

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES,
LES DOSAGES DU MÉDICAMENTS, LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Concentration</u>
Autriche	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Artok	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Lornox	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Lornoxicam « Nycomed »	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Artok	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Xefo Rapid	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed Christiaens, Bruxelles, Belgique	Xefo	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed Christiaens, Bruxelles, Belgique	Xefo	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
Belgique	Nycomed Christiaens, Bruxelles, Belgique	Xefo	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed Christiaens, Bruxelles, Belgique	Xefo Acute	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
Bulgarie	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Concentration</u>
République Tchèque	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
Danemark	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Lornoxicam « Nycomed »	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Xefo	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Lornoxicam « Nycomed »	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Xefo	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Lornoxicam « Nycomed »	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Xefo	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Xefo Rapid	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed SEFA, Polva, Estonie	Xefo	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed SEFA, Polva, Estonie	Xefo	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
Estonie	Nycomed SEFA, Polva, Estonie	Xefo	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed SEFA, Polva, Estonie	Xefo Rapid	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed SEFA, Polva, Estonie	Xefo	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
Allemagne	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Lornoxicam « Nycomed »	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Unterschleissheim	Telos	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Lornoxicam « Nycomed »	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Unterschleissheim	Telos	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Unterschleissheim	Telos	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Concentration</u>
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Lornoxicam « Nycomed »	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Unterschleissheim	Telos	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
Grèce	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed Hellas S.A., Athene, Grèce	Xefo	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., Athene, Grèce	Xefo Rapid	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
Hongrie	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
Italie	Nycomed Italia S.r.l., Italie	Taigalor	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Nycomed Italia S.r.l., Italie	Xefo	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Nycomed Italia S.r.l., Italie	Taigalor	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed Italia S.r.l., Italie	Xefo	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
Lettonie	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed SEFA, Polva, Estonie	Xefo Rapid	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
Lituanie	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed SEFA, Polva, Estonie	Xefo Rapid	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Concentration</u>
Luxembourg	Nycomed Christiaens, Bruxelles, Belgique	Xefo	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed Christiaens, Bruxelles, Belgique	Xefo	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Nycomed Christiaens, Bruxelles, Belgique	Xefo	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed Christiaens, Bruxelles, Belgique	Xefo Acute	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
Portugal	Euro-Labor SA, Alfragide, Portugal	Acabel	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Euro-Labor SA, Alfragide, Portugal	Bosporon	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Euro-Labor SA, Alfragide, Portugal	Acabel	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Euro-Labor SA, Alfragide, Portugal	Bosporon	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Euro-Labor SA, Alfragide, Portugal	Acabel	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Euro-Labor SA, Alfragide, Portugal	Bosporon	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Euro-Labor SA, Alfragide, Portugal	Acabel Rapid	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Euro-Labor SA, Alfragide, Portugal	Bosporon Rapid	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
Roumanie	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Autriche	Xefo	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
Espagne	Laboratorios Andromaco SA, Madrid, Espagne	Acabel	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A.	Bosporon	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Madrid, Espagne	Acabel	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Madrid, Espagne	Acabel	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A.	Bosporon	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Madrid, Espagne	Acabel Rapid	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A.	Bosporon Rapid	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Concentration</u>
Suède	Nycomed AB, Stockholm, Suède	Xefo	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed AB, Stockholm, Suède	Xefo	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Nycomed AB, Stockholm, Suède	Xefo	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
	Nycomed AB, Stockholm, Suède	Xefo Akut	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg
Royaume- Uni	Nycomed UK Ltd., Oxford, Royaume- Uni	Xefo	4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	4 mg
	Nycomed UK Ltd., Oxford, Royaume- Uni	Xefo	4 mg/ml	Poudre et solvant pour solution injectable	Voie parentérale	8 mg
	Nycomed UK Ltd., Oxford, Royaume- Uni	Xefo	8 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	8 mg

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RESUMES DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ETIQUETAGE ET DE LA NOTICE PRESENTES PAR L'EMA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RESUME GENERAL DE L'EVALUATION SCIENTIFIQUE DE XEFO ET DES DENOMINATIONS ASSOCIEES (voir Annexe I)

Le lornoxicam (Xefo et dénominations associées) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la classe des oxicams, autorisé et commercialisé pour le traitement de la douleur modérée à sévère. Il est disponible sous la forme de comprimés pelliculés de 4 mg et 8 mg, de comprimés pelliculés à action rapide de 8 mg et d'une poudre et d'un solvant pour solution injectable de 4 mg/ml pour un usage par voie intramusculaire et intraveineuse.

Les informations sur le médicament sus-mentionné Xefo et dénominations associées (résumé des caractéristiques du produit (RCP), notice et étiquetage) : indications, posologie, contre-indications et effets indésirables et les rubriques portant sur les précautions d'emploi, divergent d'un Etat membre à l'autre de l'Union européenne.

Du fait de décisions nationales divergentes prises par les Etats membres sur l'autorisation du produit sus-mentionné, Nycomed Danmark ApS a transmis à l'EMA une saisine officielle au titre de l'article 30 de la Directive 2001/83/CE telle que modifiée, afin de résoudre les divergences entre les différentes annexes du médicament sus-mentionné approuvées au niveau national (RCP, notices et étiquetages) et donc d'harmoniser les informations disponibles dans ces annexes (RCP, notices et étiquetages), ainsi que la documentation relative à la qualité afin d'assurer leur validité dans toute l'Union européenne.

- **Questions relatives à la qualité**

En outre, dans le but de parvenir à un accord relatif à la majeure partie de la qualité du RCP (durée de conservation, conditions de conservation), le CHMP a profité de l'occasion pour harmoniser la documentation relative à la qualité et les questions mineures liées à la fabrication et au contrôle de la substance médicamenteuse et du produit final.

- **Questions relatives à l'efficacité**

Indication thérapeutique : douleur

Le programme de développement clinique du produit repose sur 27 études cherchant à étudier les effets du lornoxicam sur la douleur. Les données soumises sur l'efficacité contre la douleur du produit étaient majoritairement issues de méta-analyses portant sur un total de 12 études contre placebo sur la douleur (comprenant également un volet comparatif avec traitement de référence) [\[voir le tableau ci-dessous\]](#).

Tableau 4 Études incluses dans les méta-analyses

N° de référence de l'étude	Voie d'administration	Paramètres utilisés			Inclus dans l'analyse		
		TOTPAR	SPID	IMP	1.	2.	3.
CT01	Orale	X	X	X	X	X	X
CT02	Orale	X	X	X		X	X
CT03	Orale	X	X	X		X	X
CT14	Orale	X	X	X	X	X	X
CT25-2	IM			X			X
CT32	Orale	X		X		X	X
CT50	Orale			X			X
CT51	Orale			X			X
CT70	IV		X	X			X
CT78	Orale	X	X	X	X	X	X
CT85	IM/orale	X	X			X	X
CT87	IM	X	X	X			X

TOTPAR = soulagement total de la douleur, SPID = somme des différences d'intensité de la douleur, IMP = impression globale

Une méta-analyse en trois volets a cherché à évaluer l'effet analgésique global du lornoxicam. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché précise que cette méta-analyse a été limitée aux études contre placebo, car son objectif était d'évaluer une différence par rapport au placebo [Tab. 4].

Discussion générale sur les méta-analyses

Méta-analyse 1:

Cette méta-analyse a porté exclusivement sur 3 études sur la chirurgie des troisièmes molaires (CT01, CT14, CT78) avec administration par voie orale de lornoxicam. Deux études sur la chirurgie buccale (troisièmes molaires) ont été exclues de cette méta-analyse 1 : l'étude CT32, qui n'était pas suffisamment claire (étude incluse dans la méta-analyse 2, car concerne des doses uniques administrées en postopératoire) et l'étude CTX 87, qui portait sur des doses uniques de LNX 4-20 mg administrées par voie intramusculaire.

La dose-dépendance jusqu'à 32 mg n'a fait l'objet que d'une seule étude (CT78), laquelle a porté à la fois sur la dose à 16 mg et la dose à 32 mg, ce qui affaiblit la pertinence de la dose-dépendance. Par conséquent, la dose-dépendance du LNX à une dose supérieure à 8 mg per os n'est fondée que sur une seule étude.

Les effets du LNX à 2 mg et à 4 mg sur les scores TOTPAR et PPAR ont été étudiés au cours de l'étude CT01, sans pour autant révéler de différence significative par rapport au placebo. Une nette réduction de l'intensité de la douleur par rapport au placebo n'a pu être observée qu'avec des doses de LNX per os ≥ 8 mg (dose de 8 mg utilisée dans l'étude CT01). Aucune différence observée quant au score SPID.

Méta-analyse 2:

Deuxième méta-analyse de sept études réalisées sur le lornoxicam par voie orale (CT01, CT02, CT03, CT14, CT32, CT78 et CT85) portant sur un total de 1581 patients. Quatre (4) de ces 7 études ont cherché à évaluer l'efficacité du produit sur la douleur liée à la chirurgie des troisièmes molaires (trois de ces études font déjà partie de la méta-analyse 1).

Seules 2 de ces 7 études ont inclus la dose à 16 mg et seule 1 étude sur les 7 a inclus la dose à 32 mg. La recherche d'une dose-dépendance jusqu'à 16 mg repose donc sur 2 études. L'étude CT85 n'a porté que sur une dose unique per os de 8 mg de LNX.

La valeur TOTPAR issue de cette méta-analyse a montré une différence significative entre le placebo et le LNX per os à 4 mg et le LNX per os >4 mg. Cependant, il est important de noter que pour 2 études sur les 7 (CT01, CT03), l'effet du LNX à 4 mg sur le soulagement total de la douleur n'a pas entraîné de différence significative par rapport au placebo. L'étude CT02 n'a montré aucune différence significative du score TOTPAR entre les groupes de la population ITT ; seule une différence significative était observable entre le groupe sous placebo et le groupe sous traitement actif au sein de la population per protocole.

Aucune comparaison des niveaux de significativité entre les données originales et celles de la méta-analyse 2 n'a été menée. Cette information n'est donc pas disponible dans la réponse.

Méta-analyse 3:

La troisième méta-analyse, qui s'est concentrée sur l'impression globale, a porté sur 12 études contre placebo d'efficacité du lornoxicam en double aveugle, dont 1 étude avec administration parentérale (IM) du LNX (CT87) et 2 études avec administration IV de doses multiples (CT25-2, CT70). La pharmacocinétique entre une administration orale et une administration IM ou IV étant différente, le regroupement des données s'avère contestable et n'apporte aucun argument en faveur d'une administration per os. En outre, l'utilisation du critère de jugement « impression globale » (utilisé comme critère de jugement secondaire dans toutes les études de la méta-analyse 3) ne soutient pas de manière concluante la revendication du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché selon laquelle le lornoxicam pourrait être indiqué dans le soulagement de la douleur en général. De ce fait, la méta-analyse 3 ne contribue pas de manière fondamentale à la revendication du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché selon laquelle une utilisation sans restriction du lornoxicam est favorable dans le traitement de la douleur.

La légitimité d'un regroupement de données issues du lornoxicam administré per os et du lornoxicam administré IM dans la méta-analyse 3 est faible. Le lornoxicam montrant une absorption plus rapide accompagnée d'une Cmax plus élevée après une administration IM par rapport à une administration orale, le regroupement de données sur l'efficacité issues à la fois d'études sur l'administration du produit en IM et per os ne semble pas justifié. D'autre part, la valeur IMP (impression globale) analysée dans la méta-analyse 3 est un facteur d'efficacité faible qui ne peut à lui seul être considéré comme un argument aussi important que l'analyse des valeurs TOTPAR. L'évaluation de l'efficacité devra donc principalement porter sur les méta-analyses 1 et 2. Par conséquent, une nouvelle méta-analyse 3 portant uniquement sur les données per os ne serait pas utile à la présente discussion.

Indication thérapeutique : douleur articulaire (polyarthrite rhumatoïde)

L'efficacité du lornoxicam dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) a été étudiée au cours de onze études, dont neuf contrôlées et deux de phase II ou III non contrôlées incluant des sujets atteints de PR.

La difficulté à interpréter les données était due aux différences de méthodologie utilisées (différents schémas posologiques, différents schémas d'étude et différentes durées de traitement). Ainsi, seules 4 de ces études ont été considérées comme applicables pour une analyse globale (« méta-analyse ») scientifiquement fiable des données d'efficacité. Les études ne portant pas sur les doses recommandées de 4 mg trois fois par jour ou de 8 mg deux fois par jour ont été exclues de l'analyse.

