuteter nierenschädigender Wirkung.
- Bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen werden engmaschige klinische und laborchemische Kontrollen empfohlen (z.B. PTT).
- Eingeschränkte Leberfunktion (z.B. Leberzirrhose): Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen in Erwägung zu ziehen, da es nach einer Behandlung mit täglichen Dosen von 12-16 mg zu einer Akkumulation von Lornoxicam (Erhöhung der AUC) kommen kann. Abgesehen davon dürfte eine Leberfunktionseinschränkung die Pharmakokinetik von Lornoxicam im Vergleich zu jener bei gesunden Personen nicht beeinflussen.
- Langzeitbehandlung (länger als 3 Monate): Regelmäßige hämatologische Laboruntersuchungen (Hämoglobin), Nierenfunktionskontrollen (Kreatinin) und Bestimmungen der Leberenzymwerte werden empfohlen.
- Ältere Patienten über 65 Jahre: Eine Überwachung von Nieren- und Leberfunktion wird empfohlen. Vorsicht ist bei älteren Patienten nach Operationen geboten.

Eine gleichzeitige Anwendung von Lornoxicam mit NSAR einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können dadurch minimiert werden, dass zur Erzielung einer Symptomkontrolle die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest notwendige Zeit angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2, und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken im Folgendem).

Gastrointestinale Blutung, Ulzeration und Perforation: Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, die tödlich verlaufen können, wurden in Zusammenhang mit allen NSAR beschrieben; sie können jederzeit während der Therapie auftreten, mit oder auch ohne vorherige Warnzeichen oder Vorgeschichte mit schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen erhöht sich bei Patienten mit einer Ulkus-Anamnese mit steigender NSAR-Dosis, vor allem bei Vorliegen von Komplikationen wie Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) sowie bei älteren Patienten. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis begonnen werden. Eine Kombinationstherapie mit magenschützenden Therapien (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) sollten bei diesen Patienten in Erwägung gezogen werden, ebenso wie für Patienten, die gleichzeitig Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung benötigen oder andere Arzneimittel, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können (siehe nachstehend und Abschnitt 4.5). Eine regelmäßige klinische Überwachung wird empfohlen.

Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, vor allem ältere Patienten, sollten alle ungewöhnlichen abdominellen Symptome (in erste Linie gastrointestinale Blutung) melden; dies gilt in besonderem Maße zu Beginn der Behandlung. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzerationen oder Blutungen erhöhen könnten, wie etwa orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzerationen bei Patienten, die Lornoxicam erhalten, ist die Behandlung abzubrechen.

NSAR sollten bei Patienten mit gastrointestinalen Krankheiten (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich diese Erkrankungen verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten zeigen eine erhöhte Häufigkeit von Nebenwirkungen auf NSAR, vor allem gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, da in Verbindung mit einer NSAR-Therapie Flüssigkeitsretention und Ödeme beschrieben wurden.

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR – Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSARs (insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es sind zu wenige Daten vorhanden, um dieses Risiko für Lornoxicam auszuschließen.

Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, dekompensierter Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Gefäßerkrankung und/oder cerebrovaskulärer Erkrankung sollten erst nach sorgfältiger Abwägung mit Lornoxicam behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vorgenommen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und Heparin im Zusammenhang mit einer Spinal- oder Epiduralanästhesie erhöht das Risiko von spinalen/epiduralen Hämatomen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwerwiegende, manchmal tödlich verlaufende Hautreaktionen, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden sehr selten in Verbindung mit der Anwendung von NSAR beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für solche Reaktionen dürfte zu Beginn der Therapie bestehen, wobei diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Lornoxicam sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Zeichen einer Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

Lornoxicam vermindert die Thrombozytenaggregation und verlängert die Blutungszeit; es ist daher bei einer Anwendung bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung entsprechende Vorsicht geboten.

Eine gleichzeitige Behandlung mit NSAR und Tacrolimus kann aufgrund der reduzierten Synthese von Prostacyclin in den Nieren das Risiko für eine Nephrotoxizität erhöhen. Bei Patienten, die eine solche Kombinationstherapie erhalten, ist daher die Nierenfunktion engmaschig zu überwachen.

Wie mit den meisten anderen NSAR wurden gelegentlich Erhöhungen der Serumtransaminasen, Erhöhungen des Serumbilirubins oder anderer Leberfunktionswerte sowie Erhöhungen von Serumkreatinin und Blutharnstickstoff (BUN) sowie andere Laborwertanomalien beschrieben. Falls solche Anomalien signifikante Ausmaße annehmen oder weiter bestehen, sollte die Anwendung von Lornoxicam abgebrochen und entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Die Anwendung von Lornoxicam kann, wie jedes Arzneimittel mit bekannter Inhibition der Cyclooxygenase/Prostaglandin-Synthese, die Fertilität beeinträchtigen und ist deshalb für Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen. Das Absetzen von Lornoxicam sollte bei Frauen, die Empfängnischwierigkeiten haben bzw. sich Fertilitätstests unterziehen, in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Lornoxicam und

- Cimetidin: Führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Lornoxicam. (Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Lornoxicam und Ranitidin oder zwischen Lornoxicam und Antazida nachgewiesen).
- Antikoagulantien: NSAR können die Wirkungen von Antikoagulantien wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Eine genaue Überwachung der INR ist angezeigt.
- Phenprocoumon: Verminderte Wirkung der Behandlung mit Phenprocoumon.
- Heparin: NSAR erhöhen bei gleichzeitiger Anwendung mit Heparin im Zusammenhang mit einer Spinal oder Epiduralanästhesie das Risiko für spinale oder epidurale Hämatome.
- ACE-Hemmer: Die blutdrucksenkende Wirkung des ACE-Hemmers kann vermindert werden.
- Diuretika: Verminderte diuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Schleifendiuretika und Thiazid-Diuretika.
- Beta-Blocker: Reduzierte blutdrucksenkende Wirksamkeit.
- Digoxin: Reduzierte renale Clearance von Digoxin.
- Kortikosteroide: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzeration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4).
- Chinolon-Antibiotika: Erhöhtes Risiko für Krampfanfälle.
- Thrombozytenaggregationshemmer: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Andere NSAR: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen.
- Methotrexat: Erhöhte Serumspiegel von Methotrexat. Dies kann zu erhöhter Toxizität führen. Falls eine gemeinsame Therapie erforderlich ist, ist auf eine sorgfältige Überwachung zu achten.
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs): Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).

- Lithium: NSAR hemmen die renale Clearance von Lithium und es können sich daher die Serumspiegel von Lithium über die Toxizitätsgrenzen hinaus erhöhen. Die Serumspiegel von Lithium sind daher entsprechend zu überwachen, insbesondere bei Therapiebeginn, Dosisanpassungen oder Absetzen der Behandlung.
- Cyclosporin: Erhöhte Serumspiegel von Cyclosporin. Die Nephrotoxizität von Cyclosporin kann verstärkt werden aufgrund von Effekten, die über die renalen Prostaglandine vermittelt werden. Bei einer gemeinsamen Therapie ist die Nierenfunktion entsprechend zu überwachen.
- Sulfonylharnstoffe: Erhöhtes Risiko für Hypoglykämie.
- Bekannte Induktoren und Inhibitoren der CYP2C9 Isoenzyme: Lornoxicam (wie auch andere von Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9 Isoenzym) abhängige NSAR) zeigt Wechselwirkungen mit bekannten Induktoren und Inhibitoren von CYP2C9 Isoenzymen (siehe Abschnitt 5.2 Biotransformation).
- Tacrolimus: Erhöht aufgrund der reduzierten Synthese von Prostacyclin in den Nieren das Risiko für Nephrotoxizität. Bei gemeinsamer Anwendung sollte die Nierenfunktion überwacht werden.

Eine Mahlzeit kann die Resorption um etwa 20% reduzieren und die T_{max} erhöhen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Lornoxicam ist im dritten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft und während der Entbindung nicht angewendet werden, da keine klinischen Daten zur Behandlung während einer Schwangerschaft vorliegen.

Es liegen keine hinreichenden Daten zur die Anwendung von Lornoxicam bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die Entwicklung des Embryo/Fötus beeinträchtigen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und kardiale Missbildungen nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers während der frühen Schwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass sich das Risiko mit steigender Dosis und Dauer der Behandlung erhöht. Bei Tieren zeigte sich, dass die Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu vermehrten Prä- und Postimplantationsverlusten und vermehrter Letalität des Embryos oder Fötus führte. Prostaglandinsynthese-Hemmer sollten daher während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich.

Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft können Prostaglandinsynthese-Hemmer beim Fötus zu einer kardiopulmonalen Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und pulmonaler Hypertonie) führen und eine Nierenfunktionsstörung hervorrufen, die bis zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann. Bei Mutter und Neugeborenem kann bei Schwangerschaftsende eine mögliche Verlängerung der Blutungszeit auftreten sowie eine Hemmung der Uteruskontraktionen verursacht werden, die zu einem verzögerten oder verlängerten Geburtsvorgang führen kann. Die Anwendung von Lornoxicam ist daher während des dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übertritt von Lornoxicam in die Muttermilch beim Menschen vor. Bei laktierenden Ratten tritt allerdings Lornoxicam in relativ hohen Konzentrationen in die Muttermilch über. Lornoxicam sollte daher bei Frauen, die stillen, nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, die unter Behandlung mit Lornoxicam Schwindel und/oder Schläfrigkeit verspüren, sollten keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von NSAR sind gastrointestinaler Art. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, die manchmal, vor allem bei älteren Patienten, tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.4), Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Exazerbationen von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) wurden nach der Anwendung von NSAR berichtet. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Nebenwirkungen sind bei etwa 20% aller mit Lornoxicam behandelten Patienten zu erwarten. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Lornoxicam zählen Übelkeit, Dyspepsie, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Erbrechen und Diarrhoe. Diese Symptome traten in den vorliegenden Studien im Allgemeinen bei weniger als 10% der Patienten auf.

Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR – Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSARs (insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Nachstehend werden die Nebenwirkungen angeführt, die in klinischen Studien der Phasen II, III und IV bei mehr als 0,05% der 6.417 Patienten hauptsächlich auftraten.

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Pharyngitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, verlängerte Blutungszeit

Sehr selten: Ekchymose

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie, Gewichtsveränderungen

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Depression

Selten: Verwirrung, Nervosität, Agitiertheit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: leichte und vorübergehende Kopfschmerzen, Schwindel

Selten: Somnolenz, Parästhesie, Dysgeusie, Tremor, Migräne

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Konjunktivitis

Selten: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo, Tinnitus

Herzkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie, Ödeme, Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Flush, Ödem

Selten: Hypertonie, Hitzewallung, Blutung, Hämatom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Rhinitis

Selten: Dyspnoe, Husten, Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Diarrhoe, Erbrechen

Gelegentlich: Obstipation, Flatulenz, Aufstoßen, Mundtrockenheit, Gastritis, Magenulkus,

Oberbauchschmerzen, Zwölffingerdarmgeschwür, Mundulzeration

Selten: Melaena, Hämatemesis, Stomatitis, Ösophagitis, Reflux, Dysphagie, aphthöse Stomatitis, Glossitis, peptischer Ulkus mit Perforation

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung der Leberfunktionswerte SGPT (ALT) oder SGOT (ALT)

Selten: abnormale Leberfunktion

Sehr selten: hepatozelluläre Schäden

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Ausschlag, Pruritus, Hyperhidrose, erythematöser Ausschlag, Urtikaria, Alopezie

Selten: Dermatitis, Purpura

Sehr selten: Ödeme und bullöse Reaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie

Selten: Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Selten: Nykturie, Miktionsstörungen, Erhöhungen von BUN und Kreatinin

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Unwohlsein, Gesichtsoedem

Selten: Asthenie

4.9 Überdosierung

Derzeit gibt es noch keine Erfahrungen mit akuter Überdosierung von Lornoxicam, um die Folgen einer Überdosierung zu beschreiben oder spezielle Maßnahmen zu empfehlen. Es können jedoch nach einer Überdosierung mit Lornoxicam folgende Symptome erwartet werden: Übelkeit und Erbrechen, zerebrale Symptome (Schwindel, Sehstörungen). Ernste Symptome sind Ataxie bis zu Koma und Krämpfen, Leber- und Nierenschäden und möglicherweise Koagulationsstörungen.

Im Falle einer tatsächlichen oder vermuteten Überdosierung ist das Arzneimittel abzusetzen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit wird Lornoxicam rasch ausgeschieden. Lornoxicam ist nicht dialysierbar. Ein spezifisches Antidot ist derzeit nicht bekannt. Zur Behandlung der Überdosierung sind die üblichen Notfallmaßnahmen, einschließlich Magenspülung, angezeigt. Grundsätzlich kann die Verabreichung von Aktivkohle nur unmittelbar nach der Einnahme von Lornoxicam die Resorption des Wirkstoffes vermindern. Gastrointestinale Störungen können mit Prostaglandin-Analoga oder Ranitidin behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Oxicame
ATC-Code: M01AC05

Lornoxicam ist ein nichtsteroidales antiinflammatorisches Arzneimittel mit analgetischen Eigenschaften und gehört zur Klasse der Oxicame. Die Wirkungsweise von Lornoxicam beruht hauptsächlich auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese (Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase). Die Hemmung der Cyclooxygenase führt zu einer Desensibilisierung von peripheren Nozizeptoren und damit zu einer Hemmung der Entzündung. Ein zentraler Effekt der Nozizeption, der von den antiinflammatorischen Wirkungen unabhängig sein dürfte, wird ebenfalls vermutet.