L'objectif de cette analyse globale (méta-analyse) était de comparer l'efficacité des différentes posologies du lornoxicam avec d'autres principes actifs ou un placebo, dans une cohorte de patients souffrant de PR.

Discussion générale sur la PR

Les points majeurs sur la PR sont les suivants :

Le lornoxicam, aux posologies de 4 mg trois fois par jour et 8 mg deux fois par jour, est efficace dans le traitement symptomatique de la PR.

Un plateau d'efficacité est atteint avec une dose de 8 mg deux fois par jour. Ce schéma posologique représente donc la dose maximale de lornoxicam à administrer dans le cadre de la PR.

Le lornoxicam, aux posologies de 4 mg trois fois par jour et 8 mg deux fois par jour, est au moins aussi efficace que le diclofénac 50 mg trois fois par jour et que le naproxène 500 mg deux fois par jour.

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par le lornoxicam a été approuvé par 16 Etats membres sur 16 (AT, BE, CZ, DE, DK, EE, ES, GR, HU, IT, LT, LV, PT, SE, UK). Les recommandations posologiques spécifiées dans le RCP des comprimés pelliculés à 8 mg sont appuyées par les données présentées.

Indication thérapeutique: arthrose

Huit études cliniques contre placebo et/ou médicament de référence ont été menées chez des patients arthrosiques. En raison des différences de schémas d'étude et de schémas posologiques, seules 4 de ces études (CT18, CT33, CT63, CT80) ont été sélectionnées pour une évaluation rétrospective détaillée. La durée du traitement en aveugle était de 4 semaines pour les études CT18 et CT80 et de 12 semaines pour les études CT33 et CT63. L'analyse statistique a par conséquent été limitée à une phase thérapeutique de 4 semaines, ce qui, selon les directives internationales, est suffisant pour une évaluation de l'efficacité thérapeutique d'un AINS dans l'arthrose. En cas d'arrêt ou d'abandon prématuré de l'essai, les données issues de la dernière visite ont été utilisées.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'est par conséquent intéressé à l'étude CT80 qui comparait des doses de 4 mg deux fois par jour et de 8 mg deux fois par jour au placebo et à l'étude CT63 qui comparait la dose de 4 mg trois fois par jour à la dose de 8 mg deux fois par jour et au diclofénac 50 mg trois fois par jour (étude pivot).

Discussion générale sur l'arthrose

Les points majeurs sur l'arthrose sont les suivants :

Une dose de lornoxicam 8 mg deux fois par jour (16 mg) est plus efficace que le placebo.

Une dose de lornoxicam 8mg deux fois par jour est au moins aussi efficace qu'une dose de diclofénac 50 mg trois fois par jour et qu'une dose de naproxène 500 mg deux fois par jour.

Le traitement de l'arthrose par le lornoxicam a été approuvé par 14 Etats membres sur 16 (AT, BE, CZ, DE, DK, ES, GR, HU, LT, LV, PT, SE, UK). Le traitement de l'arthrose par ce produit a donc été refusé par 2 Etats membres sur les 16 (EE, IT). Les recommandations posologiques spécifiées dans le RCP des comprimés pelliculés à 8 mg sont appuyées par les données présentées.

Recommandations pour les RCP

Indications thérapeutiques – rubrique 4.1 du RCP

Version harmonisée des indications thérapeutiques autorisées pour le lornoxicam accompagnées de la forme pharmaceutique et du dosage correspondants :

- **Lornoxicam, 4 mg & 8 mg, comprimés pelliculés**
 - Soulagement temporaire de la douleur aiguë d'intensité légère à modérée
 - Soulagement symptomatique de la douleur et de l'inflammation dans l'arthrose
 - Soulagement symptomatique de la douleur et de l'inflammation dans la polyarthrite rhumatoïde
- **Lornoxicam, 8 mg, poudre et solvant pour solution injectable**
Soulagement temporaire de la douleur aiguë d'intensité légère à modérée
- **Lornoxicam Rapide, 8 mg, comprimés pelliculés**
Soulagement temporaire de la douleur aiguë d'intensité légère à modérée

Posologie – Rubrique 4.2

- **Lornoxicam, 4 & 8 mg, comprimés pelliculés**

Dose quotidienne de lornoxicam : 8-16 mg (en 2 ou 3 prises). La dose quotidienne maximale recommandée est de 16 mg.

- **Lornoxicam, 8 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

Dose recommandée : 8 mg par voie intraveineuse ou intramusculaire. La dose quotidienne ne doit pas dépasser les 16 mg. Une dose supplémentaire de 8 mg au cours des 24 premières heures de traitement peut être nécessaire chez certains patients.

- **Lornoxicam Rapide, 8 mg, comprimés pelliculés**

La posologie recommandée pour le lornoxicam d'action rapide (LNX-Rapide) est issue des résultats des études suivantes : études portant sur l'administration intramusculaire du LNX et une étude comparative intitulée LO-030-IN comparant le LNX au diclofénac dans les lombalgies basses aiguës. Il est de pratique courante d'initier un traitement contre la douleur par des AINS à doses élevées (par ex. double dose) afin d'obtenir une réduction significative de la douleur dès le début du traitement.

L'argument selon lequel une dose de départ de lornoxicam d'action rapide (LNX-Rapide) de 16 mg suivie par une dose de 8 mg 12 heures plus tard le premier jour de traitement est significativement plus efficace qu'une dose de lornoxicam d'action rapide de 8 mg deux fois par jour n'a pas été clairement démontré. (Le profil pharmacocinétique d'une dose unique de 8 mg de lornoxicam IM est comparable à celui d'une dose de 8 mg de lornoxicam – Rapide per os).

On a montré que l'administration d'une dose de départ de 16 mg de lornoxicam par voie intramusculaire suivie d'une dose supplémentaire de 8 mg était efficace et sûre chez les patients souffrant de douleurs postopératoires (étude CT89). De même, l'administration d'une dose de départ par voie orale de 16 mg de lornoxicam (étude LD-030-IN) suivie d'une seconde dose de 8 mg au Jour 1 était efficace et sûre chez les patients souffrant de lombalgies basses aiguës. D'après ces données, il semble donc qu'une dose de départ plus forte de Lornoxicam – Rapide peut s'avérer utile. La réponse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est considérée comme acceptable et aucune donnée supplémentaire n'est requise.

La version harmonisée sur la posologie dans la douleur aiguë est la suivante :

Administer 8-16 mg de lornoxicam (en une ou deux prises de 8 mg). Une dose de départ de 16 mg suivie par une dose de 8 mg 12 heures plus tard est possible le premier jour de traitement. Ensuite, la dose quotidienne maximale recommandée est de 16 mg.

Le lornoxicam Rapide en comprimés pelliculés est destiné à une administration par voie orale. Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau.

- **Pour l'ensemble des formes pharmaceutiques et des dosages du lornoxicam**

Il a été décidé d'inclure le libellé suivant conformément à la décision du PhVWP datant de janvier 2007 :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi – rubrique 4.4

- **Pour l'ensemble des formes pharmaceutiques et des dosages du lornoxicam**

Il a été décidé d'inclure le libellé suivant conformément à la décision du PhVWP datant d'octobre 2005 et de janvier 2007 :

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2, ainsi que les risques GI et cardiovasculaires mentionnés ci-dessous)

Hémorragie gastro-intestinale, ulcération et perforation : des hémorragies gastro-intestinales, ulcérations ou perforations, pouvant être fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, et ce, à n'importe quelle phase du traitement sans qu'il n'y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents d'événements GI graves.

Le risque d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation avec les AINS augmente avec de fortes posologies chez les patients aux antécédents d'ulcère, en particulier si l'ulcère a été

compliqué d'une hémorragie ou d'une perforation (voir rubrique 4.3), ainsi que chez les sujets âgés. Chez ces patients, il est donc nécessaire de débiter le traitement par la posologie la plus faible. Une association à des agents protecteurs, comme le misoprostol ou les inhibiteurs de la pompe à protons, sera envisagée chez ces patients, comme chez ceux nécessitant l'administration concomitante d'une faible dose d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et la rubrique 4.5). Chez ces patients, une surveillance clinique à intervalles réguliers est de rigueur.

Les patients aux antécédents de toxicité GI, en particulier s'ils sont âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment au cours des phases initiales du traitement.

La précaution est de rigueur chez les patients recevant des traitements concomitants susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticoides oraux, les anticoagulants comme la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les agents antiplaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

Toute apparition d'hémorragie GI ou d'ulcération chez les patients sous lornoxicam impose l'arrêt du traitement.

Les AINS doivent être administrés avec prudence chez les patients aux antécédents d'affection gastro-intestinale (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), car une exacerbation des symptômes est possible (voir rubrique 4.8).

Il est important de noter que le sujet âgé présente un risque accru de survenue d'effets indésirables dus aux AINS, notamment d'hémorragie gastro-intestinale et de perforation, parfois fatales (voir rubrique 4.3).

.....

Une surveillance accompagnée de conseils appropriés est de rigueur chez les patients aux antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, car des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ont été décrits avec les AINS.

Les données issues des études cliniques et les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier en cas de fortes posologies et de traitement au long cours) peut être associée à une faible majoration du risque thrombotique artériel (ex. infarctus myocardique ou AVC). Le manque de données disponibles ne nous permet pas d'exclure un tel risque avec le lornoxicam.

Un traitement par lornoxicam chez les patients atteints d'hypertension non contrôlée, d'insuffisance cardiaque congestive, de cardiopathie ischémique avérée, de maladie artérielle périphérique et/ou de maladie cérébrovasculaire ne sera envisagé qu'après étude minutieuse de chaque cas. De même, la prudence est de rigueur avant la mise en place d'un traitement à plus long terme chez les patients présentant un risque cardiovasculaire (ex. hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme).

Grossesse et allaitement – rubrique 4.6

Il a été décidé d'inclure la déclaration suivante dans la version harmonisée :

Le lornoxicam est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de grossesse. Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de lornoxicam chez la femme enceinte, c'est pourquoi le lornoxicam ne doit être utilisé ni au cours des premier et deuxième trimestres de grossesse, ni à l'accouchement.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines – rubrique 4.7

Il a été décidé d'inclure la déclaration suivante dans la version harmonisée :

En cas d'apparition de vertiges et/ou de somnolence au cours du traitement par lornoxicam, s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

Propriétés pharmacodynamiques – rubrique 5.1

Les divergences entre les Etats membres dans la formulation de la description des propriétés pharmacodynamiques ont été harmonisées.

Propriétés pharmacocinétiques – rubrique 5.2

Les divergences entre les Etats membres dans la formulation de la description des propriétés pharmacocinétiques ont été harmonisées. En outre, l'observation issue de l'étude CT13, à savoir une accumulation de lornoxicam chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique à une posologie forte (12 mg/jour ou 16 mg/jour) a été décrite dans le RCP sous la déclaration suivante :

Aucun changement significatif du profil cinétique du lornoxicam n'a été observé chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques, à l'exception d'une accumulation du produit chez les patients atteints de maladie hépatique chronique après 7 jours de traitement à des doses quotidiennes de 12 mg et 16 mg.

Données de sécurité précliniques – rubrique 5.3

Les divergences entre les Etats membres ont été harmonisées

• Questions relatives à la sécurité

Base de données sur la sécurité, nombre de patients & d'expositions

La base de données sur la sécurité comprend la totalité des études sur le lornoxicam conduites par Nycomed Pharma (les études menées par des tiers ont été exclues) pour un total de 12 750 patients, 7 427 d'entre eux ayant reçu le lornoxicam.

Les données de 130 études cliniques ont été recensées cette base, parmi elles : 57 études en double aveugle, 4 études en simple aveugle et 50 études en ouvert (dont 8 étaient des études de suivi ou randomisées).

Plus de 12 000 patients ont participé à ces 103 études. Parmi elles, 43 étaient de phase I et ont porté sur un total de 810 patients. Le lornoxicam a été testé au cours de 34 études sur la douleur pour un total de 7 761 patients. Les troubles rhumatologiques classiques ont été étudiés au cours de 26 études ayant inclus 3 621 patients : 12 études en polyarthrite rhumatoïde (PR), 8 études en arthrose, 3 dans les deux indications à la fois et 3 dans d'autres indications rhumatologiques (à savoir, la spondylarthrite ankylosante (SA), les rhumatismes non arthritiques et l'épisode aigu de goutte). Au total, 57,8 % (7 046/12 192) des patients ont reçu le lornoxicam (voir tableau ci-dessous).

Tableau **Nombre de patients par indication et traitement**

Indication	(Nb)	Lornoxicam	Placebo	Traitements comparatifs	Total
Phase I	(43)	626	62	122	810
Douleur	(34)	4065	718	2978	7761
Rhumatologie	(26)	2355	474	792	3621
Total	(103)	7046	1254	3892	12192

Données issues du [Tableau 2.7.4.1.1](#) de l'Appendice

Effets indésirables

Le tableau ci-dessous montre le pourcentage de patients ayant souffert d'EI par ordre d'incidence par classes de systèmes d'organes (SOC, OMS), dose de lornoxicam et indication. Au total, 21 % des patients ont souffert d'au moins un EI. Incidence selon les doses : 17,0% (8 mg), 27,0% (12 mg) et 22,7% (16 mg). Comme pour tous les AINS, les événements gastro-intestinaux (GI) étaient les plus fréquents (14 %) suivis par les événements liés au système nerveux central (SNC), au système nerveux périphérique (SNP), à la psychiatrie (Psych) (6 %), à d'autres domaines (2 %), à l'organisme dans son ensemble (2 %) et cutanés (1 %). Les réactions liées à d'autres systèmes-organes ont concerné moins de 1 % des patients.

Tableau

Incidence des EI dus au lornoxicam rapportés**(par système-organe, indication et dose)**

Indication Posologie du lornoxicam	Douleur						Rhumatologie						Total
	Faible	8 mg	12 mg	16 mg	Forte	Total	Faible	8 mg	12 mg	16 mg	Forte	Total	
Nb de patients exposés	604	1 265	587	1 054	467	3 908	285	841	575	698	167	2 352	6 260
% des patients ayant souffert d'EI	14	14	24	21	22	18	20	22	30	26	22	26	21
Gastro-intestinaux	5	7	19	14	15	11	12	15	21	21	15	18	14
SNC, SNP, Psych.	9	5	6	6	4	6	6	6	8	3	1	6	6
Autres	1	1	1	2	4	2	0,4	1	2	2	3	2	2
Organisme dans son ensemble	3	2	2	2	1	2	2	1	2	1	2	2	2
Cutanés	0,2	0,6	0,3	1	1	0,7	3	2	3	2	4	3	1
Cardiovasculaires	0,5	0,6	0,3	0,4	0,2	0,4		0,5	1	0,6		0,5	0,5
Hématologiques	0,2	0,2	0,2	0,1	0,4	0,2	0,4	0,2	0,5	1		0,6	0,4
Urinaires		0,1	0,2	0,4	0,2	0,2		0,8	0,9	0,3		0,6	0,3
Métaboliques/Endocriniens			0,2			0,0	0,7	0,6	1	0,6	0,6	0,8	0,3
Respiratoires	0,3		0,2	0,2	0,2	0,2		0,4	0,7	0,4	0,6	0,5	0,3
Hépatiques		0,2				0,1		0,5	0,7	0,1	0,6	0,4	0,2

Données issues du tableau 2.13 disponible dans le Rapport sur la sécurité clinique (*Clinical Safety Report*) du 21 décembre 2001.

Effets indésirables graves/décès/autres événements significatifs

■ Effets indésirables graves

L'incidence globale des effets indésirables graves (EIG) liés au lornoxicam était de 0,6 % avec une augmentation liée à la durée du traitement (0,3 %, 0,5 % et 1,9 % pour un traitement à court, moyen et long terme, respectivement) et à la vulnérabilité des patients atteints d'affections chroniques dans le cadre d'un traitement au long cours. La majorité des patients ayant souffert d'EIG étaient atteints de PR ou appartenaient à une population de sujets âgés incluse dans les études sur la douleur postopératoire (ex. arthroplastie de hanche)

La littérature montre que l'incidence des EIG liés aux AINS varie entre 0,3 % et 4,7 %, ce qui indique que le risque d'apparition d'un EIG avec le lornoxicam est similaire à celui des autres AINS.

Bien qu'un nombre considérable de patients ait été traité par lornoxicam jusqu'à ce jour, seul un faible nombre des réactions graves liés aux autres AINS connues a été rapporté avec le lornoxicam. Aucune réaction urinaire, liée au SNC ou cutanée sévère n'a été rapportée. Les réactions hépatiques et hématologiques étaient toutes d'intensité légère.

■ Décès

Huit décès ont été rapportés après un traitement par lornoxicam et trois après un traitement par les traitements comparatifs. Aucun décès n'a été observé avec le lornoxicam administré par voie parentérale. La fréquence des décès par patient-année pour le lornoxicam était de 0,007 ; le chiffre correspondant pour le traitement comparatif était pratiquement trois fois plus élevé (0,020).

Trois des patients décédés sous lornoxicam participaient également à une étude cherchant à démontrer l'efficacité du lornoxicam sur la douleur liée aux métastases osseuses dans le cancer de la prostate (cause de décès pour deux d'entre eux, le troisième n'ayant pas survécu à un infarctus myocardique). Trois autres décès étaient dus à des événements cardiovasculaires survenus chez des patients souffrant de troubles rhumatologiques inclus dans des études à long terme. L'investigateur principal n'a attribué au lornoxicam aucun des décès rapportés; ceux-ci reflètent probablement la multimorbidité des patients participant à ces études.

Recommandations pour le RCP**Contre-indications – rubrique 4.3**■ *Quels que soient la forme pharmaceutique et les dosages du lornoxicam*

Il a été décidé d'inclure la contre-indication suivante dans la version harmonisée :

- Troisième trimestre de grossesse (voir rubrique 4.6)

En outre, il a été décidé d'inclure le libellé suivant conformément à la décision du PhVWP datant d'octobre 2005 et de janvier 2007 :

- Antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou de perforation au cours de traitements antérieurs par AINS
- *Antécédents ou présence d'ulcère gastro-duodéal/d'hémorragie récurrente (au moins deux épisodes distincts d'ulcère ou d'hémorragie objectivés)*
- Insuffisance cardiaque sévère

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction – rubrique 4.5

Des recommandations pour un suivi pharmacologique (méthotrexate, lithium et cyclosporine) ont été incluses dans le RPC, notamment pour les médicaments responsables d'interactions et augmentant potentiellement le risque de toxicité lorsque associés aux AINS/lornoxicam.

- *Quels que soient la forme pharmaceutique et les dosages du lornoxicam*

Il a été décidé d'inclure le libellé suivant :

- *Méthotrexate : une augmentation de la concentration sérique en méthotrexate est susceptible d'augmenter la toxicité. Si l'association du méthotrexate et du lornoxicam est cliniquement justifiée, il est recommandé d'assurer une surveillance appropriée du patient.*
- *Lithium : les AINS inhibent la clairance rénale du lithium. De ce fait, la concentration sérique en lithium est susceptible de dépasser les limites de toxicité. C'est pourquoi il est impératif de surveiller les taux sériques de lithium, en particulier en début de traitement, en cas d'ajustement de dose et au cours du sevrage thérapeutique.*
- *Cyclosporine : augmentation de la concentration sérique en cyclosporine. Une néphrotoxicité liée à la cyclosporine peut être exacerbée par les effets dus aux prostaglandines rénales. Il convient donc d'assurer une surveillance de la fonction rénale en cas d'association de la cyclosporine et du lornoxicam.*

Effets indésirables – rubrique 4.8

- *Quels que soient la forme pharmaceutique et les dosages du lornoxicam*

Il a été décidé d'inclure les effets indésirables supplémentaires suivants : perte/gain pondérale, ecchymoses, allongement du temps de saignement, bronchospasme, rhinite, ulcère gastroduodéal perforé, purpura, augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie.

En outre, il a été décidé d'inclure le libellé suivant conformément à la décision du PhVWP datant d'octobre 2005 et de janvier 2007 :

Les effets indésirables liés aux AINS les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. L'apparition d'un ulcère gastro-intestinal, d'une perforation ou d'une hémorragie gastro-intestinale parfois fatale est possible, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

Des cas d'œdème, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque ont été décrits au cours de traitement par AINS.

Les données issues des études cliniques et des études épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier en cas de forte posologie et de traitement au long cours) peut être liée à un risque accru d'accident thrombotique artériel (ex. infarctus myocardique ou AVC) (voir rubrique 4.4).

• **Conclusions**

Globalement, le demandeur a répondu de manière satisfaisante aux questions soulevées au cours de la procédure, bien que la base de données sur l'efficacité et la sécurité du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché montre des carences de faible importance liées principalement à des études cliniques à court terme menées il y a 15-20 ans.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a inclus les données essentielles sur les AINS recommandées par le PhVWP et relatives à la sécurité gastro-intestinale, aux réactions cutanées et à la sécurité cardiovasculaire (octobre 2005). Les données récemment recommandées par le PhVWP et concernant la sécurité cardiovasculaire des AINS (janvier 2007) ont également été prises en compte.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RESUMES DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ETIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que,

- la saisine était destinée à l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit, de la notice et de l'étiquetage;

- le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage proposés par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ont été évalués en se fondant sur la documentation fournie et sur la discussion scientifique tenue au sein du Comité;

le CHMP a recommandé la modification de la/des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage sont définis à l'annexe III pour Xefo et dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xefo et noms associés (voir Annexe I) 4 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 4 mg de lornoxicam.

Excipients : Lactose 94 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé oblong, blanc à jaunâtre, portant l'inscription « L04 »

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de courte durée des douleurs aiguës, d'intensité légère à modérée.

Traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation de l'arthrose.

Traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation de la polyarthrite rhumatoïde.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour tous les patients, le choix de la posologie doit être basé sur la réponse individuelle au traitement.

Douleur

La dose quotidienne est de 8 à 16 mg de lornoxicam, répartie en 2 à 3 prises. La dose maximale journalière ne doit pas dépasser 16 mg.

Arthrose et polyarthrite rhumatoïde

La dose de charge est de 12 mg répartie en 2 à 3 prises. La dose du traitement d'entretien ne doit pas dépasser 16 mg par jour.

Les comprimés pelliculés de Xefo sont destinés à une administration orale et doivent être pris avec une quantité suffisante de liquide.

Populations particulières

Enfants et adolescents

L'usage de lornoxicam n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans en raison d'une absence d'informations sur son innocuité et son efficacité dans cette population.

Personnes âgées

Aucune modification de posologie n'est nécessaire pour les patients âgés de plus de 65 ans, sauf en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Le lornoxicam doit toutefois être administré avec précaution étant donné que les effets indésirables au niveau gastro-intestinal sont moins bien tolérés dans cette population (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale, légère à modérée, la dose maximale recommandée est de 12 mg divisé en 2 à 3 prises (voir rubrique 4.4)

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, la dose maximale recommandée est de 12 mg divisé en 2 à 3 prises (voir rubrique 4.4)

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au lornoxicam ou à l'un des excipients
- Thrombocytopénie
- Hypersensibilité à d'autres AINS, y compris l'acide acétylsalicylique (patients ayant développé des phénomènes d'asthme, de rhinite, d'œdème de Quincke ou d'urticaire)
- Insuffisance cardiaque sévère
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre phénomène hémorragique
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive, lors d'un traitement par AINS
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie (deux épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés)
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère (créatinine sérique > 700 µmol/L)
- Troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Pour les affections suivantes, le lornoxicam ne doit être administré qu'après une évaluation prudente de la balance bénéfice / risque :

- insuffisance rénale : le lornoxicam doit être administré avec précaution chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère (créatinine sérique 150-300 µmol/L) à modérée (créatinine sérique 300 – 700 µmol/L) en raison de l'action des prostaglandines rénales dans le maintien du flux sanguin au niveau rénal. Le traitement au Lornoxicam doit être interrompu en cas de détérioration de la fonction rénale durant le traitement ;
- les fonctions rénales doivent être surveillées chez les patients qui subissent une opération lourde, atteints d'une insuffisance cardiaque, chez ceux recevant un traitement diurétique, ou un traitement en association avec des médicaments susceptibles de causer des dommages aux reins ;
- patients présentant des troubles de la coagulation du sang : une surveillance clinique attentive ainsi que des examens biologiques sont recommandés (par exemple, APTT) ;
- insuffisance hépatique (par exemple, cirrhose du foie) : une surveillance clinique et biologique doit être envisagée à intervalles réguliers chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, car une accumulation du lornoxicam (augmentation de l'AUC) risque de se produire lors d'un traitement par doses journalières de 12-16 mg. En dehors de cela, l'insuffisance hépatique ne semble pas affecter les paramètres pharmacocinétiques du lornoxicam par rapport à des sujets sains ;
- traitement à long terme (plus de 3 mois) : une surveillance biologique de l'hématologie (hémoglobine), de la fonction rénale (créatinine) et des enzymes hépatiques est recommandé ;
- patients âgés de plus de 65 ans : une surveillance de la fonction rénale et hépatique est recommandée. La prudence est de rigueur chez les patients âgés ayant subi une opération.