Lornoxicam hat keinen Einfluss auf die Vitalzeichen (z.B. Körpertemperatur, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck, EKG, Spirometrie).

Die analgetischen Eigenschaften von Lornoxicam konnten während der Entwicklung des Arzneimittels in mehreren klinischen Studien erfolgreich nachgewiesen werden.

Aufgrund einer lokalen gastrointestinalen Reizung und eines systemischen ulzerogenen Effekts, der mit der Hemmung der Prostaglandinsynthese in Zusammenhang steht, sind wie bei anderen NSAR gastrointestinale Folgeerscheinungen häufige Nebenwirkungen der Behandlung mit Lornoxicam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lornoxicam wird rasch und fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ungefähr 1-2 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Lornoxicam beträgt 90-100%. Ein First-Pass-Effekt wurde nicht beobachtet. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt 3 bis 4 Stunden.

Die gleichzeitige Einnahme von Lornoxicam mit Mahlzeiten reduziert die C_{max} um ungefähr 30% und T_{max} erhöht sich von 1,5 auf 2,3 Stunden. Die Resorption von Lornoxicam (berechnet anhand der AUC) kann sich um bis zu 20% reduzieren.

Verteilung

Lornoxicam liegt im Plasma in unveränderter Form und als hydroxylierter Metabolit vor. Die Plasmaproteinbindung von Lornoxicam beträgt 99% und ist nicht konzentrationsabhängig.

Biotransformation

Lornoxicam unterliegt einer umfangreichen Metabolisierung in der Leber, vor allem mittels Hydroxylierung zum inaktiven Metaboliten 5-Hydroxylornoxicam. CY2C9 ist an dieser Biotransformation von Lornoxicam beteiligt. Aufgrund eines genetischen Polymorphismus gibt es für dieses Enzym langsame und schnelle Metabolisierer, was zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln von Lornoxicam bei langsamen Metabolisierern führen kann. Der hydroxylierte Metabolit zeigt keine pharmakologische Aktivität. Lornoxicam wird vollständig metabolisiert, ungefähr 2/3 werden über die Leber ausgeschieden und ungefähr 1/3 über die Nieren als inaktive Substanz.

Bei Tierversuchen führte Lornoxicam zu keiner Induktion der Leberenzyme. In klinischen Studien wurde keine Akkumulation von Lornoxicam nach wiederholter Verabreichung in empfohlenen Dosierungen beobachtet. Dieses Ergebnis wurde durch Daten aus der Arzneimittelüberwachung bei Ein-Jahres-Studien bestätigt.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit der Muttersubstanz beträgt 3 bis 4 Stunden. Nach oraler Verabreichung werden etwa 50% mit den Faeces und 42% über die Nieren, vor allem in Form von 5-Hydroxylornoxicam ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von 5-Hydroxylornoxicam beträgt nach einmal oder zweimal täglicher parenteraler Dosis ungefähr 9 Stunden.

Bei älteren Patienten über 65 Jahre ist die Clearance um 30-40% reduziert. Abgesehen von dieser Reduktion der Clearance gibt es keine signifikanten Veränderungen im kinetischen Profil von Lornoxicam bei älteren Patienten.

Es gibt keine signifikanten Veränderungen des kinetischen Profils von Lornoxicam bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz abgesehen von einer Akkumulation bei Patienten mit chronischer Leberkrankheit nach 7 Tagen Behandlung mit täglichen Dosen von 12 mg und 16 mg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Studien mit Einzeldosis oder wiederholter Gabe bei mehreren Tierspezies führte Lornoxicam zu renaler Toxizität und gastrointestinaler Ulzeration.

Bei Tieren zeigte sich, dass die Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu vermehrten Prä- und Postimplantationsverlusten und vermehrter Letalität des Embryos oder Fötus führte. Zusätzlich wurden bei Tieren, die während der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten, erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, beschrieben.

Bei Ratten beeinträchtigte Lornoxicam die Fertilität (Auswirkungen auf Ovulation und Implantation) und beeinflusste die Schwangerschaft und den Geburtsvorgang. Bei Kaninchen und Ratten führte Lornoxicam aufgrund einer Hemmung der Cyclooxygenase zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K 30
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Macrogol 6000
Titandioxid (E 171)
Talkum
Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung:

Opakes PVC/Aluminium. Jede Blisterpackung enthält 10 Filmtabletten,
Packungsgrößen: 10, 20, 30, 50 und 100 Filmtabletten.

Tablettenbehältnis:

Braunglas, Glastyp III (hydrolytisch) mit Aluminium-Schraubdeckel.

Packungsgrößen: 250 und 500 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Adresse}

<{Telefonnr.: }>

<{Faxnr.: }>

<{e-mail: }>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xefo Rapid und zugehörige Namen (siehe Annex I) 8 mg Filmtabletten
[Siehe Annex I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 8 mg Lornoxicam.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis gelbliche, runde, bikonvexe Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kurzzeitbehandlung von akuten leichten bis mäßig starken Schmerzen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei allen Patienten soll sich die Dosierung nach dem individuellen Ansprechen auf die Therapie richten.

Akute Schmerzen

8 – 16 mg Lornoxicam in Dosen von 8 mg. Am ersten Behandlungstag kann eine Initialdosis von 16 mg gegeben werden, gefolgt von 8 mg nach 12 Stunden. Nach dem ersten Behandlungstag beträgt die empfohlene maximale Dosierung 16 mg.

Xefo Rapid Filmtabletten sind zum Einnehmen vorgesehen und sollten mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit eingenommen werden.

Zusätzliche Angaben für spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Lornoxicam wird aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten über 65 Jahren sind keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich, es sei denn bei beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion. Lornoxicam sollte mit Vorsicht angewendet werden, da bei dieser Patientengruppe gastrointestinale Nebenwirkungen weniger gut vertragen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion wird eine Reduktion der Dosishäufigkeit von Xefo Rapid auf einmal täglich empfohlen.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion wird eine Reduktion der Dosishäufigkeit von Xefo Rapid auf einmal täglich empfohlen.

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden (siehe Abschnitt 4.4)

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Lornoxicam oder einen der sonstigen Bestandteile
- Thrombozytopenie
- Überempfindlichkeitsreaktionen (Symptome wie Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria) auf andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure
- Schwere Herzinsuffizienz
- Gastrointestinale Blutungen, zerebrovaskuläre Blutungen oder andere Blutungsstörungen
- Gastrointestinale Blutungen oder Perforationen in der Anamnese in Verbindung mit einer vorhergehenden Therapie mit NSAR
- Akuter peptischer Ulkus/Blutung oder Anamnese mit rezidivierenden peptischen Ulzera/Blutungen (zwei oder mehr ausgeprägte Episoden mit nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- Schwere Leberfunktionseinschränkung
- Schwere Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin >700 µmol/l)
- Drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei den folgenden Erkrankungen darf Lornoxicam nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden:

- Eingeschränkte Nierenfunktion: Lornoxicam muss bei Patienten mit leichter (Serumkreatinin 150-300 µmol/l) bis mäßig starker Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin 300-700 µmol/l) aufgrund der Abhängigkeit von den renalen Prostaglandinen bei der Erhaltung des renalen Blutflusses mit Vorsicht angewendet werden. Falls sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, ist die Behandlung mit Lornoxicam abzubrechen.
- Die Nierenfunktion muss bei folgenden Patienten überwacht werden: Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen, Patienten mit Herzinsuffizienz, Patienten unter Behandlung mit Diuretika oder Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln mit bekannter oder vermuteter nierenschädigender Wirkung.
- Bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen werden engmaschige klinische und laborchemische Kontrollen empfohlen (z.B. PTT).
- Eingeschränkte Leberfunktion (z.B. Leberzirrhose): Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen in Erwägung zu ziehen, da es nach einer Behandlung mit täglichen Dosen von 12-16 mg zu einer Akkumulation von Lornoxicam (Erhöhung der AUC) kommen kann. Abgesehen davon dürfte eine Leberfunktionseinschränkung die Pharmakokinetik von Lornoxicam im Vergleich zu jener bei gesunden Personen nicht beeinflussen.
- Langzeitbehandlung (länger als 3 Monate): Regelmäßige hämatologische Laboruntersuchungen (Hämoglobin), Nierenfunktionskontrollen (Kreatinin) und Bestimmungen der Leberenzymwerte werden empfohlen.
- Ältere Patienten über 65 Jahre: Eine Überwachung von Nieren- und Leberfunktion wird empfohlen. Vorsicht ist bei älteren Patienten nach Operationen geboten.

Eine gleichzeitige Anwendung von Lornoxicam mit NSAR einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern sollte vermieden werden.

Unerwünschte Nebenwirkungen können dadurch minimiert werden, dass zur Erzielung einer Symptomkontrolle die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest notwendige Zeit angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2, und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken im Folgenden).

Gastrointestinale Blutung, Ulzeration und Perforation: Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, die tödlich verlaufen können, wurden in Zusammenhang mit allen NSAR beschrieben; sie

können jederzeit während der Therapie auftreten, mit oder auch ohne vorherige Warnzeichen oder Vorgeschichte mit schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen erhöht sich bei Patienten mit einer Ulkus-Anamnese mit steigender NSAR-Dosis, vor allem bei Vorliegen von Komplikationen wie Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) sowie bei älteren Patienten. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis begonnen werden. Eine Kombinationstherapie mit magenschützenden Therapien (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) sollten bei diesen Patienten in Erwägung gezogen werden, ebenso wie für Patienten, die gleichzeitig Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung benötigen oder andere Arzneimittel, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können (siehe nachstehend und Abschnitt 4.5). Eine regelmäßige klinische Überwachung wird empfohlen.

Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, vor allem ältere Patienten, sollten alle ungewöhnlichen abdominellen Symptome (in erste Linie gastrointestinale Blutung) melden; dies gilt in besonderem Maße zu Beginn der Behandlung. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzerationen oder Blutungen erhöhen könnten, wie etwa orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzerationen bei Patienten, die Lornoxicam erhalten, ist die Behandlung abzubrechen.

NSAR sollten bei Patienten mit gastrointestinalen Krankheiten (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich diese Erkrankungen verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten zeigen eine erhöhte Häufigkeit von Nebenwirkungen auf NSAR, vor allem gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, da in Verbindung mit einer NSAR-Therapie Flüssigkeitsretention und Ödeme beschrieben wurden.

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR – Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSARs (insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es sind zu wenige Daten vorhanden, um dieses Risiko für Lornoxicam auszuschließen.

Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, dekompensierter Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Gefäßerkrankung und/oder cerebrovaskulärer Erkrankung sollten erst nach sorgfältiger Abwägung mit Lornoxicam behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vorgenommen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und Heparin im Zusammenhang mit einer Spinal- oder Epiduralanästhesie erhöht das Risiko von spinalen/epiduralen Hämatomen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwerwiegende, manchmal tödlich verlaufende Hautreaktionen, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden sehr selten in Verbindung mit der Anwendung von NSAR beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für solche Reaktionen dürfte zu Beginn der Therapie bestehen, wobei diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten

Behandlungsmonat auftraten. Lornoxicam sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Zeichen einer Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

Lornoxicam vermindert die Thrombozytenaggregation und verlängert die Blutungszeit; es ist daher bei einer Anwendung bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung entsprechende Vorsicht geboten.

Eine gleichzeitige Behandlung mit NSAR und Tacrolimus kann aufgrund der reduzierten Synthese von Prostacyclin in den Nieren das Risiko für eine Nephrotoxizität erhöhen. Bei Patienten, die eine solche Kombinationstherapie erhalten, ist daher die Nierenfunktion engmaschig zu überwachen.