L'utilisation concomitante du Lornoxicam avec un AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2, et risques gastro-intestinal et cardiovasculaire ci-dessous).

Perforation, ulcération et hémorragie gastro-intestinales : des hémorragies, ulcérations ou perforation gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation, augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) et ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple, misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients ainsi que pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5). Une surveillance clinique régulière est recommandée.

Les patients ayant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les hémorragies gastro-intestinales), en particulier au début du traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant un traitement concomitant susceptible d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les agents antiplaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale survenant chez un patient recevant du Lornoxicam, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence chez les sujets ayant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn) en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

Les sujets âgés présentent un risque élevé d'effets indésirables liés aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.3).

La prudence est de rigueur chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés lors de traitements par AINS.

Une surveillance appropriée ainsi que des recommandations sont nécessaires chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère ou modérée, au vu des cas rapportés de rétention hydrosodée et d'œdème.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et pendant une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour exclure un tel risque avec le lornoxicam.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique et/ou des accidents vasculaires cérébraux ne devront être traités par le lornoxicam qu'après un examen attentif. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardio-vasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Un traitement associant AINS et héparine dans le contexte d'une rachianesthésie ou d'une péridurale augmente le risque d'hématome rachidien/épidural (voir rubrique 4.5).

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, à type de dermatite exfoliative, de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell, ont été rapportées très rarement lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant dans la majorité des cas dans le premier mois de traitement. L'administration du Lornoxicam devra être arrêtée dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Le lornoxicam réduit l'agrégation plaquettaire et augmente le temps de saignement; il convient donc d'être particulièrement prudent lors de l'administration à des patients présentant une tendance accrue au saignement.

Un traitement associant AINS et tacrolimus peut accroître le risque de néphrotoxicité en raison de la diminution de la synthèse de prostacycline dans le rein. Par conséquent, la fonction rénale doit être particulièrement surveillée chez les patients recevant cette association de traitement.

Comme avec la plupart des AINS, des élévations occasionnelles du taux des transaminases sériques, de la bilirubinémie ou d'autres indicateurs de la fonction hépatique, des augmentations de la créatininémie et de l'acide urique, et des troubles d'autres paramètres biologiques ont été observés. Si une de ces anomalies s'avère significative ou persistante, il faut interrompre l'administration du lornoxicam et prescrire les examens appropriés.

Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit en Lapp Lactase ou un syndrome de malabsorption de glucose-galactose ne doivent pas être traités par ce médicament.

Le lornoxicam, comme tout autre médicament inhibiteur de la synthèse de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée à des femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par lornoxicam doit être envisagé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Administration concomitante de lornoxicam et de

- Cimétidine : augmentation de la concentration plasmatique de lornoxicam (aucune interaction n'a été observée entre le lornoxicam et la ranitidine, ni entre le lornoxicam et les antiacides) ;
- Anticoagulants : les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants tels que la warfarine (voir rubrique 4.4). Une surveillance étroite de l'INR doit être entreprise ;
- Phenprocoumone : diminution de l'effet du traitement par phenprocoumone ;
- Héparine : augmentation du risque d'hématome rachidien ou épidural lorsque les AINS sont administrés en association avec l'héparine dans le contexte d'une rachianesthésie ou d'une péridurale ;
- Inhibiteurs IEC : possibilité de réduction de l'effet antihypertenseur de l'inhibiteur ;
- Diurétiques : diminution de l'effet diurétique et antihypertenseur des diurétiques et de thiazidiques ;
- Bêtabloquants adrénergiques : diminution de l'effet antihypertenseur ;
- Digoxine : diminution de la clairance rénale de la digoxine ;
- Corticostéroïdes : risque accru d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale (voir rubrique 4.4) ;
- Quinolones : augmentation du risque de convulsions ;
- Agents antiplaquettaires : risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4) ;
- Autres AINS : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale ;

- Méthotrexate : augmentation de la concentration sérique de méthotrexate, provoquant une augmentation de la toxicité. En cas de traitement associé, il convient de procéder à une surveillance minutieuse ;
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4) ;
- Lithium : les AINS inhibant la clairance rénale du lithium, la concentration sérique de lithium risque donc de dépasser les limites de seuil toxique. Par conséquent, les taux de lithium doivent être surveillés, en particulier à l'initiation du traitement, durant la phase d'entretien et en fin de traitement ;
- Ciclosporine : augmentation de la concentration sérique de la ciclosporine. La néphrotoxicité de la ciclosporine risque d'être augmentée par les effets des prostaglandines rénales. La fonction rénale doit être surveillée durant un traitement associant les AINS ;
- Sulphonylurées : augmentation du risque d'hypoglycémie ;
- Inducteurs et inhibiteurs connus des iso enzymes CYP2C9 : le lornoxicam (comme les autres AINS dépendant du cytochrome P450 2C9 (iso enzyme CYP2C9)) a des interactions avec les inducteurs et les inhibiteurs connus des iso enzymes CYP2C9 (voir rubrique 5.2 Biotransformation) ;
- Tacrolimus : augmentation du risque de néphrotoxicité en raison d'une synthèse diminuée des prostacyclines au niveau rénal. La fonction rénale doit être surveillée durant un traitement associant les AINS.

L'alimentation peut réduire l'absorption du lornoxicam d'environ 20 % et augmenter le Tmax.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Le lornoxicam est contre-indiqué durant le troisième trimestre de grossesse. En l'absence de données sur les grossesses exposées, il ne doit pas être administré durant les premier et deuxième trimestres, de même que lors de l'accouchement.

Il n'y a aucune donnée appropriée concernant l'utilisation du lornoxicam chez les femmes enceintes. Des études effectuées sur des animaux ont démontré une toxicité reproductive (voir rubrique 5.3).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues d'études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse couche ou de malformation cardiaque. Ce risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la mortalité embryon-fœtale.

A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation des inhibiteurs de synthèse des prostaglandines est à éviter durant les premier et deuxième trimestres de grossesse.

Les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines administrés au cours du troisième trimestre de la grossesse peuvent exposer le fœtus à une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) et à une altération de la fonction rénale, pouvant progresser vers une insuffisance rénale et par conséquent une réduction de la quantité de liquide amniotique. À la fin de la grossesse, les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer la mère et le fœtus à une augmentation du temps de saignement et à une inhibition des contractions utérines, ce qui pourrait retarder ou prolonger le travail. Par conséquent, l'utilisation de lornoxicam est contre-indiquée au cours du troisième trimestre de grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Aucune donnée spécifique n'est disponible sur l'excrétion du lornoxicam dans le lait maternel humain. Le lornoxicam est excrété dans le lait maternel chez les rats dans des concentrations relativement élevées. Par conséquent, il faut éviter d'administrer le lornoxicam chez les femmes qui allaitent.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients présentant des signes de vertiges et/ou de somnolence en cas de traitement par lornoxicam doivent s'abstenir de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les AINS sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales parfois fatales peuvent survenir, en particulier chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4). Nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, douleurs abdominales, méléna, hématomène, stomatite ulcéreuse, aggravation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Environ 20 % des patients traités par lornoxicam peuvent présenter des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents du lornoxicam sont la nausée, la dyspepsie, l'indigestion, les douleurs abdominales, les vomissements et la diarrhée. Ces symptômes ont généralement été observés chez moins de 10 % des patients dans les études disponibles.

L'œdème, l'hypertension et l'insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec le traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (particulièrement à dose élevée et pendant une longue durée de traitement) peut être associée à une augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Ci-dessous sont listés les effets indésirables qui ont généralement été observés chez plus de 0,05 % des 6417 patients traités en essais cliniques de phase II, III et IV.

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Infections et infestations

Rare : pharyngite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : anémie, thrombocytopénie, leucopénie, augmentation du temps de saignement

Très rare : ecchymoses.

Affections du système immunitaire

Rare : hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : anorexie, changements de poids.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie, dépression.

Rare : confusion, nervosité, agitation.

Affections du système nerveux

Fréquent : maux de tête légers et transitoire, vertiges.
Rare : Somnolence, paresthésie, dysgeusie, tremblements, migraine.

Affections oculaires

Peu fréquent : conjonctivite.
Rare : troubles visuels.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : vertiges, acouphène.

Affections cardiaques

Peu fréquent : palpitations, tachycardie, œdème, insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires

Peu fréquent : rougeurs, œdème.
Rare : hypertension, bouffées de chaleur, hémorragie, hématome.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : rhinite.
Rare : dyspnée, toux, bronchospasme.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausée, douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, vomissements.
Peu fréquent : constipation, flatulences, éructation, sécheresse buccale, gastrite, ulcère gastrique, douleur de la voie digestive haute, ulcère duodénal, ulcération buccale.
Rare : méléna, hématomèse, stomatite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, stomatite aphteuse, glossite, ulcère peptique perforé.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : élévation des valeurs des indicateurs de la fonction hépatique, SGPT (ALT) ou SGOT (AST).
Rare : fonction hépatique anormale.
Très rare : dommages hépatocellulaires.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruptions, prurit, hyperhydrose, éruption érythémateuse, urticaire, alopecie.
Rare : dermatite, purpura.
Très rare : œdème, réactions bulleuses, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : arthralgie.
Rare : douleur osseuse, spasmes musculaires, myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : nycturie, troubles de la miction, augmentation des taux d'acide urique et de la créatininémie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : malaise, œdème facial.
Rare : asthénie.

4.9 Surdosage

Actuellement, aucune expérience en matière de surdosage ne permet d'en définir les conséquences ni de suggérer une gestion spécifique. Cependant, on peut s'attendre à ce que les symptômes suivants apparaissent après un surdosage de lornoxicam : nausées, vomissements, symptômes cérébraux

(vertiges, troubles de la vue). Les symptômes graves sont l'ataxie, pouvant engendrer un coma et des crampes, les dommages hépatiques et rénaux ainsi que des troubles éventuels de la coagulation.

En cas de surdosage réel ou suspecté, il faut arrêter le traitement. En raison de sa courte demi-vie, le lornoxicam est rapidement excrété. Le lornoxicam n'est pas dialysable. Aucun antidote spécifique n'est connu à l'heure actuelle. Les mesures d'urgence habituelles, y compris le lavage gastrique, doivent être envisagées. Basé sur la pratique clinique, seule l'administration de charbon actif immédiatement après la prise de lornoxicam pourrait réduire l'absorption de la préparation. Les troubles gastro-intestinaux peuvent par exemple être traités par la ranitidine ou un analogue des prostaglandines.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires non stéroïdiens, oxicams, code ATC : M01 AC05

Le lornoxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien de la famille des oxicams, doté de propriétés analgésiques. Le mode d'action de lornoxicam est principalement lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (inhibition de la cyclo-oxygénase) entraînant une désensibilisation des nocicepteurs périphériques et par conséquent une inhibition de l'inflammation. Un effet central sur la nociception qui semble être indépendant des effets anti-inflammatoires a également été suggéré.

Le lornoxicam n'a aucun effet sur les signes vitaux (par exemple, la température du corps, le rythme respiratoire, le rythme cardiaque, la tension artérielle, l'ECG, la spirométrie).

Les propriétés analgésiques du lornoxicam ont été clairement démontrées dans plusieurs essais cliniques durant le développement du médicament.

Comme pour les autres AINS, en raison de l'irritation gastro-intestinale locale et d'un effet ulcérogénique systémique lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG), les effets indésirables les plus couramment observés après le traitement par lornoxicam sont d'ordre gastro-intestinal.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le lornoxicam est absorbé rapidement et presque complètement au niveau du tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues après environ 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue des comprimés pelliculés de lornoxicam est de 90 à 100 %. Aucun effet de premier passage n'a été observé. La demi-vie d'élimination moyenne est de 3 à 4 heures.

L'administration simultanée de comprimés pelliculés de lornoxicam au cours d'un repas réduit le $C_{\max}$ de 30% et augmente le $T_{\max}$, de 1,5 à 2,3 heures. L'absorption de lornoxicam (calculé sur l'AUC) peut être réduite jusqu'à 30%.

Distribution

Le lornoxicam est présent dans le plasma sous forme inchangée et de métabolite hydroxylé. La liaison du lornoxicam aux protéines plasmatiques est de 99 % et ne dépend pas de la concentration.

Biotransformation

Le lornoxicam est largement métabolisé au niveau hépatique, par hydroxylation principalement en 5-hydroxy-lornoxicam inactif. Le CYP2C9 est impliqué dans cette biotransformation du lornoxicam. En raison du polymorphisme génétique, des métaboliseurs lents et rapides existent pour cet enzyme, ce qui pourrait engendrer une augmentation sensible des taux de lornoxicam plasmatiques chez les

métaboliseurs lents. Le métabolite hydroxylé ne présente aucune activité pharmacologique. Le lornoxicam est complètement métabolisé, l'élimination est faite pour environ 2/3 au niveau hépatique et pour 1/3 par voie urinaire en tant que substance inactive.

Lors des essais chez l'animal, il n'y a pas eu d'induction des enzymes hépatiques par le lornoxicam. D'après les données des essais cliniques, il n'a pas été observé d'accumulation du lornoxicam lors d'administrations répétées de la dose recommandée. Cette observation a été confirmée par les données provenant d'études sur un an.

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne du princeps est de 3 à 4 heures. Après administration orale, environ 50 % sont excrétés dans les selles et 42 % par voie urinaire, principalement sous la forme de 5-hydroxy-lornoxicam. La demi-vie d'élimination de 5-hydroxy-lornoxicam est d'environ 9 heures après une simple ou double dose journalière parentérale.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, la clairance est réduite de 30-40 %. En dehors de la réduction de la clairance, il n'y a aucune autre modification significative du profil cinétique du lornoxicam chez les patients âgés.

Aucune modification significative du profil cinétique du lornoxicam n'a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique, à l'exception d'une accumulation du produit chez les patients atteints d'une grave maladie du foie après 7 jours de traitement à des doses quotidiennes de 12 et 16 mg.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques n'ont pas révélé de danger particulier pour l'être humain sur base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel cancérogène.

Le lornoxicam a provoqué une néphrotoxicité et une ulcération gastro-intestinale lors d'études de toxicité à dose simple ou à doses multiples sur plusieurs espèces.

Chez les animaux, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de synthèse des prostaglandines entraînait une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et une létalité embryo-fœtale. En outre, une augmentation des cas de malformations diverses, y compris les malformations cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux auxquels on avait administré un inhibiteur de synthèse des prostaglandines durant la période organogénétique.

Chez les rats, le lornoxicam a diminué la fertilité (effets sur l'ovulation et l'implantation) et a affecté la gestation et l'accouchement. Chez les lapins et les rats, le lornoxicam a provoqué une fermeture prématurée du canal artériel en raison de l'inhibition de la cyclo-oxygénase.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydrate
Cellulose, microcristalline
Povidone K30
Sodium croscarmellose
Stéarate de magnésium

Film :

Macogol

Dioxyde de titane (E171)
Talc
Hypromellose

6.2 Incompatibilités

Pas d'application

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquettes thermoformées : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C
Flacons : Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Les plaquettes thermoformées :
PVC opaque/Aluminium. Chaque plaquette thermoformée contient 10 comprimés pelliculés.
Présentations : 10, 20, 30, 50 et 100 comprimés pelliculés.

Flacons
En verre ambré, type III (hydrolytique) muni d'un bouchon de type screw cap en aluminium.
Présentations: 250 et 500 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'élimination et autre manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]
{Nom et adresse}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE DERNIÈRE MISE À JOUR DU RCP

[À compléter au niveau national]

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xefo et noms associés (voir Annexe I) 8 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 8 mg de lornoxicam.

Excipients : Lactose 90 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé oblong, blanc à jaunâtre, portant l'inscription « L08 »

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de courte durée des douleurs aiguës, d'intensité légère à modérée.

Traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation de l'arthrose.

Traitement symptomatique de la douleur et de l'inflammation de la polyarthrite rhumatoïde.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour tous les patients, le choix de la posologie doit être basé sur la réponse individuelle au traitement.

Douleur

La dose quotidienne est de 8 à 16 mg de lornoxicam, répartie en 2 à 3 prises. La dose maximale journalière ne doit pas dépasser 16 mg.

Arthrose et polyarthrite rhumatoïde

La dose de charge est de 12 mg répartie en 2 à 3 prises. La dose du traitement d'entretien ne doit pas dépasser 16 mg par jour.

Les comprimés pelliculés de Xefo sont destinés à une administration orale et doivent être pris avec une quantité suffisante de liquide.

Populations particulières

Enfants et adolescents

L'usage de lornoxicam n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans en raison d'une absence d'informations sur son innocuité et son efficacité dans cette population.

Personnes âgées

Aucune modification de posologie n'est nécessaire pour les patients âgés de plus de 65 ans, sauf en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Le lornoxicam doit toutefois être administré avec précaution étant donné que les effets indésirables au niveau gastro-intestinal sont moins bien tolérés dans cette population (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale, légère à modérée, la dose maximale recommandée est de 12 mg divisé en 2 à 3 prises (voir rubrique 4.4)

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, la dose maximale recommandée est de 12 mg divisé en 2 à 3 prises (voir rubrique 4.4)

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au lornoxicam ou à l'un des excipients
- Thrombocytopénie
- Hypersensibilité à d'autres AINS, y compris l'acide acétylsalicylique (patients ayant développé des phénomènes d'asthme, de rhinite, d'œdème de Quincke ou d'urticaire)
- Insuffisance cardiaque sévère
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre phénomène hémorragique
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive, lors d'un traitement par AINS
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie (deux épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés)
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère (créatinine sérique > 700 µmol/L)
- Troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Pour les affections suivantes, le lornoxicam ne doit être administré qu'après une évaluation prudente de la balance bénéfice / risque :

- insuffisance rénale : le lornoxicam doit être administré avec précaution chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère (créatinine sérique 150-300 µmol/L) à modérée (créatinine sérique 300 – 700 µmol/L) en raison de l'action des prostaglandines rénales dans le maintien du flux sanguin au niveau rénal. Le traitement au Lornoxicam doit être interrompu en cas de détérioration de la fonction rénale durant le traitement ;
- les fonctions rénales doivent être surveillées chez les patients qui subissent une opération lourde, atteints d'une insuffisance cardiaque, chez ceux recevant un traitement diurétique, ou un traitement en association avec des médicaments susceptibles de causer des dommages aux reins ;
- patients présentant des troubles de la coagulation du sang : une surveillance clinique attentive ainsi que des examens biologiques sont recommandés (par exemple, APTT) ;
- insuffisance hépatique (par exemple, cirrhose du foie) : une surveillance clinique et biologique doit être envisagée à intervalles réguliers chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, car une accumulation du lornoxicam (augmentation de l'AUC) risque de se produire lors d'un traitement par doses journalières de 12-16 mg. En dehors de cela, l'insuffisance hépatique ne semble pas affecter les paramètres pharmacocinétiques du lornoxicam par rapport à des sujets sains ;
- traitement à long terme (plus de 3 mois) : une surveillance biologique de l'hématologie (hémoglobine), de la fonction rénale (créatinine) et des enzymes hépatiques est recommandé ;
- patients âgés de plus de 65 ans : une surveillance de la fonction rénale et hépatique est recommandée. La prudence est de rigueur chez les patients âgés ayant subi une opération.

L'utilisation concomitante du Lornoxicam avec un AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2, et risques gastro-intestinal et cardiovasculaire ci-dessous).

Perforation, ulcération et hémorragie gastro-intestinales : des hémorragies, ulcérations ou perforation gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation, augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) et ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple, misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients ainsi que pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5). Une surveillance clinique régulière est recommandée.

Les patients ayant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les hémorragies gastro-intestinales), en particulier au début du traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant un traitement concomitant susceptible d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les agents antiplaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale survenant chez un patient recevant du Lornoxicam, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence chez les sujets ayant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn) en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

Les sujets âgés présentent un risque élevé d'effets indésirables liés aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.3).

La prudence est de rigueur chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés lors de traitements par AINS.

Une surveillance appropriée ainsi que des recommandations sont nécessaires chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère ou modérée, au vu des cas rapportés de rétention hydrosodée et d'œdème.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et pendant une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour exclure un tel risque avec le lornoxicam.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique et/ou des accidents vasculaires cérébraux ne devront être traités par le lornoxicam qu'après un examen attentif. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardio-vasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Un traitement associant AINS et héparine dans le contexte d'une rachianesthésie ou d'une péridurale augmente le risque d'hématome rachidien/épidural (voir rubrique 4.5).

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, à type de dermatite exfoliative, de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell, ont été rapportées très rarement lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant dans la majorité des cas dans le premier mois de traitement. L'administration du Lornoxicam devra être arrêtée dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Le lornoxicam réduit l'agrégation plaquettaire et augmente le temps de saignement; il convient donc d'être particulièrement prudent lors de l'administration à des patients présentant une tendance accrue au saignement.

Un traitement associant AINS et tacrolimus peut accroître le risque de néphrotoxicité en raison de la diminution de la synthèse de prostacycline dans le rein. Par conséquent, la fonction rénale doit être particulièrement surveillée chez les patients recevant cette association de traitement.

Comme avec la plupart des AINS, des élévations occasionnelles du taux des transaminases sériques, de la bilirubinémie ou d'autres indicateurs de la fonction hépatique, des augmentations de la créatininémie et de l'acide urique, et des troubles d'autres paramètres biologiques ont été observés. Si une de ces anomalies s'avère significative ou persistante, il faut interrompre l'administration du lornoxicam et prescrire les examens appropriés.

Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit en Lapp Lactase ou un syndrome de malabsorption de glucose-galactose ne doivent pas être traités par ce médicament.

Le lornoxicam, comme tout autre médicament inhibiteur de la synthèse de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée à des femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par lornoxicam doit être envisagé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Administration concomitante de lornoxicam et de

- Cimétidine : augmentation de la concentration plasmatique de lornoxicam (aucune interaction n'a été observée entre le lornoxicam et la ranitidine, ni entre le lornoxicam et les antiacides) ;
- Anticoagulants : les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants tels que la warfarine (voir rubrique 4.4). Une surveillance étroite de l'INR doit être entreprise ;
- Phenprocoumone : diminution de l'effet du traitement par phenprocoumone ;
- Héparine : augmentation du risque d'hématome rachidien ou épidural lorsque les AINS sont administrés en association avec l'héparine dans le contexte d'une rachianesthésie ou d'une péridurale ;
- Inhibiteurs IEC : possibilité de réduction de l'effet antihypertenseur de l'inhibiteur ;
- Diurétiques : diminution de l'effet diurétique et antihypertenseur des diurétiques et de thiazidiques ;
- Bêtabloquants adrénergiques : diminution de l'effet antihypertenseur ;
- Digoxine : diminution de la clairance rénale de la digoxine ;
- Corticostéroïdes : risque accru d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale (voir rubrique 4.4) ;
- Quinolones : augmentation du risque de convulsions ;
- Agents antiplaquettaires : risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4) ;
- Autres AINS : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale ;
- Méthotrexate : augmentation de la concentration sérique de méthotrexate, provoquant une augmentation de la toxicité. En cas de traitement associé, il convient de procéder à une surveillance minutieuse ;

- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4) ;
- Lithium : les AINS inhibant la clairance rénale du lithium, la concentration sérique de lithium risque donc de dépasser les limites de seuil toxique. Par conséquent, les taux de lithium doivent être surveillés, en particulier à l'initiation du traitement, durant la phase d'entretien et en fin de traitement ;
- Ciclosporine : augmentation de la concentration sérique de la ciclosporine. La néphrotoxicité de la ciclosporine risque d'être augmentée par les effets des prostaglandines rénales. La fonction rénale doit être surveillée durant un traitement associant les AINS ;
- Sulphonylurées : augmentation du risque d'hypoglycémie ;
- Inducteurs et inhibiteurs connus des iso enzymes CYP2C9 : le lornoxicam (comme les autres AINS dépendant du cytochrome P450 2C9 (iso enzyme CYP2C9)) a des interactions avec les inducteurs et les inhibiteurs connus des iso enzymes CYP2C9 (voir rubrique 5.2 Biotransformation) ;
- Tacrolimus : augmentation du risque de néphrotoxicité en raison d'une synthèse diminuée des prostacyclines au niveau rénal. La fonction rénale doit être surveillée durant un traitement associant les AINS.