Wie mit den meisten anderen NSAR wurden gelegentlich Erhöhungen der Serumtransaminasen, Erhöhungen des Serumbilirubins oder anderer Leberfunktionswerte sowie Erhöhungen von Serumkreatinin und Blutharnstickstoff (BUN) sowie andere Laborwertanomalien beschrieben. Falls solche Anomalien signifikante Ausmaße annehmen oder weiter bestehen, sollte die Anwendung von Lornoxicam abgebrochen und entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Die Anwendung von Lornoxicam kann, wie jedes Arzneimittel mit bekannter Inhibition der Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese, die Fertilität beeinträchtigen und ist deshalb für Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen. Das Absetzen von Lornoxicam sollte bei Frauen, die Empfängnischwierigkeiten haben bzw. sich Fertilitätstests unterziehen, in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Lornoxicam und

- Cimetidin: Führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Lornoxicam. (Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Lornoxicam und Ranitidin oder zwischen Lornoxicam und Antazida nachgewiesen).
- Antikoagulantien: NSAR können die Wirkungen von Antikoagulantien wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Eine genaue Überwachung der INR ist angezeigt.
- Phenprocoumon: Verminderte Wirkung der Behandlung mit Phenprocoumon.
- Heparin: NSAR erhöhen bei gleichzeitiger Anwendung mit Heparin im Zusammenhang mit einer Spinal oder Epiduralanästhesie das Risiko für spinale oder epidurale Hämatome.
- ACE-Hemmer: Die blutdrucksenkende Wirkung des ACE-Hemmers kann vermindert werden.
- Diuretika: Verminderte diuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Schleifendiuretika und Thiazid-Diuretika.
- Beta-Blocker: Reduzierte blutdrucksenkende Wirksamkeit.
- Digoxin: Reduzierte renale Clearance von Digoxin.
- Kortikosteroide: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzeration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4).
- Chinolon-Antibiotika: Erhöhtes Risiko für Krampfanfälle.
- Thrombozytenaggregationshemmer: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Andere NSAR: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen.
- Methotrexat: Erhöhte Serumspiegel von Methotrexat. Dies kann zu erhöhter Toxizität führen. Falls eine gemeinsame Therapie erforderlich ist, ist auf eine sorgfältige Überwachung zu achten.
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs): Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Lithium: NSAR hemmen die renale Clearance von Lithium und es können sich daher die Serumspiegel von Lithium über die Toxizitätsgrenzen hinaus erhöhen. Die Serumspiegel von Lithium sind daher entsprechend zu überwachen, insbesondere bei Therapiebeginn, Dosisanpassungen oder Absetzen der Behandlung.
- Cyclosporin: Erhöhte Serumspiegel von Cyclosporin. Die Nephrotoxizität von Cyclosporin kann verstärkt werden aufgrund von Effekten, die über die renalen Prostaglandine vermittelt werden. Bei einer gemeinsamen Therapie ist die Nierenfunktion entsprechend zu überwachen.
- Sulfonylharnstoffe: Erhöhtes Risiko für Hypoglykämie.

- Bekannte Induktoren und Inhibitoren der CYP2C9 Isoenzyme: Lornoxicam (wie auch andere von Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9 Isoenzym) abhängige NSAR) zeigt Wechselwirkungen mit bekannten Induktoren und Inhibitoren von CYP2C9 Isoenzymen (siehe Abschnitt 5.2 Biotransformation).
- Tacrolimus: Erhöht aufgrund der reduzierten Synthese von Prostacyclin in den Nieren das Risiko für Nephrotoxizität. Bei gemeinsamer Anwendung sollte die Nierenfunktion überwacht werden.

Eine Mahlzeit kann die Resorption um etwa 20% reduzieren und die T_{max} erhöhen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Lornoxicam ist im dritten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft und während der Entbindung nicht angewendet werden, da keine klinischen Daten zur Behandlung während einer Schwangerschaft vorliegen.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Lornoxicam bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die Entwicklung des Embryo/Fötus beeinträchtigen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und kardiale Missbildungen nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers während der frühen Schwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass sich das Risiko mit steigender Dosis und Dauer der Behandlung erhöht. Bei Tieren zeigte sich, dass die Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu vermehrten Prä- und Postimplantationsverlusten und vermehrter Letalität des Embryos oder Fötus führte. Prostaglandinsynthese-Hemmer sollten daher während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich.

Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft können Prostaglandinsynthese-Hemmer beim Fötus zu einer kardiopulmonalen Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und pulmonaler Hypertonie) führen und eine Nierenfunktionsstörung hervorrufen, die bis zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann. Bei Mutter und Neugeborenem kann bei Schwangerschaftsende eine mögliche Verlängerung der Blutungszeit auftreten sowie eine Hemmung der Uteruskontraktionen verursacht werden, die zu einem verzögerten oder verlängerten Geburtsvorgang führen kann. Die Anwendung von Lornoxicam ist daher während des dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übertritt von Lornoxicam in die Muttermilch beim Menschen vor. Bei laktierenden Ratten tritt allerdings Lornoxicam in relativ hohen Konzentrationen in die Muttermilch über. Lornoxicam sollte daher bei Frauen, die stillen, nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, die unter Behandlung mit Lornoxicam Schwindel und/oder Schläfrigkeit verspüren, sollten keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von NSAR sind gastrointestinaler Art. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, die manchmal, vor allem bei älteren Patienten, tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.4), Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Exazerbationen von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) wurden nach der Anwendung von NSAR berichtet. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Nebenwirkungen sind bei etwa 20% aller mit Lornoxicam behandelten Patienten zu erwarten. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Lornoxicam zählen Übelkeit, Dyspepsie, Verdauungsstörungen,

Bauchschmerzen, Erbrechen und Diarrhoe. Diese Symptome traten in den vorliegenden Studien im Allgemeinen bei weniger als 10% der Patienten auf.

Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR – Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSARs (insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Nachstehend werden die Nebenwirkungen angeführt, die in klinischen Studien der Phasen II, III und IV bei mehr als 0,05% der 6.417 Patienten hauptsächlich auftraten.

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Pharyngitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, verlängerte Blutungszeit

Sehr selten: Ekchymose

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie, Gewichtsveränderungen

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Depression

Selten: Verwirrung, Nervosität, Agitiertheit.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: leichte und vorübergehende Kopfschmerzen, Schwindel

Selten: Somnolenz, Parästhesie, Dysgeusie, Tremor, Migräne.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Konjunktivitis

Selten: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo, Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie, Ödeme, Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Flush, Ödem

Selten: Hypertonie, Hitzewallung, Blutung, Hämatom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Rhinitis

Selten: Dyspnoe, Husten, Bronchospasmus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Diarrhoe, Erbrechen

Gelegentlich: Obstipation, Flatulenz, Aufstoßen, Mundtrockenheit, Gastritis, Magenulkus, Oberbauchschmerzen, Zwölffingerdarmgeschwür, Mundulzeration

Selten: Melaena, Hämatemesis, Stomatitis, Ösophagitis, Reflux, Dysphagie, aphthöse Stomatitis, Glossitis, peptischer Ulkus mit Perforation

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung der Leberfunktionswerte SGPT (ALT) oder SGOT (ALT)

Selten: abnormale Leberfunktion

Sehr selten: hepatozelluläre Schäden

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Ausschlag, Pruritus, Hyperhidrose, erythematöser Ausschlag, Urtikaria, Alopezie

Selten: Dermatitis, Purpura

Sehr selten: Ödeme und bullöse Reaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie

Selten: Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Selten: Nykturie, Miktionsstörungen, Erhöhungen von BUN und Kreatinin

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Unwohlsein, Gesichtssödem

Selten: Asthenie

4.9 Überdosierung

Derzeit gibt es noch keine Erfahrungen mit akuter Überdosierung von Lornoxicam, um die Folgen einer Überdosierung zu beschreiben oder spezielle Maßnahmen zu empfehlen. Es können jedoch nach einer Überdosierung mit Lornoxicam folgende Symptome erwartet werden: Übelkeit und Erbrechen, zerebrale Symptome (Schwindel, Sehstörungen). Ernste Symptome sind Ataxie bis zu Koma und Krämpfen, Leber- und Nierenschäden und möglicherweise Koagulationsstörungen.

Im Falle einer tatsächlichen oder vermuteten Überdosierung ist das Arzneimittel abzusetzen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit wird Lornoxicam rasch ausgeschieden. Lornoxicam ist nicht dialysierbar. Ein spezifisches Antidot ist derzeit nicht bekannt. Zur Behandlung der Überdosierung sind die üblichen Notfallmaßnahmen, einschließlich Magenspülung, angezeigt. Grundsätzlich kann die Verabreichung von Aktivkohle nur unmittelbar nach der Einnahme von Lornoxicam die Resorption des Wirkstoffes vermindern. Gastrointestinale Störungen können mit Prostaglandin-Analoga oder Ranitidin behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Oxicame

ATC-Code: M01AC05

Lornoxicam ist ein nichtsteroidales antiinflammatorisches Arzneimittel mit analgetischen Eigenschaften und gehört zur Klasse der Oxicame. Die Wirkungsweise von Lornoxicam beruht hauptsächlich auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese (Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase). Die Hemmung der Cyclooxygenase führt zu einer Desensibilisierung von peripheren Nozizeptoren und damit zu einer Hemmung der Entzündung. Ein zentraler Effekt der Nozizeption, der von den antiinflammatorischen Wirkungen unabhängig sein dürfte, wird ebenfalls vermutet.

Lornoxicam hat keinen Einfluss auf die Vitalzeichen (z.B. Körpertemperatur, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck, EKG, Spirometrie).

Die analgetischen Eigenschaften von Lornoxicam konnten während der Entwicklung des Arzneimittels in mehreren klinischen Studien erfolgreich nachgewiesen werden.

Aufgrund einer lokalen gastrointestinalen Reizung und eines systemischen ulzerogenen Effekts, der mit der Hemmung der Prostaglandinsynthese in Zusammenhang steht, sind wie bei anderen NSAR gastrointestinale Folgeerscheinungen häufige Nebenwirkungen der Behandlung mit Lornoxicam.

In einer klinischen Studie bei Patienten mit Schmerzen nach der operativen Entfernung eines retinierten Weisheitszahns zeigten Lornoxicam Rapid Filmtabletten im Vergleich zu Lornoxicam Filmtabletten einen rascheren Wirkungseintritt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lornoxicam wird rasch und fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ungefähr 30 Minuten erreicht. Die C_{max} für Xefo Rapid Filmtabletten liegt höher als die C_{max} für Xefo Filmtabletten und entspricht der C_{max} für die parenterale Darreichungsform von Lornoxicam. Die absolute Bioverfügbarkeit von Xefo Rapid Filmtabletten beträgt 90-100% und entspricht jener von Xefo Filmtabletten. Ein First-Pass-Effekt wurde nicht beobachtet. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt 3 bis 4 Stunden.

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Einnahme von Xefo Rapid Filmtabletten mit Mahlzeiten vor, allerdings können anhand der Daten für Xefo Filmtabletten eine Reduktion der C_{max} , ein Anstieg von T_{max} und eine Reduktion der Resorption von Lornoxicam erwartet werden.

Verteilung

Lornoxicam liegt im Plasma in unveränderter Form und als hydroxylierter Metabolit vor. Die Plasmaproteinbindung von Lornoxicam beträgt 99% und ist nicht konzentrationsabhängig.

Biotransformation

Lornoxicam unterliegt einer umfangreichen Metabolisierung in der Leber, vor allem mittels Hydroxylierung zum inaktiven Metaboliten 5-Hydroxylornoxicam. CY2C9 ist an dieser Biotransformation von Lornoxicam beteiligt. Aufgrund eines genetischen Polymorphismus gibt es für dieses Enzym langsame und schnelle Metabolisierer, was zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln von Lornoxicam bei langsamen Metabolisierern führen kann. Der hydroxylierte Metabolit zeigt keine pharmakologische Aktivität. Lornoxicam wird vollständig metabolisiert, ungefähr 2/3 werden über die Leber ausgeschieden und ungefähr 1/3 über die Nieren als inaktive Substanz.

Bei Tierversuchen führte Lornoxicam zu keiner Induktion der Leberenzyme. In klinischen Studien wurde keine Akkumulation von Lornoxicam nach wiederholter Verabreichung in empfohlenen Dosierungen beobachtet. Dieses Ergebnis wurde durch Daten aus der Arzneimittelüberwachung bei Ein-Jahres-Studien bestätigt.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit der Muttersubstanz beträgt 3 bis 4 Stunden. Nach oraler Verabreichung werden etwa 50% mit den Faeces und 42% über die Nieren, vor allem in Form von 5-Hydroxylornoxicam ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von 5-Hydroxylornoxicam beträgt nach einmal oder zweimal täglicher parenteraler Dosis ungefähr 9 Stunden.

Bei älteren Patienten über 65 Jahre ist die Clearance um 30-40% reduziert. Abgesehen von dieser Reduktion der Clearance gibt es keine signifikanten Veränderungen im kinetischen Profil von Lornoxicam bei älteren Patienten.

Es gibt keine signifikanten Veränderungen des kinetischen Profils von Lornoxicam bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz abgesehen von einer Akkumulation bei Patienten mit chronischer Leberkrankheit nach 7 Tagen Behandlung mit täglichen Dosen von 12 mg und 16 mg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Studien mit Einzeldosis oder wiederholter Gabe bei mehreren Tierspezies führte Lornoxicam zu renaler Toxizität und gastrointestinaler Ulzeration.

Bei Tieren zeigte sich, dass die Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu vermehrten Prä- und Postimplantationsverlusten und vermehrter Letalität des Embryos oder Fötus führte. Zusätzlich wurden bei Tieren, die während der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten, erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, beschrieben.