L'alimentation peut réduire l'absorption du lornoxicam d'environ 20 % et augmenter le Tmax.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Le lornoxicam est contre-indiqué durant le troisième trimestre de grossesse. En l'absence de données sur les grossesses exposées, il ne doit pas être administré durant les premier et deuxième trimestres, de même que lors de l'accouchement.

Il n'y a aucune donnée appropriée concernant l'utilisation du lornoxicam chez les femmes enceintes. Des études effectuées sur des animaux ont démontré une toxicité reproductive (voir rubrique 5.3).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues d'études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse couche ou de malformation cardiaque. Ce risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la mortalité embryo-fœtale.

A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation des inhibiteurs de synthèse des prostaglandines est à éviter durant les premier et deuxième trimestres de grossesse.

Les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines administrés au cours du troisième trimestre de la grossesse peuvent exposer le fœtus à une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) et à une altération de la fonction rénale, pouvant progresser vers une insuffisance rénale et par conséquent une réduction de la quantité de liquide amniotique. À la fin de la grossesse, les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer la mère et le fœtus à une augmentation du temps de saignement et à une inhibition des contractions utérines, ce qui pourrait retarder ou prolonger le travail. Par conséquent, l'utilisation de lornoxicam est contre-indiquée au cours du troisième trimestre de grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Aucune donnée spécifique n'est disponible sur l'excrétion du lornoxicam dans le lait maternel humain. Le lornoxicam est excrété dans le lait maternel chez les rats dans des concentrations relativement élevées. Par conséquent, il faut éviter d'administrer le lornoxicam chez les femmes qui allaitent.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients présentant des signes de vertiges et/ou de somnolence en cas de traitement par lornoxicam doivent s'abstenir de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les AINS sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales parfois fatales peuvent survenir, en particulier chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4). Nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, douleurs abdominales, méléna, hématurie, stomatite ulcéreuse, aggravation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Environ 20 % des patients traités par lornoxicam peuvent présenter des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents du lornoxicam sont la nausée, la dyspepsie, l'indigestion, les douleurs abdominales, les vomissements et la diarrhée. Ces symptômes ont généralement été observés chez moins de 10 % des patients dans les études disponibles.

L'œdème, l'hypertension et l'insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec le traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (particulièrement à dose élevée et pendant une longue durée de traitement) peut être associée à une augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Ci-dessous sont listés les effets indésirables qui ont généralement été observés chez plus de 0,05 % des 6417 patients traités en essais cliniques de phase II, III et IV.

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Infections et infestations

Rare : pharyngite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : anémie, thrombocytopénie, leucopénie, augmentation du temps de saignement

Très rare : ecchymoses.

Affections du système immunitaire

Rare : hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : anorexie, changements de poids.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie, dépression.

Rare : confusion, nervosité, agitation.

Affections du système nerveux

Fréquent : maux de tête légers et transitoire, vertiges.

Rare : Somnolence, paresthésie, dysgueusie, tremblements, migraine.

Affections oculaires

Peu fréquent : conjonctivite.

Rare : troubles visuels.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : vertiges, acouphène.

Affections cardiaques

Peu fréquent : palpitations, tachycardie, œdème, insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires

Peu fréquent : rougeurs, œdème.

Rare : hypertension, bouffées de chaleur, hémorragie, hématome.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : rhinite.

Rare : dyspnée, toux, bronchospasme.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausée, douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, vomissements.

Peu fréquent : constipation, flatulences, éructation, sécheresse buccale, gastrite, ulcère gastrique, douleur de la voie digestive haute, ulcère duodénal, ulcération buccale.

Rare : méléna, hématomèse, stomatite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, stomatite aphteuse, glossite, ulcère peptique perforé.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : élévation des valeurs des indicateurs de la fonction hépatique, SGPT (ALT) ou SGOT (AST).

Rare : fonction hépatique anormale.

Très rare : dommages hépatocellulaires.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruptions, prurit, hyperhydrose, éruption érythémateuse, urticaire, alopecie.

Rare : dermatite, purpura.

Très rare : œdème, réactions bulleuses, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : arthralgie.

Rare : douleur osseuse, spasmes musculaires, myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : nycturie, troubles de la miction, augmentation des taux d'acide urique et de la créatininémie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : malaise, œdème facial.

Rare : asthénie.

4.9 Surdosage

Actuellement, aucune expérience en matière de surdosage ne permet d'en définir les conséquences ni de suggérer une gestion spécifique. Cependant, on peut s'attendre à ce que les symptômes suivants apparaissent après un surdosage de lornoxicam : nausées, vomissements, symptômes cérébraux (vertiges, troubles de la vue). Les symptômes graves sont l'ataxie, pouvant engendrer un coma et des crampes, les dommages hépatiques et rénaux ainsi que des troubles éventuels de la coagulation.

En cas de surdosage réel ou suspecté, il faut arrêter le traitement. En raison de sa courte demi-vie, le lornoxicam est rapidement excrété. Le lornoxicam n'est pas dialysable. Aucun antidote spécifique n'est connu à l'heure actuelle. Les mesures d'urgence habituelles, y compris le lavage gastrique, doivent être envisagées. Basé sur la pratique clinique, seule l'administration de charbon actif

immédiatement après la prise de lornoxicam pourrait réduire l'absorption de la préparation. Les troubles gastro-intestinaux peuvent par exemple être traités par la ranitidine ou un analogue des prostaglandines.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires non stéroïdiens, oxicams, code ATC : M01 AC05

Le lornoxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien de la famille des oxicams, doté de propriétés analgésiques. Le mode d'action de lornoxicam est principalement lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (inhibition de la cyclo-oxygénase) entraînant une désensibilisation des nocicepteurs périphériques et par conséquent une inhibition de l'inflammation. Un effet central sur la nociception qui semble être indépendant des effets anti-inflammatoires a également été suggéré.

Le lornoxicam n'a aucun effet sur les signes vitaux (par exemple, la température du corps, le rythme respiratoire, le rythme cardiaque, la tension artérielle, l'ECG, la spirométrie).

Les propriétés analgésiques du lornoxicam ont été clairement démontrées dans plusieurs essais cliniques durant le développement du médicament.

Comme pour les autres AINS, en raison de l'irritation gastro-intestinale locale et d'un effet ulcérogénique systémique lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG), les effets indésirables les plus couramment observés après le traitement par lornoxicam sont d'ordre gastro-intestinal.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le lornoxicam est absorbé rapidement et presque complètement au niveau du tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues après environ 1 à 2 heures. La biodisponibilité absolue des comprimés pelliculés de lornoxicam est de 90 à 100 %. Aucun effet de premier passage n'a été observé. La demi-vie d'élimination moyenne est de 3 à 4 heures.

L'administration simultanée de comprimés pelliculés de lornoxicam au cours d'un repas réduit le $C_{\max}$ de 30% et augmente le $T_{\max}$, de 1,5 à 2,3 heures. L'absorption de lornoxicam (calculé sur l'AUC) peut être réduite jusqu'à 30%.

Distribution

Le lornoxicam est présent dans le plasma sous forme inchangée et de métabolite hydroxylé. La liaison du lornoxicam aux protéines plasmatiques est de 99 % et ne dépend pas de la concentration.

Biotransformation

Le lornoxicam est largement métabolisé au niveau hépatique, par hydroxylation principalement en 5-hydroxy-lornoxicam inactif. Le CYP2C9 est impliqué dans cette biotransformation du lornoxicam. En raison du polymorphisme génétique, des métaboliseurs lents et rapides existent pour cet enzyme, ce qui pourrait engendrer une augmentation sensible des taux de lornoxicam plasmatiques chez les métaboliseurs lents. Le métabolite hydroxylé ne présente aucune activité pharmacologique. Le lornoxicam est complètement métabolisé, l'élimination est faite pour environ 2/3 au niveau hépatique et pour 1/3 par voie urinaire en tant que substance inactive.

Lors des essais chez l'animal, il n'y a pas eu d'induction des enzymes hépatiques par le lornoxicam. D'après les données des essais cliniques, il n'a pas été observé d'accumulation du lornoxicam lors d'administrations répétées de la dose recommandée. Cette observation a été confirmée par les données provenant d'études sur un an.

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne du princeps est de 3 à 4 heures. Après administration orale, environ 50 % sont excrétés dans les selles et 42 % par voie urinaire, principalement sous la forme de 5-hydroxy-lornoxicam. La demi-vie d'élimination de 5-hydroxy-lornoxicam est d'environ 9 heures après une simple ou double dose journalière parentérale.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, la clairance est réduite de 30-40 %. En dehors de la réduction de la clairance, il n'y a aucune autre modification significative du profil cinétique du lornoxicam chez les patients âgés.

Aucune modification significative du profil cinétique du lornoxicam n'a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique, à l'exception d'une accumulation du produit chez les patients atteints d'une grave maladie du foie après 7 jours de traitement à des doses quotidiennes de 12 et 16 mg.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques n'ont pas révélé de danger particulier pour l'être humain sur base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel cancérigène.

Le lornoxicam a provoqué une néphrotoxicité et une ulcération gastro-intestinale lors d'études de toxicité à dose simple ou à doses multiples sur plusieurs espèces.

Chez les animaux, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de synthèse des prostaglandines entraînait une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et une létalité embryo-fœtale. En outre, une augmentation des cas de malformations diverses, y compris les malformations cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux auxquels on avait administré un inhibiteur de synthèse des prostaglandines durant la période organogénétique.

Chez les rats, le lornoxicam a diminué la fertilité (effets sur l'ovulation et l'implantation) et a affecté la gestation et l'accouchement. Chez les lapins et les rats, le lornoxicam a provoqué une fermeture prématurée du canal artériel en raison de l'inhibition de la cyclo-oxygénase.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydrate
Cellulose, microcristalline
Povidone K30
Sodium croscarmellose
Stéarate de magnésium

Film :

Macogol
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Hypromellose

6.2 Incompatibilités

Pas d'application

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Les plaquettes thermoformées :

PVC opaque/Aluminium. Chaque plaquette thermoformée contient 10 comprimés pelliculés.

Présentations : 10, 20, 30, 50 et 100 comprimés pelliculés.

Flacons

En verre ambré, type III (hydrolytique) muni d'un bouchon de type screw cap en aluminium.

Présentations: 250 et 500 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'élimination et autre manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE DERNIÈRE MISE À JOUR DU RCP

[À compléter au niveau national]

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xefo Rapid et noms associés (voir Annexe I) 8 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 8 mg de lornoxicam.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé biconvexe rond, blanc à jaunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de courte durée des douleurs aiguës, d'intensité légère à modérée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour tous les patients, le choix de la posologie doit être basé sur la réponse individuelle au traitement.

Douleur

8-16 mg de Lornoxicam en doses de 8 mg. Une dose initiale de 16 mg, suivie de 8 mg 12 heures plus tard, peut être administrée le premier jour du traitement. Après le premier jour de traitement, la dose journalière maximale recommandée est de 16 mg.

Les comprimés pelliculés de Xefo Rapid sont destinés à une administration orale et doivent être pris avec une quantité suffisante de liquide.

Populations particulières

Enfants et adolescents

L'usage de lornoxicam n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans en raison d'une absence d'informations sur son innocuité et son efficacité dans cette population.

Personnes âgées

Aucune modification de posologie n'est nécessaire pour les patients âgés de plus de 65 ans, sauf en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Le lornoxicam doit toutefois être administré avec précaution étant donné que les effets indésirables au niveau gastro-intestinal sont moins bien tolérés dans cette population (voir rubrique 4.4).

Dysfonctionnement rénal

Une réduction de la fréquence du dosage de Xefo Rapid à une dose par jour est recommandée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale.