Bei Ratten beeinträchtigte Lornoxicam die Fertilität (Auswirkungen auf Ovulation und Implantation) und beeinflusste die Schwangerschaft und den Geburtsvorgang. Bei Kaninchen und Ratten führte Lornoxicam aufgrund einer Hemmung der Cyclooxygenase zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Natriumhydrogencarbonat
Calciumhydrogenphosphat
Hyprolose (5.0 - 16.0% Hydroxypropoxy-Gruppen)
Hyprolose
Calciumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Titandioxid (E 171)
Talkum
Propylenglycol
Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium Blisterpackungen
Packungsgrößen: 6 , 10, 20, 30, 50, 100, 250 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Adresse}

<{Telefonnr.: } >

<{Faxnr.: }>

<{e-mail: }>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xefo und zugehörige Namen (siehe Annex I) 8 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

[Siehe Annex I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 8 mg Lornoxicam, das ergibt 4 mg Lornoxicam pro ml, wenn wie empfohlen zubereitet.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver: Gelbe, feste Substanz

Lösungsmittel: Klare Lösung

Die Osmolarität der zubereiteten Lösung beträgt ca. 328 mosmol/kg und der pH-Wert ist ca. 8,7.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kurzzeitbehandlung von akuten leichten bis mäßig starken Schmerzen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Bei allen Patienten soll sich die Dosierung nach dem individuellen Ansprechen auf die Therapie richten.

Schmerzen

Empfohlene Dosis: 8 mg intravenös oder intramuskulär. Die Tagesdosis sollte 16 mg nicht überschreiten. Bei einigen Patienten können weitere 8 mg innerhalb der ersten 24 Stunden notwendig sein.

Art der Anwendung ist die intravenöse (i.v.) oder intramuskuläre (i.m.) Injektion. Bei Verabreichung als i.v. Injektion muss die Injektionsdauer mindestens 15 Sekunden betragen, bei i.m. Injektion mindestens 5 Sekunden.

Nach der Zubereitung der Lösung muss die Nadel gewechselt werden. Für die i.m. Injektion muss eine für eine tiefe intramuskuläre Injektion ausreichend lange Nadel verwendet werden.

Weitere Anleitungen zur Handhabung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.1.

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung.

Zusätzliche Angaben für spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Lornoxicam wird aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten über 65 Jahren sind keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich, es sei denn bei beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion. Lornoxicam sollte mit Vorsicht angewendet werden, da bei dieser Patientengruppe gastrointestinale Nebenwirkungen weniger gut vertragen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßig starker Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinträchtigte Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßig starker Beeinträchtigung der Leberfunktion ist eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen kann durch die Anwendung der niedrigsten effektiven Dosis über den kürzesten Zeitraum, der für die Erreichung der Beschwerdefreiheit notwendig ist, minimiert werden (siehe Abschnitt 4.4)

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Lornoxicam oder einen der sonstigen Bestandteile
- Thrombozytopenie
- Überempfindlichkeitsreaktionen (Symptome wie Asthma, Rhinitis, Angioödem oder Urtikaria) auf andere nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure
- Schwere Herzinsuffizienz
- Gastrointestinale Blutungen, zerebrovaskuläre Blutungen oder andere Blutungsstörungen
- Gastrointestinale Blutungen oder Perforationen in der Anamnese in Verbindung mit einer vorhergehenden Therapie mit NSAR
- Akuter peptischer Ulkus/Blutung oder Anamnese mit rezidivierenden peptischen Ulzera/Blutungen (zwei oder mehr ausgeprägte Episoden mit nachgewiesener Ulzeration oder Blutung)
- Schwere Leberfunktionseinschränkung
- Schwere Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin >700 µmol/l)
- Drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei den folgenden Erkrankungen darf Lornoxicam nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden:

- Eingeschränkte Nierenfunktion: Lornoxicam muss bei Patienten mit leichter (Serumkreatinin 150-300 µmol/l) bis mäßig starker Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin 300-700 µmol/l) aufgrund der Abhängigkeit von den renalen Prostaglandinen bei der Erhaltung des renalen Blutflusses mit Vorsicht angewendet werden. Falls sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, ist die Behandlung mit Lornoxicam abzubrechen.
- Die Nierenfunktion muss bei folgenden Patienten überwacht werden: Patienten vor größeren chirurgischen Eingriffen, Patienten mit Herzinsuffizienz, Patienten unter Behandlung mit Diuretika oder Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln mit bekannter oder vermuteter nierenschädigender Wirkung.
- Bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen werden engmaschige klinische und laborchemische Kontrollen empfohlen (z.B. PTT).
- Eingeschränkte Leberfunktion (z.B. Leberzirrhose): Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen in Erwägung zu ziehen, da es nach einer Behandlung mit täglichen Dosen von 12-16 mg zu einer Akkumulation von Lornoxicam (Erhöhung der AUC) kommen kann. Abgesehen davon dürfte eine Leberfunktionseinschränkung die Pharmakokinetik von Lornoxicam im Vergleich zu jener bei gesunden Personen nicht beeinflussen.
- Langzeitbehandlung (länger als 3 Monate): Regelmäßige hämatologische Laboruntersuchungen (Hämoglobin), Nierenfunktionskontrollen (Kreatinin) und Bestimmungen der Leberenzymwerte werden empfohlen.

- Ältere Patienten über 65 Jahre: Eine Überwachung von Nieren- und Leberfunktion wird empfohlen. Vorsicht ist bei älteren Patienten nach Operationen geboten.

Eine gleichzeitige Anwendung von Lornoxicam mit NSAR einschließlich selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern sollte vermieden werden.

Nebenwirkungen können dadurch minimiert werden, dass zur Erzielung einer Symptomkontrolle die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest notwendige Zeit angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2, und gastrointestinale und kardiovaskuläre Risiken im Folgenden).

Gastrointestinale Blutung, Ulzeration und Perforation: Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, die tödlich verlaufen können, wurden in Zusammenhang mit allen NSAR beschrieben; sie können jederzeit während der Therapie auftreten, mit oder auch ohne vorherige Warnzeichen oder Vorgeschichte mit schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen.

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen erhöht sich bei Patienten mit einer Ulkus-Anamnese mit steigender NSAR-Dosis, vor allem bei Vorliegen von Komplikationen wie Blutung oder Perforation (siehe Abschnitt 4.3) sowie bei älteren Patienten. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis begonnen werden. Eine Kombinations-therapie mit magenschützenden Therapien (z.B. Misoprostol oder Protonenpumpenhemmer) sollten bei diesen Patienten in Erwägung gezogen werden, ebenso wie für Patienten, die gleichzeitig Acetylsalicylsäure in niedriger Dosierung benötigen oder andere Arzneimittel, die das gastrointestinale Risiko erhöhen können (siehe nachstehend und Abschnitt 4.5). Eine regelmäßige klinische Überwachung wird empfohlen.

Patienten mit gastrointestinaler Toxizität in der Anamnese, vor allem ältere Patienten, sollten alle ungewöhnlichen abdominellen Symptome (in erste Linie gastrointestinale Blutung) melden; dies gilt in besonderem Maße zu Beginn der Behandlung. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das Risiko für Ulzerationen oder Blutungen erhöhen könnten, wie etwa orale Kortikosteroide, Antikoagulantien wie Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer oder Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzerationen bei Patienten, die Lornoxicam erhalten, ist die Behandlung abzubrechen.

NSAR sollten bei Patienten mit gastrointestinalen Krankheiten (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) mit Vorsicht angewendet werden, da sich diese Erkrankungen verschlechtern können (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten zeigen eine erhöhte Häufigkeit von Nebenwirkungen auf NSAR, vor allem gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Hypertonie und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, da in Verbindung mit einer NSAR-Therapie Flüssigkeitsretention und Ödeme beschrieben wurden.

Eine angemessene Überwachung und Beratung von Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer dekompensierter Herzinsuffizienz in der Anamnese sind erforderlich, da Flüssigkeitseinlagerungen und Ödeme in Verbindung mit NSAR – Therapie berichtet wurden.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSARs (insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist. Es sind zu wenige Daten vorhanden, um dieses Risiko für Lornoxicam auszuschließen.

Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie, dekompensierter Herzinsuffizienz, bestehender ischämischer Herzerkrankung, peripherer arterieller Gefäßerkrankung und/oder cerebrovaskulärer Erkrankung sollten erst

nach sorgfältiger Abwägung mit Lornoxicam behandelt werden. Vergleichbare Abwägungen sollten auch vor Initiierung einer längerdauernden Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) vorgenommen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und Heparin im Zusammenhang mit einer Spinal- oder Epiduralanästhesie erhöht das Risiko von spinalen/epiduralen Hämatomen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwerwiegende, manchmal tödlich verlaufende Hautreaktionen, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden sehr selten in Verbindung mit der Anwendung von NSAR beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für solche Reaktionen dürfte zu Beginn der Therapie bestehen, wobei diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Lornoxicam sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Zeichen einer Überempfindlichkeit abgesetzt werden.

Lornoxicam vermindert die Thrombozytenaggregation und verlängert die Blutungszeit; es ist daher bei einer Anwendung bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung entsprechende Vorsicht geboten.

Eine gleichzeitige Behandlung mit NSAR und Tacrolimus kann aufgrund der reduzierten Synthese von Prostacyclin in den Nieren das Risiko für eine Nephrotoxizität erhöhen. Bei Patienten, die eine solche Kombinationstherapie erhalten, ist daher die Nierenfunktion engmaschig zu überwachen.

Wie mit den meisten anderen NSAR wurden gelegentlich Erhöhungen der Serumtransaminasen, Erhöhungen des Serumbilirubins oder anderer Leberfunktionswerte sowie Erhöhungen von Serumkreatinin und Blutharnstickstoff (BUN) sowie andere Laborwertanomalien beschrieben. Falls solche Anomalien signifikante Ausmaße annehmen oder weiter bestehen, sollte die Anwendung von Lornoxicam abgebrochen und entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Die Anwendung von Lornoxicam kann, wie jedes Arzneimittel mit bekannter Inhibition der Cyclooxygenase/Prostaglandinsynthese, die Fertilität beeinträchtigen und ist deshalb für Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen. Das Absetzen von Lornoxicam sollte bei Frauen, die Empfängnischwierigkeiten haben bzw. sich Fertilitätstests unterziehen, in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Lornoxicam und

- Cimetidin: Führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Lornoxicam. (Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Lornoxicam und Ranitidin oder zwischen Lornoxicam und Antazida nachgewiesen).
- Antikoagulantien: NSAR können die Wirkungen von Antikoagulantien wie Warfarin verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Eine genaue Überwachung der INR ist angezeigt.
- Phenprocoumon: Verminderte Wirkung der Behandlung mit Phenprocoumon.
- Heparin: NSAR erhöhen bei gleichzeitiger Anwendung mit Heparin im Zusammenhang mit einer Spinal oder Epiduralanästhesie das Risiko für spinale oder epidurale Hämatome.
- ACE-Hemmer: Die blutdrucksenkende Wirkung des ACE-Hemmers kann vermindert werden.
- Diuretika: Verminderte diuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Schleifendiuretika und Thiazid-Diuretika.
- Beta-Blocker: Reduzierte blutdrucksenkende Wirksamkeit.
- Digoxin: Reduzierte renale Clearance von Digoxin.
- Kortikosteroide: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Ulzeration oder Blutung (siehe Abschnitt 4.4).
- Chinolon-Antibiotika: Erhöhtes Risiko für Krampfanfälle.
- Thrombozytenaggregationshemmer: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Andere NSAR: Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen.
- Methotrexat: Erhöhte Serumspiegel von Methotrexat. Dies kann zu erhöhter Toxizität führen. Falls eine gemeinsame Therapie erforderlich ist, ist auf eine sorgfältige Überwachung zu achten.

- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs): Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Lithium: NSAR hemmen die renale Clearance von Lithium und es können sich daher die Serumspiegel von Lithium über die Toxizitätsgrenzen hinaus erhöhen. Die Serumspiegel von Lithium sind daher entsprechend zu überwachen, insbesondere bei Therapiebeginn, Dosisanpassungen oder Absetzen der Behandlung.
- Cyclosporin: Erhöhte Serumspiegel von Cyclosporin. Die Nephrotoxizität von Cyclosporin kann verstärkt werden aufgrund von Effekten, die über die renalen Prostaglandine vermittelt werden. Bei einer gemeinsamen Therapie ist die Nierenfunktion entsprechend zu überwachen.
- Sulfonylharnstoffe: Erhöhtes Risiko für Hypoglykämie.
- Bekannte Induktoren und Inhibitoren der CYP2C9 Isoenzyme: Lornoxicam (wie auch andere von Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9 Isoenzym) abhängige NSAR) zeigt Wechselwirkungen mit bekannten Induktoren und Inhibitoren von CYP2C9 Isoenzymen (siehe Abschnitt 5.2 Biotransformation).
- Tacrolimus: Erhöht aufgrund der reduzierten Synthese von Prostacyclin in den Nieren das Risiko für Nephrotoxizität. Bei gemeinsamer Anwendung sollte die Nierenfunktion überwacht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Lornoxicam ist im dritten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft und während der Entbindung nicht angewendet werden, da keine klinischen Daten zur Behandlung während einer Schwangerschaft vorliegen.

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Lornoxicam bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die Entwicklung des Embryo/Fötus beeinträchtigen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und kardiale Missbildungen nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers während der frühen Schwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass sich das Risiko mit steigender Dosis und Dauer der Behandlung erhöht. Bei Tieren zeigte sich, dass die Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu vermehrten Prä- und Postimplantationsverlusten und vermehrter Letalität des Embryos oder Fötus führte. Prostaglandinsynthese-Hemmer sollten daher während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich.

Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft können Prostaglandinsynthese-Hemmer beim Fötus zu einer kardiopulmonalen Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und pulmonaler Hypertonie) führen und eine Nierenfunktionsstörung hervorrufen, die bis zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann. Bei Mutter und Neugeborenem kann bei Schwangerschaftsende eine mögliche Verlängerung der Blutungszeit auftreten sowie eine Hemmung der Uteruskontraktionen verursacht werden, die zu einem verzögerten oder verlängerten Geburtsvorgang führen kann. Die Anwendung von Lornoxicam ist daher während des dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übertritt von Lornoxicam in die Muttermilch beim Menschen vor. Bei laktierenden Ratten tritt allerdings Lornoxicam in relativ hohen Konzentrationen in die Muttermilch über. Lornoxicam sollte daher bei Frauen, die stillen, nicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, die unter Behandlung mit Lornoxicam Schwindel und/oder Schläfrigkeit verspüren, sollten keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von NSAR sind gastrointestinaler Art. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, die manchmal, vor allem bei älteren Patienten, tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.4), Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Exazerbationen von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) wurden nach der Anwendung von NSAR berichtet. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.

Nebenwirkungen sind bei etwa 20% aller mit Lornoxicam behandelten Patienten zu erwarten. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Lornoxicam zählen Übelkeit, Dyspepsie, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Erbrechen und Diarrhoe. Diese Symptome traten in den vorliegenden Studien im Allgemeinen bei weniger als 10% der Patienten auf.

Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR – Behandlung berichtet.

Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSARs (insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Nachstehend werden die Nebenwirkungen angeführt, die in klinischen Studien der Phasen II, III und IV bei mehr als 0,05% der 6.417 Patienten hauptsächlich auftraten.

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Pharyngitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, verlängerte Blutungszeit

Sehr selten: Ekchymose

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie, Gewichtsveränderungen

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Depression

Selten: Verwirrung, Nervosität, Agitiertheit.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: leichte und vorübergehende Kopfschmerzen, Schwindel

Selten: Somnolenz, Parästhesie, Dysgeusie, Tremor, Migräne.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Konjunktivitis

Selten: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo, Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie, Ödeme, Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Flush, Ödem

Selten: Hypertonie, Hitzewallung, Blutung, Hämatom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Rhinitis

Selten: Dyspnoe, Husten, Bronchospasmus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Diarrhoe, Erbrechen

Gelegentlich: Obstipation, Flatulenz, Aufstoßen, Mundtrockenheit, Gastritis, Magenulkus,

Oberbauchschmerzen, Zwölffingerdarmgeschwür, Mundulzeration

Selten: Melaena, Hämatemesis, Stomatitis, Ösophagitis, Reflux, Dysphagie, aphthöse Stomatitis, Glossitis, peptischer Ulkus mit Perforation

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Erhöhung der Leberfunktionswerte SGPT (ALT) oder SGOT (ALT)

Selten: abnormale Leberfunktion

Sehr selten: hepatozelluläre Schäden

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Ausschlag, Pruritus, Hyperhidrose, erythematöser Ausschlag, Urtikaria, Alopezie

Selten: Dermatitis, Purpura

Sehr selten: Ödeme und bullöse Reaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie

Selten: Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Selten: Nykturie, Miktionsstörungen, Erhöhungen von BUN und Kreatinin

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Unwohlsein, Gesichtsoedem

Selten: Asthenie

4.9 Überdosierung

Derzeit gibt es noch keine Erfahrungen mit akuter Überdosierung von Lornoxicam, um die Folgen einer Überdosierung zu beschreiben oder spezielle Maßnahmen zu empfehlen. Es können jedoch nach einer Überdosierung mit Lornoxicam folgende Symptome erwartet werden: Übelkeit und Erbrechen, zerebrale Symptome (Schwindel, Sehstörungen). Ernste Symptome sind Ataxie bis zu Koma und Krämpfen, Leber- und Nierenschäden und möglicherweise Koagulationsstörungen.

Im Falle einer tatsächlichen oder vermuteten Überdosierung ist das Arzneimittel abzusetzen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit wird Lornoxicam rasch ausgeschieden. Lornoxicam ist nicht dialysierbar. Ein spezifisches Antidot ist derzeit nicht bekannt. Gastrointestinale Störungen können mit Prostaglandin-Analoga oder Ranitidin behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika, Oxicame
ATC-Code: M01AC05

Lornoxicam ist ein nichtsteroidales antiinflammatorisches Arzneimittel mit analgetischen Eigenschaften und gehört zur Klasse der Oxicame. Die Wirkungsweise von Lornoxicam beruht hauptsächlich auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthese (Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase). Die Hemmung der Cyclooxygenase führt zu einer Desensibilisierung von peripheren Nozizeptoren und damit zu einer Hemmung der Entzündung. Ein zentraler Effekt der Nozizeption, der von den antiinflammatorischen Wirkungen unabhängig sein dürfte, wird ebenfalls vermutet.

Lornoxicam hat keinen Einfluss auf die Vitalzeichen (z.B. Körpertemperatur, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck, EKG, Spirometrie).

Die analgetischen Eigenschaften von Lornoxicam konnten während der Entwicklung des Arzneimittels in mehreren klinischen Studien erfolgreich nachgewiesen werden.

Aufgrund einer lokalen gastrointestinalen Reizung und eines systemischen ulzerogenen Effekts, der mit der Hemmung der Prostaglandinsynthese in Zusammenhang steht, sind wie bei anderen NSAR gastrointestinale Folgeerscheinungen häufige Nebenwirkungen der Behandlung mit Lornoxicam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lornoxicam 8 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung ist sowohl für die intravenöse (i.v.) als auch für die intramuskuläre (i.m.) Verabreichung vorgesehen. Nach intramuskulärer Injektion werden maximale Plasmakonzentrationen nach ungefähr 0,4 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit (berechnet anhand der AUC) nach i.m. Verabreichung beträgt 97%.

Verteilung

Lornoxicam liegt im Plasma in unveränderter Form und als hydroxylierter Metabolit vor. Die Plasmaproteinbindung von Lornoxicam beträgt 99% und ist nicht konzentrationsabhängig.

Biotransformation

Lornoxicam unterliegt einer umfangreichen Metabolisierung in der Leber, vor allem mittels Hydroxylierung zum inaktiven Metaboliten 5-Hydroxylornoxicam. CYP2C9 ist an dieser Biotransformation von Lornoxicam beteiligt. Aufgrund eines genetischen Polymorphismus gibt es für dieses Enzym langsame und schnelle Metabolisierer, was zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln von Lornoxicam bei langsamen Metabolisierern führen kann. Der hydroxylierte Metabolit zeigt keine pharmakologische Aktivität. Lornoxicam wird vollständig metabolisiert, ungefähr 2/3 werden über die Leber ausgeschieden und ungefähr 1/3 über die Nieren als inaktive Substanz.

Bei Tierversuchen führte Lornoxicam zu keiner Induktion der Leberenzyme. In klinischen Studien wurde keine Akkumulation von Lornoxicam nach wiederholter Verabreichung in empfohlenen Dosierungen beobachtet. Dieses Ergebnis wurde durch Daten aus der Arzneimittelüberwachung bei Ein-Jahres-Studien bestätigt.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit der Muttersubstanz beträgt 3 bis 4 Stunden. Nach oraler Verabreichung werden etwa 50% mit den Faeces und 42% über die Nieren, vor allem in Form von 5-Hydroxylornoxicam ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von 5-Hydroxylornoxicam beträgt nach einmal oder zweimal täglicher parenteraler Dosis ungefähr 9 Stunden.

Bei älteren Patienten über 65 Jahre ist die Clearance um 30-40% reduziert. Abgesehen von dieser Reduktion der Clearance gibt es keine signifikanten Veränderungen im kinetischen Profil von Lornoxicam bei älteren Patienten.

Es gibt keine signifikanten Veränderungen des kinetischen Profils von Lornoxicam bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz abgesehen von einer Akkumulation bei Patienten mit chronischer Leberkrankheit nach 7 Tagen Behandlung mit täglichen Dosen von 12 mg und 16 mg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Studien mit Einzeldosis oder wiederholter Gabe bei mehreren Tierspezies führte Lornoxicam zu renaler Toxizität und gastrointestinaler Ulzeration.

Bei Tieren zeigte sich, dass die Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu vermehrten Prä- und Postimplantationsverlusten und vermehrter Letalität des Embryos oder Fötus führte. Zusätzlich wurden bei Tieren, die während der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten, erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, beschrieben.

Bei Ratten beeinträchtigte Lornoxicam die Fertilität (Auswirkungen auf Ovulation und Implantation) und beeinflusste die Schwangerschaft und den Geburtsvorgang. Bei Kaninchen und Ratten führte Lornoxicam aufgrund einer Hemmung der Cyclooxygenase zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trockensubstanz:

Mannitol (Ph.Eur.)

Trometamol

Natriumedetat (Ph.Eur.)

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Zubereitete Lösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Setenthält:

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 8 mg: Durchstechflasche aus Braunglas (Type I) (4R/8R) mit Gummistopfen, mit Aluminiumabrißkappe verschlossen
Wasser für Injektionszwecke, 2 ml: Klare Glas-Ampulle
Packungsgrößen: 1, 5, 6, 10 Sets.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung wird durch Auflösen des Inhaltes einer Durchstechflasche in Wasser für Injektionszwecke aus der beiliegenden Ampulle unmittelbar vor der Verwendung hergestellt. Die Lösung nach Zubereitung ist eine gelbe, klare Flüssigkeit.

Im Falle von sichtbaren Anzeichen von Nichtverwendbarkeit ist das Arzneimittel entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Lornoxicam ist kompatibel mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%), Glucose-Lösung 50 mg/ml (5%) und Ringerlösung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Adresse}

<{Telefonnr.: } >

<{Faxnr.: } >

<{e-mail: } >

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR DIE BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xefo und zugehörige Namen (siehe Annex I) 4 mg Filmtabletten
(siehe Annex I - ist national auszufüllen)

Lornoxicam

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 4 mg Lornoxicam

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat
Weitere sonstige Bestandteile, siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
20 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Adresse}

<{Telefonnr.: }>

<{Faxnr.: }>

<{e-mail: }>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.- B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

**FALTSCHACHTEL FÜR TABLETTENBEHÄLTNIS UND ETIKETT AUF DEM
TABLETTENBEHÄLTNIS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xefo und zugehörige Namen (siehe Annex I) 4 mg Filmtabletten
(siehe Annex I - ist national auszufüllen)

Lornoxicam

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 4 mg Lornoxicam

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat
Weitere sonstige Bestandteile, siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

250 Filmtabletten
500 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Adresse}

<{Telefonnr.: }>

<{Faxnr.: }>

<{e-mail: }>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.- B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xefo und zugehörige Namen (siehe Annex I) 4 mg Filmtabletten
(siehe Annex I - ist national auszufüllen)

Lornoxicam

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name}

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR DIE BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xefo und zugehörige Namen (siehe Annex I) 8 mg Filmtabletten
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Lornoxicam

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 8 mg Lornoxicam

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat
Weiteresonstige Bestandteile, siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
20 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Adresse}

<{Telefonnr.: }>

<{Faxnr.: }>

<{e-mail: }>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.- B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

FALTSCHACHTEL FÜR DAS TABLETTENBEHÄLTNIS UND ETIKETT AUF DEM TABLETTENBEHÄLTNIS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xefo und zugehörige Namen (siehe Annex I) 8 mg Filmtabletten
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Lornoxicam

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 8 mg Lornoxicam

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose-Monohydrat
Weitere sonstige Bestandteile, siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

250 Filmtabletten
500 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Adresse}

<{Telefonnr.: }>

<{Faxnr.: }>

<{e-mail: }>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.- B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xefo und zugehörige Namen (siehe Annex I) 8 mg Filmtabletten
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Lornoxicam

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name }

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xefo Rapid und zugehörige Namen (siehe Annex I) 8 mg Filmtabletten
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Lornoxicam

2. WIRKSTOFF(E)

1 Filmtablette enthält 8 mg Lornoxicam

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile, siehe Packungsbeilage

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

6 Filmtabletten
10 Filmtabletten
20 Filmtabletten
30 Filmtabletten
50 Filmtabletten
100 Filmtabletten
250 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Adresse}

<{Telefonnr.: } >

<{Faxnr.: } >

<{e-mail: } >

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.- B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xefo Rapid und zugehörige Namen (siehe Annex I) 8 mg Filmtabletten
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Lornoxicam

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name}

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xefo und zugehörige Namen (siehe Annex I) 8mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Lornoxicam

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 8 mg Lornoxicam

Zubereitete Lösung: 1 ml enthält 4 mg Lornoxicam

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver:
Mannitol (Ph.Eur.), Trometamol, Natriumedetat (Ph.Eur.)