Dysfonctionnement hépatique

Une réduction de la fréquence du dosage de Xefo Rapid à une dose par jour est recommandée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au lornoxicam ou à l'un des excipients
- Thrombocytopénie
- Hypersensibilité à d'autres AINS, y compris l'acide acétylsalicylique (patients ayant développé des phénomènes d'asthme, de rhinite, d'œdème de Quincke ou d'urticaire)
- Insuffisance cardiaque sévère
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre phénomène hémorragique
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive, lors d'un traitement par AINS
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie (deux épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés)
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère (créatinine sérique > 700 µmol/L)
- Troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Pour les affections suivantes, le lornoxicam ne doit être administré qu'après une évaluation prudente de la balance bénéfique / risque :

- insuffisance rénale : le lornoxicam doit être administré avec précaution chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère (créatinine sérique 150-300 µmol/L) à modérée (créatinine sérique 300 – 700 µmol/L) en raison de l'action des prostaglandines rénales dans le maintien du flux sanguin au niveau rénal. Le traitement au Lornoxicam doit être interrompu en cas de détérioration de la fonction rénale durant le traitement ;
- les fonctions rénales doivent être surveillées chez les patients qui subissent une opération lourde, atteints d'une insuffisance cardiaque, chez ceux recevant un traitement diurétique, ou un traitement en association avec des médicaments susceptibles de causer des dommages aux reins ;
- patients présentant des troubles de la coagulation du sang : une surveillance clinique attentive ainsi que des examens biologiques sont recommandés (par exemple, APTT) ;
- insuffisance hépatique (par exemple, cirrhose du foie) : une surveillance clinique et biologique doit être envisagée à intervalles réguliers chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, car une accumulation du lornoxicam (augmentation de l'AUC) risque de se produire lors d'un traitement par doses journalières de 12-16 mg. En dehors de cela, l'insuffisance hépatique ne semble pas affecter les paramètres pharmacocinétiques du lornoxicam par rapport à des sujets sains ;
- traitement à long terme (plus de 3 mois) : une surveillance biologique de l'hématologie (hémoglobine), de la fonction rénale (créatinine) et des enzymes hépatiques est recommandé ;
- patients âgés de plus de 65 ans : une surveillance de la fonction rénale et hépatique est recommandée. La prudence est de rigueur chez les patients âgés ayant subi une opération.

L'utilisation concomitante du Lornoxicam avec un AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2, et risques gastro-intestinal et cardiovasculaire ci-dessous).

Perforation, ulcération et hémorragie gastro-intestinales : des hémorragies, ulcérations ou perforation gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation, augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) et ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple, misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients ainsi que pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5). Une surveillance clinique régulière est recommandée.

Les patients ayant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les hémorragies gastro-intestinales), en particulier au début du traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant un traitement concomitant susceptible d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les agents antiplaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale survenant chez un patient recevant du Lornoxicam, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence chez les sujets ayant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn) en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

Les sujets âgés présentent un risque élevé d'effets indésirables liés aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.3).

La prudence est de rigueur chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés lors de traitements par AINS.

Une surveillance appropriée ainsi que des recommandations sont nécessaires chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère ou modérée, au vu des cas rapportés de rétention hydrosodée et d'œdème.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et pendant une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour exclure un tel risque avec le lornoxicam.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique et/ou des accidents vasculaires cérébraux ne devront être traités par le lornoxicam qu'après un examen attentif. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardio-vasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Un traitement associant AINS et héparine dans le contexte d'une rachianesthésie ou d'une péridurale augmente le risque d'hématome rachidien/épidural (voir rubrique 4.5).

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, à type de dermatite exfoliative, de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell, ont été rapportées très rarement lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant dans la majorité des cas dans le premier mois de traitement. L'administration du Lornoxicam devra être arrêtée dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Le lornoxicam réduit l'agrégation plaquettaire et augmente le temps de saignement; il convient donc d'être particulièrement prudent lors de l'administration à des patients présentant une tendance accrue au saignement.

Un traitement associant AINS et tacrolimus peut accroître le risque de néphrotoxicité en raison de la diminution de la synthèse de prostacycline dans le rein. Par conséquent, la fonction rénale doit être particulièrement surveillée chez les patients recevant cette association de traitement.

Comme avec la plupart des AINS, des élévations occasionnelles du taux des transaminases sériques, de la bilirubinémie ou d'autres indicateurs de la fonction hépatique, des augmentations de la créatininémie et de l'acide urique, et des troubles d'autres paramètres biologiques ont été observés. Si une de ces anomalies s'avère significative ou persistante, il faut interrompre l'administration du lornoxicam et prescrire les examens appropriés.

Le lornoxicam, comme tout autre médicament inhibiteur de la synthèse de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée à des femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par lornoxicam doit être envisagé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Administration concomitante de lornoxicam et de

- Cimétidine : augmentation de la concentration plasmatique de lornoxicam (aucune interaction n'a été observée entre le lornoxicam et la ranitidine, ni entre le lornoxicam et les antiacides) ;
- Anticoagulants : les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants tels que la warfarine (voir rubrique 4.4). Une surveillance étroite de l'INR doit être entreprise ;
- Phenprocoumone : diminution de l'effet du traitement par phenprocoumone ;
- Héparine : augmentation du risque d'hématome rachidien ou épidural lorsque les AINS sont administrés en association avec l'héparine dans le contexte d'une rachianesthésie ou d'une péridurale ;
- Inhibiteurs IEC : possibilité de réduction de l'effet antihypertenseur de l'inhibiteur ;
- Diurétiques : diminution de l'effet diurétique et antihypertenseur des diurétiques et de thiazidiques ;
- Bêta-bloquants adrénergiques : diminution de l'effet antihypertenseur ;
- Digoxine : diminution de la clairance rénale de la digoxine ;
- Corticostéroïdes : risque accru d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale (voir rubrique 4.4) ;
- Quinolones : augmentation du risque de convulsions ;
- Agents antiplaquettaires : risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4) ;
- Autres AINS : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale ;
- Méthotrexate : augmentation de la concentration sérique de méthotrexate, provoquant une augmentation de la toxicité. En cas de traitement associé, il convient de procéder à une surveillance minutieuse ;
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4) ;
- Lithium : les AINS inhibant la clairance rénale du lithium, la concentration sérique de lithium risque donc de dépasser les limites de seuil toxique. Par conséquent, les taux de lithium doivent être surveillés, en particulier à l'initiation du traitement, durant la phase d'entretien et en fin de traitement ;
- Ciclosporine : augmentation de la concentration sérique de la ciclosporine. La néphrotoxicité de la ciclosporine risque d'être augmentée par les effets des prostaglandines rénales. La fonction rénale doit être surveillée durant un traitement associant les AINS ;
- Sulphonylurées : augmentation du risque d'hypoglycémie ;
- Inducteurs et inhibiteurs connus des iso-enzymes CYP2C9 : le lornoxicam (comme les autres AINS dépendant du cytochrome P450 2C9 (iso-enzyme CYP2C9)) a des interactions avec les

- inducteurs et les inhibiteurs connus des iso enzymes CYP2C9 (voir rubrique 5.2 Biotransformation) ;
- Tacrolimus : augmentation du risque de néphrotoxicité en raison d'une synthèse diminuée des prostacyclines au niveau rénal. La fonction rénale doit être surveillée durant un traitement associant les AINS.

L'alimentation peut réduire l'absorption du lornoxicam d'environ 20 % et augmenter le Tmax.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Le lornoxicam est contre-indiqué durant le troisième trimestre de grossesse. En l'absence de données sur les grossesses exposées, il ne doit pas être administré durant les premier et deuxième trimestres, de même que lors de l'accouchement.

Il n'y a aucune donnée appropriée concernant l'utilisation du lornoxicam chez les femmes enceintes. Des études effectuées sur des animaux ont démontré une toxicité reproductive (voir rubrique 5.3).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues d'études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse couche ou de malformation cardiaque. Ce risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la mortalité embryo-fœtale.

A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation des inhibiteurs de synthèse des prostaglandines est à éviter durant les premier et deuxième trimestres de grossesse.

Les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines administrés au cours du troisième trimestre de la grossesse peuvent exposer le fœtus à une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) et à une altération de la fonction rénale, pouvant progresser vers une insuffisance rénale et par conséquent une réduction de la quantité de liquide amniotique. À la fin de la grossesse, les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer la mère et le fœtus à une augmentation du temps de saignement et à une inhibition des contractions utérines, ce qui pourrait retarder ou prolonger le travail. Par conséquent, l'utilisation de lornoxicam est contre-indiquée au cours du troisième trimestre de grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Aucune donnée spécifique n'est disponible sur l'excrétion du lornoxicam dans le lait maternel humain. Le lornoxicam est excrété dans le lait maternel chez les rats dans des concentrations relativement élevées. Par conséquent, il faut éviter d'administrer le lornoxicam chez les femmes qui allaitent.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients présentant des signes de vertiges et/ou de somnolence en cas de traitement par lornoxicam doivent s'abstenir de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les AINS sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales parfois fatales peuvent survenir, en particulier chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4). Nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, douleurs abdominales, méléna, hématomèse, stomatite ulcéreuse, aggravation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Environ 20 % des patients traités par lornoxicam peuvent présenter des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents du lornoxicam sont la nausée, la dyspepsie, l'indigestion, les douleurs abdominales, les vomissements et la diarrhée. Ces symptômes ont généralement été observés chez moins de 10 % des patients dans les études disponibles.

L'œdème, l'hypertension et l'insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec le traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (particulièrement à dose élevée et pendant une longue durée de traitement) peut être associée à une augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Ci-dessous sont listés les effets indésirables qui ont généralement été observés chez plus de 0,05 % des 6417 patients traités en essais cliniques de phase II, III et IV.

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Infections et infestations

Rare : pharyngite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : anémie, thrombocytopénie, leucopénie, augmentation du temps de saignement

Très rare : ecchymoses.

Affections du système immunitaire

Rare : hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : anorexie, changements de poids.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie, dépression.

Rare : confusion, nervosité, agitation.

Affections du système nerveux

Fréquent : maux de tête légers et transitoire, vertiges.

Rare : Somnolence, paresthésie, dysgeusie, tremblements, migraine.

Affections oculaires

Peu fréquent : conjonctivite.

Rare : troubles visuels.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : vertiges, acouphène.

Affections cardiaques

Peu fréquent : palpitations, tachycardie, œdème, insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires

Peu fréquent : rougeurs, œdème.

Rare : hypertension, bouffées de chaleur, hémorragie, hématome.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : rhinite.

Rare : dyspnée, toux, bronchospasme.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausée, douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, vomissements.

Peu fréquent : constipation, flatulences, éructation, sécheresse buccale, gastrite, ulcère gastrique, douleur de la voie digestive haute, ulcère duodénal, ulcération buccale.

Rare : méléna, hématomèse, stomatite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, stomatite aphteuse, glossite, ulcère peptique perforé.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : élévation des valeurs des indicateurs de la fonction hépatique, SGPT (ALT) ou SGOT (AST).

Rare : fonction hépatique anormale.

Très rare : dommages hépatocellulaires.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruptions, prurit, hyperhydrose, éruption érythémateuse, urticaire, alopecie.

Rare : dermatite, purpura.

Très rare : œdème, réactions bulleuses, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : arthralgie.

Rare : douleur osseuse, spasmes musculaires, myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : nycturie, troubles de la miction, augmentation des taux d'acide urique et de la créatininémie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : malaise, œdème facial.

Rare : asthénie.

4.9 Surdosage

Actuellement, aucune expérience en matière de surdosage ne permet d'en définir les conséquences ni de suggérer une gestion spécifique. Cependant, on peut s'attendre à ce que les symptômes suivants apparaissent après un surdosage de lornoxicam : nausées, vomissements, symptômes cérébraux (vertiges, troubles de la vue). Les symptômes graves sont l'ataxie, pouvant engendrer un coma et des crampes, les dommages hépatiques et rénaux ainsi que des troubles éventuels de la coagulation.

En cas de surdosage réel ou suspecté, il faut arrêter le traitement. En raison de sa courte demi-vie, le lornoxicam est rapidement excrété. Le lornoxicam n'est pas dialysable. Aucun antidote spécifique n'est connu à l'heure actuelle. Les mesures d'urgence habituelles, y compris le lavage gastrique, doivent être envisagées. Basé sur la pratique clinique, seule l'administration de charbon actif immédiatement après la prise de lornoxicam pourrait réduire l'absorption de la préparation. Les troubles gastro-intestinaux peuvent par exemple être traités par la ranitidine ou un analogue des prostaglandines.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires non stéroïdiens, oxicams, code ATC : M01 AC05

Le lornoxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien de la famille des oxicams, doté de propriétés analgésiques. Le mode d'action de lornoxicam est principalement lié à l'inhibition de la synthèse des

prostaglandines (inhibition de la cyclo-oxygénase) entraînant une désensibilisation des nocicepteurs périphériques et par conséquent une inhibition de l'inflammation. Un effet central sur la nociception qui semble être indépendant des effets anti-inflammatoires a également été suggéré.