Lösungsmittel:
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Set enthält:
1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
1 Ampulle mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Packungsgrößen: 1, 5, 6, 10 Sets.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intramuskulären oder intravenösen Anwendung.
Vor der i.v. oder i.m. Injektion Lornoxicam 8 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung in den beiliegenden 2 ml Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung lösen. Die zubereitete Lösung ist eine gelbe, klare Flüssigkeit.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Adresse}

<{Telefonnr.: } >

<{Faxnr.: } >

<{e-mail: } >

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.- B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

GLAS-DURCHSTECHFLASCHE FÜR LORNOXICAM PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Xefo und zugehörige Namen (siehe Annex I) 8mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Lornoxicam

i.v.
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Das Pulver muss vor der Anwendung im beiliegenden Lösungsmittel gelöst werden.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

8 mg

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

AMPULLE FÜR LÖSUNGSMITTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Wasser für Injektionszwecke

i.v.
i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 ml

6. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Xefo und zugehörige Namen (siehe Annex I) 4 mg Filmtabletten [siehe Annex I – ist national auszufüllen]

Lornoxicam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Xefo und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Xefo beachten?
3. Wie ist Xefo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xefo aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST XEFO UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Xefo ist ein nichtsteroidales entzündungshemmendes Arzneimittel und Antirheumatikum (NSAR) aus der Klasse der Oxicame. Es ist zur Kurzzeitbehandlung von akuten leichten bis mäßig starken Schmerzen und zur symptomatischen Behandlung von Schmerzen und Gelenkentzündung bei rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis vorgesehen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON XEFO BEACHTEN?

Xefo darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Lornoxicam oder einen der sonstigen Bestandteile von Xefo 4 mg Filmtabletten sind
- wenn sie an einem Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie) leiden
- wenn Sie überempfindlich gegen andere entzündungshemmende und schmerzstillende Arzneimittel (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure sind
- wenn Sie eine schwere Herzmuskelschwäche haben
- wenn Sie an Blutungen im Magen-Darm-Bereich, Gehirngefäßblutungen oder anderen Blutungsstörungen leiden
- wenn sie eine Krankengeschichte mit Blutungen oder einem Durchbruch im Magen-Darm-Bereich in Verbindung mit einer vorherigen Behandlung mit entzündungshemmenden und schmerzstillenden Arzneimitteln haben
- wenn Sie derzeit ein Magengeschwür haben oder eine Krankengeschichte mit wiederkehrenden Magengeschwüren
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Leberfunktion haben
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion haben
- wenn Sie in den letzten drei Monaten ihrer Schwangerschaft sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Xefo ist erforderlich,

- wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben
- wenn Sie eine Krankengeschichte mit Bluthochdruck oder Herzmuskelschwäche haben oder mit Flüssigkeitsansammlung im Gewebe und Ödemen haben
- wenn Sie an Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn leiden
- wenn Sie eine Krankengeschichte mit Blutungsneigung haben

Wenn Sie eine Blutgerinnungsstörung oder eine Leberfunktionsbeeinträchtigung haben, wenn Sie bereits älter sind oder wenn Sie länger als 3 Monate mit Xefo behandelt werden, dann wird Ihr Arzt Ihre Laborwerte möglicherweise häufig kontrollieren.

Wenn Sie gleichzeitig mit Xefo auch mit Heparin oder Tacrolimus behandelt werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt über Ihre derzeitige Behandlung.

Xefo sollte nicht gleichzeitig mit anderen schmerzstillenden und entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAR) wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und COX-2-Hemmern angewendet werden. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie ungewöhnliche Symptome im Bauchbereich wie etwa Blutungen im Bauchbereich oder Hautreaktionen wie Ausschlag, Schleimhautverletzungen oder andere Zeichen einer Überempfindlichkeit feststellen, sollten Sie die Einnahme von Xefo sofort abbrechen und Ihren Arzt sofort verständigen.

Die Anwendung von Arzneimitteln wie Xefo könnte mit einem geringfügig erhöhten Risiko, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden, verbunden sein. Jedes Risiko steigt mit der Höhe der Dosierung und der Dauer der Anwendung. Steigern Sie daher nicht die Ihnen empfohlene Dosierung und/oder Therapiedauer.

Wenn Sie Probleme mit dem Herzen haben, schon einen Schlaganfall hatten oder denken, dass bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für diese Umstände vorliegt (wie z.B. Bluthochdruck, Diabetes, erhöhte Cholesterinwerte oder wenn Sie Raucher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker über diese Behandlung.

Bei Einnahme von Xefo mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Xefo kann die Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinflussen.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel verwenden:

- Cimetidin
- Antikoagulantien wie Heparin, Phenprocoumon
- Kortikosteroide
- Methotrexat
- Lithium
- Immunsuppressive Arzneimittel wie Ciclosporin, Tacrolimus
- Herzmedikamente wie Digoxin, ACE-Hemmer, Beta-Blocker
- Diuretika
- Chinolon-Antibiotika
- Thrombozytenaggregationshemmer
- NSAR wie Ibuprofen, Acetylsalicylsäure
- Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)
- Sulphonylharnstoff
- Induktoren und Inhibitoren der CYP2C9 Isoenzyme

Bei Einnahme von Xefo zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Xefo Filmtabletten sind zum Einnehmen vorgesehen und sollten vor den Mahlzeiten mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit eingenommen werden.

Eine Einnahme gemeinsam mit einer Mahlzeit kann die Aufnahme des Arzneimittels reduzieren.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Xefo soll während der ersten sechs Monate der Schwangerschaft und von stillenden Frauen nicht angewendet werden. Während der letzten drei Monate ihrer Schwangerschaft dürfen Sie Xefo keinesfalls anwenden.

Die Anwendung von Xefo kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen und ist deshalb für Frauen, die eine Schwangerschaft planen nicht empfohlen. Bei Frauen, die Empfängnischwierigkeiten haben bzw. sich Fruchtbarkeitstests unterziehen, sollte das Absetzen von Xefo in Betracht gezogen werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Xefo hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von Xefo

Xefo 4 mg Filmtabletten enthalten Lactose-Monohydrat.

Bitte nehmen Sie Xefo daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. WIE IST XEFO EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Xefo immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Erwachsene: Die übliche Dosis ist 8-16 mg aufgeteilt auf 2 oder 3 Dosen. Die empfohlene Höchstdosis pro Tag ist 16 mg.

Xefo Filmtabletten müssen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Die Tabletten sollten vor den Mahlzeiten eingenommen werden.

Xefo ist aufgrund fehlender Daten nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Wenn Sie eine größere Menge von Xefo eingenommen haben, als Sie sollten

Bitte verständigen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie mehr Xefo eingenommen haben als verschrieben.

Im Falle einer Überdosis sind die folgenden Symptome zu erwarten: Übelkeit, Erbrechen, zerebrale Symptome (Schwindel, Sehstörungen).

Wenn Sie die Einnahme von Xefo vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorhergehende Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Xefo Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Anwendung von Arzneimitteln wie Xefo könnte mit einem geringfügig erhöhten Risiko, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden, verbunden sein.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Xefo sind Übelkeit, Verdauungsstörung, Magenverstimmung, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall.

Häufig (bei weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 behandelten Patienten)

Leichte und vorübergehende Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsstörung, Durchfall, Erbrechen.

Gelegentlich (bei weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 behandelten Patienten)

Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Depression, Bindehautentzündung, Drehschwindel, Ohrensausen, Herzklopfen, Herzjagen, Gesichtsrötung, Verstopfung, Blähungen, Aufstoßen, Mundtrockenheit, Gastritis, Magengeschwür, Oberbauchschmerzen, Zwölffingerdarmgeschwür, Mundgeschwür, erhöhte Leberfunktionswerte SGPT (ALT) oder SGOT (AST), Ausschlag, Juckreiz, übermäßiges Schwitzen, Hautausschlag mit Rötung, Nesselsucht, Haarausfall, Gelenkschmerzen, rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Unwohlsein, Gesichtsschwellung, Gewichtsveränderungen, Schwellungen mit Flüssigkeitsansammlung, Schnupfen.

Selten (bei weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 behandelten Patienten)

Rachenentzündung, Blutarmut, Blutplättchenmangel, Mangel an weißen Blutkörperchen, Überempfindlichkeit, Verwirrtheit, Nervosität, Erregtheit, Schläfrigkeit, Fehlempfindungen, Geschmackstörung, Zittern, Migräne, Sehstörungen, Bluthochdruck, Hitzewallung, Blutung, Hämatom, Atemnot, Husten, Blutstuhl, Bluterbrechen, Entzündung der Mundschleimhaut, Entzündung der Speiseröhre, Reflux (Rückfluss von Magensaft), Schluckbeschwerden, Entzündung der Mundschleimhaut mit fleckigem Ausschlag, Entzündung der Zunge, abnormale Leberfunktion, Hautentzündung, Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, vermehrtes nächtliches Wasserlassen, Störungen bei der Blasenentleerung, Schwächegefühl, verlängerte Blutungszeit, Hautblutungen, Verkrampfung der Bronchialmuskulatur, erhöhte Blutharnstoffstickstoffwerte und erhöhte Kreatininspiegel, Magengeschwür mit Durchbruch.

Sehr selten (bei weniger als 1 von 10.000 behandelten Patienten)

Schäden der Leberzellen, Haut- und Schleimhautblutung, Flüssigkeitsansammlung mit Blasenbildung, Stevens-Johnson-Syndrom, arzneimittelbedingte Hautreaktion (toxische epidermale Nekrolyse).

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST XEFO AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Xefo nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Blisterpackung: Nicht über 30°C lagern.

Tablettenbehältnis: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Xefo enthält

- Der Wirkstoff ist Lornoxicam.
- Eine Filmtablette enthält 4 mg Lornoxicam.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Povidon K 30, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Filmüberzug: Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Talkum, Hypromellose.

Wie Xefo aussieht und Inhalt der Packung

Xefo 4 mg Filmtabletten sind weiße bis gelbliche, längliche Filmtabletten mit der Prägung "L04".

Xefo ist in Packungsgrößen zu 10, 20, 30, 50, 100, 250 und 500 Filmtabletten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Adresse}

<{Telefonnr.: }>

<{Faxnr.: }>

<{e-mail: }>

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }

[ist national auszufüllen]

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Xefo und zugehörige Namen (siehe Annex I) 8 mg Filmtabletten
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Lornoxicam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Xefo und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Xefo beachten?
3. Wie ist Xefo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xefo aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST XEFO UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Xefo ist ein nichtsteroidales entzündungshemmendes Arzneimittel und Antirheumatikum (NSAR) aus der Klasse der Oxicame. Es ist zur Kurzzeitbehandlung von akuten leichten bis mäßig starken Schmerzen und zur symptomatischen Behandlung von Schmerzen und Gelenkentzündungen bei rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis vorgesehen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON XEFO BEACHTEN?

Xefo darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Lornoxicam oder einen der sonstigen Bestandteile von Xefo 8 mg Filmtabletten sind
- wenn sie an einem Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie) leiden
- wenn Sie überempfindlich gegen andere entzündungshemmende und schmerzstillende Arzneimittel (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure sind
- wenn Sie eine schwere Herzmuskelschwäche haben
- wenn Sie an Blutungen im Magen-Darm-Bereich, Gehirngefäßblutungen oder anderen Blutungsstörungen leiden
- wenn sie eine Krankengeschichte mit Blutungen oder einem Durchbruch im Magen-Darm-Bereich in Verbindung mit einer vorherigen Behandlung mit entzündungshemmenden und schmerzstillenden Arzneimitteln haben
- wenn Sie derzeit ein Magengeschwür haben oder eine Krankengeschichte mit wiederkehrenden Magengeschwüren
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Leberfunktion haben
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion haben
- wenn Sie in den letzten drei Monaten ihrer Schwangerschaft sind

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Xefo ist erforderlich,

- wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben
- wenn Sie eine Krankengeschichte mit Bluthochdruck oder Herzmuskelschwäche haben oder mit Flüssigkeitsansammlung im Gewebe und Ödemen haben
- wenn Sie an Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn leiden
- wenn Sie eine Krankengeschichte mit Blutungsneigung haben

Wenn Sie eine Blutgerinnungsstörung oder eine Leberfunktionsbeeinträchtigung haben, wenn Sie bereits älter sind oder wenn Sie länger als 3 Monate mit Xefo behandelt werden, dann wird Ihr Arzt Ihre Laborwerte möglicherweise häufig kontrollieren.

Wenn Sie gleichzeitig mit Xefo auch mit Heparin oder Tacrolimus behandelt werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt über Ihre derzeitige Behandlung.

Xefo sollte nicht gleichzeitig mit anderen schmerzstillenden und entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAR) wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und COX-2-Hemmern angewendet werden. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie ungewöhnliche Symptome im Bauchbereich wie etwa Blutungen im Bauchbereich oder Hautreaktionen wie Ausschlag, Schleimhautverletzungen oder andere Zeichen einer Überempfindlichkeit feststellen, sollten Sie die Einnahme von Xefo sofort abbrechen und Ihren Arzt sofort verständigen.

Die Anwendung von Arzneimitteln wie Xefo könnte mit einem geringfügig erhöhten Risiko, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden, verbunden sein. Jedes Risiko steigt mit der Höhe der Dosierung und der Dauer der Anwendung. Steigern Sie daher nicht die Ihnen empfohlene Dosierung und/oder Therapiedauer.

Wenn Sie Probleme mit dem Herzen haben, schon einen Schlaganfall hatten oder denken, dass bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für diese Umstände vorliegt (wie z.B. Bluthochdruck, Diabetes, erhöhte Cholesterinwerte oder wenn Sie Raucher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker über diese Behandlung.

Bei Einnahme von Xefo mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Xefo kann die Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinflussen.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel verwenden:

- Cimetidin
- Antikoagulantien wie Heparin, Phenprocoumon
- Kortikosteroide
- Methotrexat
- Lithium
- Immunsuppressive Arzneimittel wie Ciclosporin, Tacrolimus
- Herzmedikamente wie Digoxin, ACE-Hemmer, Beta-Blocker
- Diuretika
- Chinolon-Antibiotika
- Thrombozytenaggregationshemmer
- NSAR wie Ibuprofen, Acetylsalicylsäure
- Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)
- Sulphonylharnstoff
- Induktoren und Inhibitoren der CYP2C9 Isoenzyme

Bei Einnahme von Xefo zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Xefo Filmtabletten sind zum Einnehmen vorgesehen und sollten vor den Mahlzeiten mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit eingenommen werden.

Eine Einnahme gemeinsam mit einer Mahlzeit kann die Aufnahme des Arzneimittels reduzieren.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Xefo soll während der ersten sechs Monate der Schwangerschaft und von stillenden Frauen nicht angewendet werden. Während der letzten drei Monate ihrer Schwangerschaft dürfen Sie Xefo keinesfalls anwenden.

Die Anwendung von Xefo kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen und ist deshalb für Frauen, die eine Schwangerschaft planen nicht empfohlen. Bei Frauen, die Empfängnischwierigkeiten haben bzw. sich Fruchtbarkeitstests unterziehen, sollte das Absetzen von Xefo in Betracht gezogen werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Xefo hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen..

Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von Lornoxicam

Xefo 8 mg Filmtabletten enthalten Lactose-Monohydrat.

Bitte nehmen Sie Xefo daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. WIE IST XEFO EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Xefo immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Erwachsene: Die übliche Dosis ist 8-16 mg aufgeteilt auf 2 oder 3 Dosen. Die empfohlene Höchstdosis pro Tag ist 16 mg.

Xefo Filmtabletten müssen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Die Tabletten sollten vor den Mahlzeiten eingenommen werden.

Xefo ist aufgrund fehlender Daten nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Wenn Sie eine größere Menge von Xefo eingenommen haben, als Sie sollten

Bitte verständigen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie mehr Xefo eingenommen haben als verschrieben.

Im Falle einer Überdosis sind die folgenden Symptome zu erwarten: Übelkeit, Erbrechen, zerebrale Symptome (Schwindel, Sehstörungen).

Wenn Sie die Einnahme von Xefo vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorhergehende Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Xefo Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wie alle Arzneimittel kann Xefo Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die Anwendung von Arzneimitteln wie Xefo könnte mit einem geringfügig erhöhten Risiko, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden, verbunden sein.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Xefo sind Übelkeit, Verdauungsstörung, Magenverstimmung, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall.

Häufig (bei weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 behandelten Patienten)

Leichte und vorübergehende Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsstörung, Durchfall, Erbrechen.

Gelegentlich (bei weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 behandelten Patienten)

Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Depression, Bindehautentzündung, Drehschwindel, Ohrensausen, Herzklopfen, Herzjagen, Gesichtsrötung, Verstopfung, Blähungen, Aufstoßen, Mundtrockenheit, Gastritis, Magengeschwür, Oberbauchschmerzen, Zwölffingerdarmgeschwür, Mundgeschwür, erhöhte Leberfunktionswerte [SGPT (ALT) oder SGOT (AST), Ausschlag, Juckreiz, übermäßiges Schwitzen, Hautausschlag mit Rötung, Nesselsucht, Haarausfall, Gelenkschmerzen, rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Unwohlsein, Gesichtsschwellung, Gewichtsveränderungen, Schwellungen mit Flüssigkeitsansammlung, Schnupfen.

Selten (bei weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 behandelten Patienten)

Rachenentzündung, Blutarmut, Blutplättchenmangel, Mangel an weißen Blutkörperchen, Überempfindlichkeit, Verwirrtheit, Nervosität, Erregtheit, Schläfrigkeit, Fehlempfindungen, Geschmackstörung, Zittern, Migräne, Sehstörungen, Bluthochdruck, Hitzewallung, Blutung, Hämatom, Atemnot, Husten, Blutstuhl, Bluterbrechen, Entzündung der Mundschleimhaut, Entzündung der Speiseröhre, Reflux (Rückfluss von Magensaft), Schluckbeschwerden, Entzündung der Mundschleimhaut mit fleckigem Ausschlag, Entzündung der Zunge, abnormale Leberfunktion, Hautentzündung, Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, vermehrtes nächtliches Wasserlassen, Störungen bei der Blasenentleerung, Schwächegefühl, verlängerte Blutungszeit, Hautblutungen, Verkrampfung der Bronchialmuskulatur, erhöhte Blutharnstoffstickstoffwerte und erhöhte Kreatininspiegel, Magengeschwür mit Durchbruch.

Sehr selten (bei weniger als 1 von 10.000 behandelten Patienten)

Schäden der Leberzellen, Haut- und Schleimhautblutung, Flüssigkeitsansammlung mit Blasenbildung, Stevens-Johnson-Syndrom, arzneimittelbedingte Hautreaktion (toxische epidermale Nekrolyse).

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST XEFO AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Xefo enthält

- Der Wirkstoff ist Lornoxicam.
- Eine Filmtablette enthält 8 mg Lornoxicam.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Povidon K 30, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Filmüberzug: Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Talkum, Hypromellose.

Wie Xefo aussieht und Inhalt der Packung

Xefo 8 mg Filmtabletten sind weiße bis gelbliche, längliche Filmtabletten mit der Prägung "L08".

Xefo ist in Packungsgrößen zu 10, 20, 30, 50, 100, 250 und 500 Filmtabletten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Adresse}

<{Telefonnr.: }>

<{Faxnr.: }>

<{e-mail: }>

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }

[ist national auszufüllen]

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Xefo Rapid und zugehörige Namen (siehe Annex I) 8 mg Filmtabletten [siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Lornoxicam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Xefo Rapid und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Xefo Rapid beachten?
3. Wie ist Xefo Rapid einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xefo Rapid aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST XEFO RAPID UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Xefo Rapid ist ein nichtsteroidales entzündungshemmendes Arzneimittel und Antirheumatikum (NSAR) aus der Klasse der Oxicame. Es ist zur Kurzzeitbehandlung von akuten leichten bis mäßig starken Schmerzen vorgesehen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON XEFO RAPID BEACHTEN?

Xefo Rapid darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Xefo oder einen der sonstigen Bestandteile von Xefo 8 mg Filmtabletten sind
- wenn sie an einem Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie) leiden
- wenn Sie überempfindlich gegen andere entzündungshemmende und schmerzstillende Arzneimittel (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure sind
- wenn Sie eine schwere Herzmuskelschwäche haben
- wenn Sie an Blutungen im Magen-Darm-Bereich, Gehirngefäßblutungen oder anderen Blutungsstörungen leiden
- wenn sie eine Krankengeschichte mit Blutungen oder einem Durchbruch im Magen-Darm-Bereich in Verbindung mit einer vorherigen Behandlung mit entzündungshemmenden und schmerzstillenden Arzneimitteln haben
- wenn Sie derzeit ein Magengeschwür haben oder eine Krankengeschichte mit wiederkehrenden Magengeschwüren
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Leberfunktion haben
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion haben
- wenn Sie in den letzten drei Monaten ihrer Schwangerschaft sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Xefo Rapid ist erforderlich,

- wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben
- wenn Sie eine Krankengeschichte mit Bluthochdruck oder Herzmuskelschwäche haben oder mit Flüssigkeitsansammlung im Gewebe und Ödemen haben
- wenn Sie an Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn leiden
- wenn Sie eine Krankengeschichte mit Blutungsneigung haben

Wenn Sie eine Blutgerinnungsstörung oder eine Leberfunktionsbeeinträchtigung, wenn Sie bereits älter sind oder wenn Sie länger als 3 Monate mit Xefo Rapid behandelt werden, dann wird Ihr Arzt Ihre Laborwerte möglicherweise häufig kontrollieren.

Wenn Sie gleichzeitig mit Xefo Rapid auch mit Heparin oder Tacrolimus behandelt werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt über Ihre derzeitige Behandlung.

Xefo Rapid sollte nicht gleichzeitig mit anderen schmerzstillenden und entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAR) wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und COX-2-Hemmern angewendet werden. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie ungewöhnliche Symptome im Bauchbereich wie etwa Blutungen im Bauchbereich oder Hautreaktionen wie Ausschlag, Schleimhautverletzungen oder andere Zeichen einer Überempfindlichkeit feststellen, sollten Sie die Einnahme von Xefo Rapid sofort abbrechen und Ihren Arzt sofort verständigen.

Die Anwendung von Arzneimitteln wie Xefo könnte mit einem geringfügig erhöhten Risiko, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden, verbunden sein. Jedes Risiko steigt mit der Höhe der Dosierung und der Dauer der Anwendung. Steigern Sie daher nicht die Ihnen empfohlene Dosierung und/oder Therapiedauer.

Wenn Sie Probleme mit dem Herzen haben, schon einen Schlaganfall hatten oder denken, dass bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für diese Umstände vorliegt (wie z.B.. Bluthochdruck, Diabetes, erhöhte Cholesterinwerte oder wenn Sie Raucher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker über diese Behandlung.

Bei Einnahme von Xefo Rapid mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Xefo Rapid kann die Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinflussen.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel verwenden:

- Cimetidin
- Antikoagulantien wie Heparin, Phenprocoumon
- Kortikosteroide
- Methotrexat
- Lithium
- Immunsuppressive Arzneimittel wie Ciclosporin, Tacrolimus
- Herzmedikamente wie Digoxin, ACE-Hemmer, Beta-Blocker
- Diuretika
- Chinolon-Antibiotika
- Thrombozytenaggregationshemmer
- NSAR wie Ibuprofen, Acetylsalicylsäure
- Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)
- Sulphonylharnstoff
- Induktoren und Inhibitoren der CYP2C9 Isoenzyme

Bei Einnahme von Xefo Rapid zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Xefo Rapid Filmtabletten sind zum Einnehmen vorgesehen und sollten vor den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Eine Einnahme gemeinsam mit einer Mahlzeit kann die Aufnahme des Arzneimittels reduzieren.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Xefo Rapid soll während der ersten sechs Monate der Schwangerschaft und von stillenden Frauen nicht angewendet werden. Während der letzten drei Monate ihrer Schwangerschaft dürfen Sie Xefo keinesfalls anwenden.

Die Anwendung von Xefo kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen und ist deshalb für Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Empfängnischwierigkeiten haben bzw. sich Fruchtbarkeitstests unterziehen, sollte das Absetzen von Xefo in Betracht gezogen werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Xefo Rapid hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen..

3. WIE IST XEFO RAPID EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Xefo Rapid immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Erwachsene: Die übliche Dosis ist 8-16 mg aufgeteilt auf Dosen von 8 mg zweimal täglich. Am ersten Behandlungstag kann eine Startdosis von 16 mg gefolgt von einer Dosis von 8 mg nach 12 Stunden gegeben werden. Nach dem ersten Behandlungstag ist die empfohlene Höchstdosis pro Tag 16 mg.

Xefo Rapid Filmtabletten müssen unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Die Tabletten sollten vor den Mahlzeiten eingenommen werden.

Xefo Rapid ist aufgrund fehlender Daten nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen.

Wenn Sie eine größere Menge von Xefo Rapid eingenommen haben, als Sie sollten

Bitte verständigen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie mehr Xefo Rapid eingenommen haben als verschrieben.

Im Falle einer Überdosis sind die folgenden Symptome zu erwarten: Übelkeit, Erbrechen, zerebrale Symptome (Schwindel, Sehstörungen).

Wenn Sie die Einnahme von Xefo Rapid vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorhergehende Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Xefo Rapid Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die Anwendung von Arzneimitteln wie Xefo könnte mit einem geringfügig erhöhten Risiko, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden, verbunden sein.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Xefo sind Übelkeit, Verdauungsstörung, Magenverstimmung, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall.

Häufig (bei weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 behandelten Patienten)

Leichte und vorübergehende Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsstörung, Durchfall, Erbrechen.

Gelegentlich (bei weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 behandelten Patienten)

Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Depression, Bindehautentzündung, Drehschwindel, Ohrensausen, Herzklopfen, Herzjagen, Gesichtsrötung, Verstopfung, Blähungen, Aufstoßen, Mundtrockenheit, Gastritis, Magengeschwür, Oberbauchschmerzen, Zwölffingerdarmgeschwür, Mundgeschwür, erhöhte Leberfunktionswerte [SGPT (ALT) oder SGOT (AST), Ausschlag, Juckreiz, übermäßiges Schwitzen, Hautausschlag mit Rötung, Nesselsucht, Haarausfall, Gelenkschmerzen, rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Unwohlsein, Gesichtsschwellung, Gewichtsveränderungen, Schwellungen mit Flüssigkeitsansammlung, Schnupfen.

Selten (bei weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 behandelten Patienten)

Rachenentzündung, Blutarmut, Blutplättchenmangel, Mangel an weißen Blutkörperchen, Überempfindlichkeit, Verwirrtheit, Nervosität, Erregtheit, Schläfrigkeit, Fehlempfindungen, Geschmackstörung, Zittern, Migräne, Sehstörungen, Bluthochdruck, Hitzewallung, Blutung, Hämatom, Atemnot, Husten, Blutstuhl, Bluterbrechen, Entzündung der Mundschleimhaut, Entzündung der Speiseröhre, Reflux (Rückfluss von Magensaft), Schluckbeschwerden, Entzündung der Mundschleimhaut mit fleckigem Ausschlag, Entzündung der Zunge, abnormale Leberfunktion, Hautentzündung, Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, vermehrtes nächtliches Wasserlassen, Störungen bei der Blasenentleerung, Schwächegefühl, verlängerte Blutungszeit, Hautblutungen, Verkrampfung der Bronchialmuskulatur, erhöhte Blutharnstoffstickstoffwerte und erhöhte Kreatininspiegel, Magengeschwür mit Durchbruch

Sehr selten (bei weniger als 1 von 10.000 behandelten Patienten)

Schäden der Leberzellen, Haut- und Schleimhautblutung, Flüssigkeitsansammlung mit Blasenbildung, Stevens-Johnson-Syndrom, arzneimittelbedingte Hautreaktion (toxische epidermale Nekrolyse).

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST XEFO RAPID AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Xefo Rapid nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Nicht über 30°C lagern.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Xefo Rapid enthält

- Der Wirkstoff ist Lornoxicam.
- Eine Filmtablette enthält 8 mg Lornoxicam.
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Natriumhydrogencarbonat, Calciumhydrogenphosphat, Hyprolose (5.0 - 16.0% Hydroxypropoxy-Gruppen), Hyprolose , Calciumstearat (Ph. Eur.),
Filmüberzug: Titandioxid (E171), Talkum , Propylenglycol, Hypromellose.

Wie Xefo Rapid aussieht und Inhalt der Packung

Xefo Rapid 8 mg Filmtabletten sind weiße bis gelbliche, runde bikonvexe Filmtabletten.

Xefo Rapid ist in Packungsgrößen zu 6, 10, 20, 30, 50, 100 und 250 Filmtabletten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[ist national auszufüllen]

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }

[ist national auszufüllen]

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Xefo und zugehörige Namen (siehe Annex I) 8mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Lornoxicam

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Xefo und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Xefo beachten?
3. Wie ist Xefo anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xefo aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST XEFO RAPID UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Xefo ist ein nichtsteroidales entzündungshemmendes Arzneimittel und Antirheumatikum (NSAR) aus der Klasse der Oxicame. Es ist zur Kurzzeitbehandlung von akuten leichten bis mäßig starken Schmerzen vorgesehen, wenn eine orale Anwendung nicht angezeigt ist.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON XEFO BEACHTEN?

Xefo darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Xefo oder einen der sonstigen Bestandteile von Xefo 8mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung sind
- wenn sie an einem Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie) leiden
- wenn Sie überempfindlich gegen andere entzündungshemmende und schmerzstillende Arzneimittel (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure sind
- wenn Sie eine schwere Herzmuskelschwäche haben
- wenn Sie an Blutungen im Magen-Darm-Bereich, Gehirngefäßblutungen oder anderen Blutungsstörungen leiden
- wenn sie eine Krankengeschichte mit Blutungen oder einem Durchbruch im Magen-Darm-Bereich in Verbindung mit einer vorherigen Behandlung mit entzündungshemmenden und schmerzstillenden Arzneimitteln haben
- wenn Sie derzeit ein Magengeschwür haben oder eine Krankengeschichte mit wiederkehrenden Magengeschwüren
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Leberfunktion haben
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion haben
- wenn Sie in den letzten drei Monaten ihrer Schwangerschaft sind

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Xefo ist erforderlich,

- wenn Sie eine eingeschränkte Nierenfunktion haben
- wenn Sie eine Krankengeschichte mit Bluthochdruck oder Herzmuskelschwäche haben oder mit Flüssigkeitsansammlung im Gewebe und Ödemen haben
- wenn Sie an Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn leiden
- wenn Sie eine Krankengeschichte mit Blutungsneigung haben

Wenn Sie eine Blutgerinnungsstörung oder eine Leberfunktionsbeeinträchtigung wie Leberzirrhose haben, wenn Sie bereits älter sind oder wenn Sie länger als 3 Monate mit Xefo behandelt werden, dann wird Ihr Arzt Ihre Laborwerte möglicherweise häufig kontrollieren.

Wenn Sie gleichzeitig mit Xefo auch mit Heparin oder Tacrolimus behandelt werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt über Ihre derzeitige Behandlung.

Xefo sollte nicht gleichzeitig mit anderen schmerzstillenden und entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAR) wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen und COX-2-Hemmern angewendet werden. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie ungewöhnliche Symptome im Bauchbereich wie etwa Blutungen im Bauchbereich oder Hautreaktionen wie Ausschlag, Schleimhautverletzungen oder andere Zeichen einer Überempfindlichkeit feststellen, sollten Sie die Anwendung von Xefo sofort abbrechen und Ihren Arzt sofort verständigen.

Die Anwendung von Arzneimitteln wie Xefo könnte mit einem geringfügig erhöhten Risiko, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden, verbunden sein. Jedes Risiko steigt mit der Höhe der Dosierung und der Dauer der Anwendung. Steigern Sie daher nicht die Ihnen empfohlene Dosierung und/oder Therapiedauer

Wenn Sie Probleme mit dem Herzen haben, schon einen Schlaganfall hatten oder denken, dass bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für diese Umstände vorliegt (wie z.B.. Bluthochdruck, Diabetes, erhöhte Cholesterinwerte oder wenn Sie Raucher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker über diese Behandlung.

Bei Anwendung von Xefo mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Xefo kann die Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinflussen.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel verwenden:

- Cimetidin
- Antikoagulantien wie Heparin, Phenprocoumon
- Kortikosteroide
- Methotrexat
- Lithium
- Immunsuppressive Arzneimittel wie Ciclosporin, Tacrolimus
- Herzmedikamente wie Digoxin, ACE-Hemmer, Beta-Blocker
- Diuretika
- Chinolon-Antibiotika
- Thrombozytenaggregationshemmer
- NSAR wie Ibuprofen, Acetylsalicylsäure
- Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)
- Sulphonylharnstoff
- Induktoren und Inhibitoren der CYP2C9 Isoenzyme

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Xefo soll während der ersten sechs Monate der Schwangerschaft und von stillenden Frauen nicht angewendet werden. Während der letzten drei Monate ihrer Schwangerschaft dürfen Sie Xefo keinesfalls anwenden.

Die Anwendung von Xefo kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen und ist deshalb für Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Empfängnischwierigkeiten haben bzw. sich Fruchtbarkeitstests unterziehen, sollte das Absetzen von Xefo in Betracht gezogen werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Xefo hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen..

3. WIE IST XEFO ANZUWENDEN?

Wenden Sie Xefo immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Erwachsene: Empfohlene Dosis ist 8 mg intravenös (i.v.) oder intramuskulär (i.m.). Die maximale Tagesdosis sollte 16 mg nicht überschreiten. Bei einigen Patienten können weitere 8 mg innerhalb des ersten Behandlungstages notwendig sein.

Vor Gebrauch muss Xefo 8mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung in den beiliegenden 2 ml Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung gelöst werden.

Xefo 4 mg/ml Injektionslösung ist zur intramuskulären (i.m.) oder intravenösen (i.v.) Anwendung vorgesehen. Die Injektion sollte langsam über nicht weniger als 15 Sekunden als i.v. Injektion und über nicht weniger als 5 Sekunden als i.m. Injektion verabreicht werden.

Sofern die Kompatibilität nicht ausdrücklich bestätigt ist, muss Xefo 4 mg/ml Injektionslösung immer getrennt verabreicht werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Xefo angewendet haben, als Sie sollten

Bitte verständigen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie mehr Xefo verabreicht erhalten haben als verschrieben.

Im Falle einer Überdosis sind die folgenden Symptome zu erwarten: Übelkeit, Erbrechen, zerebrale Symptome (Schwindel, Sehstörungen).

Wenn Sie die Anwendung von Xefo vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorgehende Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Xefo Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die Anwendung von Arzneimitteln wie Xefo könnte mit einem geringfügig erhöhten Risiko, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden, verbunden sein.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Xefo sind Übelkeit, Verdauungsstörung, Magenverstimmung, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall.

Häufig (bei weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 behandelten Patienten)

Leichte und vorübergehende Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsstörung, Durchfall, Erbrechen.

Gelegentlich (bei weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 behandelten Patienten)

Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Depression, Bindehautentzündung, Drehschwindel, Ohrensausen, Herzklopfen, Herzjagen, Gesichtsrötung, Verstopfung, Blähungen, Aufstoßen, Mundtrockenheit, Gastritis, Magengeschwür, Oberbauchschmerzen, Zwölffingerdarmgeschwür, Mundgeschwür, erhöhte Leberfunktionswerte [SGPT (ALT) oder SGOT (AST), Ausschlag, Juckreiz, übermäßiges Schwitzen, Hautausschlag mit Rötung, Nesselsucht, Haarausfall, Gelenkschmerzen, rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis, Unwohlsein, Gesichtsschwellung, Gewichtsveränderungen, Schwellungen mit Flüssigkeitsansammlung, Schnupfen.

Selten (bei weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 behandelten Patienten)

Rachenentzündung, Blutarmut, Blutplättchenmangel, Mangel an weißen Blutkörperchen, Überempfindlichkeit, Verwirrtheit, Nervosität, Erregtheit, Schläfrigkeit, Fehlempfindungen, Geschmackstörung, Zittern, Migräne, Sehstörungen, Bluthochdruck, Hitzewallung, Blutung, Hämatom, Atemnot, Husten, Blutstuhl, Bluterbrechen, Entzündung der Mundschleimhaut, Entzündung der Speiseröhre, Reflux (Rückfluss von Magensaft), Schluckbeschwerden, Entzündung der Mundschleimhaut mit fleckigem Ausschlag, Entzündung der Zunge, abnormale Leberfunktion, Hautentzündung, Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, vermehrtes nächtliches Wasserlassen, Störungen bei der Blasenentleerung, Schwächegefühl, verlängerte Blutungszeit, Hautblutungen, Verkrampfung der Bronchialmuskulatur, erhöhte Blutharnstoffstickstoffwerte und erhöhte Kreatininspiegel, Magengeschwür mit Durchbruch

Sehr selten (bei weniger als 1 von 10.000 behandelten Patienten)

Schäden der Leberzellen, Haut- und Schleimhautblutung, Flüssigkeitsansammlung mit Blasenbildung, Stevens-Johnson-Syndrom, arzneimittelbedingte Hautreaktion (toxische epidermale Nekrolyse).

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST XEFO AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Xefo nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Nicht über 25°C lagern. Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.

Haltbarkeit nach Zubereitung: 24 Stunden bei 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

Im Falle von sichtbaren Anzeichen von Nichtverwendbarkeit ist das Arzneimittel entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Xefo enthält

Durchstechflasche:

- Der Wirkstoff ist Lornoxicam.
- Eine Durchstechflasche enthält 8mg Lornoxicam
- Zubereitete Lösung: 1 ml enthält 4mg Lornoxicam
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (Ph. Eur.), Trometamol, Natriumedetat (Ph.Eur.).

Ampulle:

- Das Lösungsmittel ist Wasser für Injektionszwecke.

Wie Xefo aussieht und Inhalt der Packung

Das Pulver ist eine gelbe feste Substanz und das Lösungsmittel ist eine klare Flüssigkeit.

Nach der Zubereitung ist die Injektionslösung eine gelbe, klare Flüssigkeit.

Xefo ist als Set mit 1 Durchstechflasche Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und 1 Ampulle Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung erhältlich.

Die Packungsgrößen sind 1, 5, 6 und 10 Sets.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Adresse}

<{Telefonnr.: } >

<{Faxnr.: }>

<{e-mail: }>

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }

[ist national auszufüllen]

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Xefo 8mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung:

- Der Wirkstoff ist Lornoxicam.
Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 8 mg Lornoxicam
Rekonstituierte Lösung: 1 ml enthält 4 mg Lornoxicam
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (Ph. Eur.), Trometamol, Natriumedetat.
Lösungsmittel:
Eine Ampulle enthält 2 ml Wasser für Injektionszwecke

Hinweise für den Gebrauch und zur Handhabung

Xefo 4 mg/ml Injektionslösung wird durch Auflösen des Pulvers in der Durchstechflasche mit den 2 ml Lösungsmittel aus der Ampulle unmittelbar vor der Verwendung hergestellt.
Die Lösung nach Zubereitung ist eine gelbe, klare Flüssigkeit.

Nach der Zubereitung der Lösung ist die Nadel zu wechseln.

Für die i.m. Injektion muss eine für eine tiefe intramuskuläre Injektion ausreichend lange Nadel verwendet werden.

Kompatibilitäten

Xefo 4 mg/ml Injektionslösung ist kompatibel mit:

Ringer-Lösung

Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml

Glucose-Lösung 50 mg/ml (5%)