Le lornoxicam n'a aucun effet sur les signes vitaux (par exemple, la température du corps, le rythme respiratoire, le rythme cardiaque, la tension artérielle, l'ECG, la spirométrie).

Les propriétés analgésiques du lornoxicam ont été clairement démontrées dans plusieurs essais cliniques durant le développement du médicament.

Comme pour les autres AINS, en raison de l'irritation gastro-intestinale locale et d'un effet ulcérogénique systémique lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG), les effets indésirables les plus couramment observés après le traitement par lornoxicam sont d'ordre gastro-intestinal.

Dans une étude clinique sur des patients souffrant de douleurs après l'ablation chirurgicale d'une troisième molaire incluse, les comprimés pelliculés de Lornoxicam Rapid ont démontré une action plus rapide par rapport aux comprimés pelliculés de Lornoxicam.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le lornoxicam est absorbé rapidement et presque complètement au niveau du tractus gastro-intestinal. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues après environ 30 minutes. Le C_{max} pour les comprimés pelliculés de Xefo Rapid est supérieur au C_{max} pour les comprimés pelliculés de Xefo et équivalent au C_{max} pour la formulation parentérale de Xefo. La biodisponibilité absolue des comprimés pelliculés de Xefo Rapid est de 90-100 %, ce qui équivaut aux comprimés pelliculés de Xefo. Aucun effet de premier passage n'a été observé. La demi-vie d'élimination moyenne est de 3 à 4 heures.

Il n'y a pas d'informations disponibles sur l'administration simultanée de comprimés pelliculés de Lornoxicam Rapid avec un repas, mais sur la base des données relatives aux comprimés pelliculés de Lornoxicam, on peut s'attendre à une réduction de C_{max} , une augmentation de T_{max} , et une diminution de l'absorption (AUC) de lornoxicam.

Distribution

Le lornoxicam est présent dans le plasma sous forme inchangée et de métabolite hydroxylé. La liaison du lornoxicam aux protéines plasmatiques est de 99 % et ne dépend pas de la concentration.

Biotransformation

Le lornoxicam est largement métabolisé au niveau hépatique, par hydroxylation principalement en 5-hydroxy-lornoxicam inactif. Le CYP2C9 est impliqué dans cette biotransformation du lornoxicam. En raison du polymorphisme génétique, des métaboliseurs lents et rapides existent pour cet enzyme, ce qui pourrait engendrer une augmentation sensible des taux de lornoxicam plasmatiques chez les métaboliseurs lents. Le métabolite hydroxylé ne présente aucune activité pharmacologique. Le lornoxicam est complètement métabolisé, l'élimination est faite pour environ 2/3 au niveau hépatique et pour 1/3 par voie urinaire en tant que substance inactive.

Lors des essais chez l'animal, il n'y a pas eu d'induction des enzymes hépatiques par le lornoxicam. D'après les données des essais cliniques, il n'a pas été observé d'accumulation du lornoxicam lors d'administrations répétées de la dose recommandée. Cette observation a été confirmée par les données provenant d'études sur un an.

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne du princeps est de 3 à 4 heures. Après administration orale, environ 50 % sont excrétés dans les selles et 42 % par voie urinaire, principalement sous la forme de

5-hydroxy-lornoxicam. La demi-vie d'élimination de 5-hydroxy-lornoxicam est d'environ 9 heures après une simple ou double dose journalière parentérale.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, la clairance est réduite de 30-40 %. En dehors de la réduction de la clairance, il n'y a aucune autre modification significative du profil cinétique du lornoxicam chez les patients âgés.

Aucune modification significative du profil cinétique du lornoxicam n'a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique, à l'exception d'une accumulation du produit chez les patients atteints d'une grave maladie du foie après 7 jours de traitement à des doses quotidiennes de 12 et 16 mg.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques n'ont pas révélé de danger particulier pour l'être humain sur base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel cancérigène.

Le lornoxicam a provoqué une néphrotoxicité et une ulcération gastro-intestinale lors d'études de toxicité à dose simple ou à doses multiples sur plusieurs espèces.

Chez les animaux, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de synthèse des prostaglandines entraînait une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et une létalité embryo-fœtale. En outre, une augmentation des cas de malformations diverses, y compris les malformations cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux auxquels on avait administré un inhibiteur de synthèse des prostaglandines durant la période organogénétique.

Chez les rats, le lornoxicam a diminué la fertilité (effets sur l'ovulation et l'implantation) et a affecté la gestation et l'accouchement. Chez les lapins et les rats, le lornoxicam a provoqué une fermeture prématurée du canal artériel en raison de l'inhibition de la cyclo-oxygénase.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Cellulose, microcristalline
Carbonate d'hydrogène de sodium
Phosphate d'hydrogène de calcium, anhydre
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
Hydroxypropylcellulose
Stéarate de calcium

Film :

Dioxyde de titane (E171)
Talc
Propylène glycol
Hypromellose

6.2 Incompatibilités

Pas d'application

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Blister en aluminium/aluminium.

Présentations : 6, 10, 20, 30, 50, 100, 250 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'élimination et autre manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE DERNIÈRE MISE À JOUR DU RCP

[À compléter au niveau national]

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xefo et noms associés (voir Annexe I) 8 mg poudre et solvant pour solution injectable
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon pour injection contient 8 mg de lornoxicam. Contient 4 mg de lornoxicam par ml après reconstitution recommandée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre : Substance jaune solide

Solvant : Solution claire

L'osmolarité de la solution reconstituée est aux environs de 328 mosmol/kg et le pH est aux alentours 8,7

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de courte durée des douleurs aiguës, d'intensité légère à modérée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour tous les patients, le choix de la posologie doit être basé sur la réponse individuelle au traitement.

Douleur

Dose recommandée : 8 mg par voie intraveineuse ou intramusculaire. La dose quotidienne ne peut pas dépasser 16 mg. Chez certains patients, 8 mg supplémentaire administré dans les 24 premières heures peuvent être nécessaires.

La mode d'administration est une injection intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM). Quand il est donné en injection I.V., 1 temps d'injection doit être au moins de 15 secondes, et pour une injection I.M. d'au moins 5 secondes.

Après préparation de la solution, l'aiguille doit être changée. Pour l'injection par voie IM, une aiguille assez longue, est nécessaire pour une injection intramusculaire profonde.

Pour plus d'instructions de la manipulation du produit avant utilisation, voir rubrique 6.1.

Le médicament est uniquement pour un seul usage.

Populations particulières

Enfants et adolescents

L'usage de lornoxicam n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans en raison d'une absence d'informations sur son innocuité et son efficacité dans cette population.

Personnes âgées

Aucune modification de posologie n'est nécessaire pour les patients âgés de plus de 65 ans, sauf en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Le lornoxicam doit toutefois être administré avec précaution étant donné que les effets indésirables au niveau gastro-intestinal sont moins bien tolérés dans cette population (voir rubrique 4.4).

Dysfonctionnement rénal

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale, légère à modérée, une réduction de la dose est recommandée. (voir rubrique 4.4)

Dysfonctionnement hépatique

Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée, une réduction de la dose est recommandée. (voir rubrique 4.4)

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au lornoxicam ou à l'un des excipients
- Thrombocytopénie
- Hypersensibilité à d'autres AINS, y compris l'acide acétylsalicylique (patients ayant développé des phénomènes d'asthme, de rhinite, d'œdème de Quincke ou d'urticaire)
- Insuffisance cardiaque sévère
- Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrovasculaire ou autre phénomène hémorragique
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive, lors d'un traitement par AINS
- Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie (deux épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés)
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère (créatinine sérique > 700 µmol/L)
- Troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Pour les affections suivantes, le lornoxicam ne doit être administré qu'après une évaluation prudente de la balance bénéfice / risque :

- insuffisance rénale : le lornoxicam doit être administré avec précaution chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère (créatinine sérique 150-300 µmol/L) à modérée (créatinine sérique 300 – 700 µmol/L) en raison de l'action des prostaglandines rénales dans le maintien du flux sanguin au niveau rénal. Le traitement au Lornoxicam doit être interrompu en cas de détérioration de la fonction rénale durant le traitement ;
- les fonctions rénales doivent être surveillées chez les patients qui subissent une opération lourde, atteints d'une insuffisance cardiaque, chez ceux recevant un traitement diurétique, ou un traitement en association avec des médicaments susceptibles de causer des dommages aux reins ;
- patients présentant des troubles de la coagulation du sang : une surveillance clinique attentive ainsi que des examens biologiques sont recommandés (par exemple, APTT) ;
- insuffisance hépatique (par exemple, cirrhose du foie) : une surveillance clinique et biologique doit être envisagée à intervalles réguliers chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, car une accumulation du lornoxicam (augmentation de l'AUC) risque de se produire lors d'un traitement par doses journalières de 12-16 mg. En dehors de cela, l'insuffisance hépatique ne semble pas affecter les paramètres pharmacocinétiques du lornoxicam par rapport à des sujets sains ;
- traitement à long terme (plus de 3 mois) : une surveillance biologique de l'hématologie (hémoglobine), de la fonction rénale (créatinine) et des enzymes hépatiques est recommandé ;
- patients âgés de plus de 65 ans : une surveillance de la fonction rénale et hépatique est

recommandée. La prudence est de rigueur chez les patients âgés ayant subi une opération.

L'utilisation concomitante du Lornoxicam avec un AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 doit être évitée.

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique 4.2, et risques gastro-intestinal et cardiovasculaire ci-dessous).

Perforation, ulcération et hémorragie gastro-intestinales : des hémorragies, ulcérations ou perforation gastro-intestinales parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves.

Le risque d'hémorragie gastro-intestinale, d'ulcération ou de perforation, augmente avec la dose utilisée chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique 4.3) et ainsi que chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple, misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients ainsi que pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique 4.5). Une surveillance clinique régulière est recommandée.

Les patients ayant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les hémorragies gastro-intestinales), en particulier au début du traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients recevant un traitement concomitant susceptible d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, comme les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les agents antiplaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique (voir rubrique 4.5).

En cas d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale survenant chez un patient recevant du Lornoxicam, le traitement doit être arrêté.

Les AINS doivent être administrés avec prudence chez les sujets ayant des antécédents de maladies gastro-intestinales (recto-colite hémorragique, maladie de Crohn) en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique 4.8).

Les sujets âgés présentent un risque élevé d'effets indésirables liés aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique 4.3).

La prudence est de rigueur chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ayant été rapportés lors de traitements par AINS.

Une surveillance appropriée ainsi que des recommandations sont nécessaires chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère ou modérée, au vu des cas rapportés de rétention hydrosodée et d'œdème.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et pendant une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour exclure un tel risque avec le lornoxicam.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique et/ou des accidents vasculaires cérébraux ne devront être traités par le lornoxicam qu'après un examen attentif. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardio-vasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique).

Un traitement associant AINS et héparine dans le contexte d'une rachianesthésie ou d'une péridurale augmente le risque d'hématome rachidien/épidural (voir rubrique 4.5).

Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, à type de dermatite exfoliative, de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell, ont été rapportées très rarement lors de traitements par AINS (voir rubrique 4.8). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant dans la majorité des cas dans le premier mois de traitement. L'administration du Lornoxicam devra être arrêtée dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Le lornoxicam réduit l'agrégation plaquettaire et augmente le temps de saignement; il convient donc d'être particulièrement prudent lors de l'administration à des patients présentant une tendance accrue au saignement.

Un traitement associant AINS et tacrolimus peut accroître le risque de néphrotoxicité en raison de la diminution de la synthèse de prostacycline dans le rein. Par conséquent, la fonction rénale doit être particulièrement surveillée chez les patients recevant cette association de traitement.

Comme avec la plupart des AINS, des élévations occasionnelles du taux des transaminases sériques, de la bilirubinémie ou d'autres indicateurs de la fonction hépatique, des augmentations de la créatininémie et de l'acide urique, et des troubles d'autres paramètres biologiques ont été observés. Si une de ces anomalies s'avère significative ou persistante, il faut interrompre l'administration du lornoxicam et prescrire les examens appropriés.

Le lornoxicam, comme tout autre médicament inhibiteur de la synthèse de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines, peut altérer la fertilité. Son utilisation n'est pas recommandée à des femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par lornoxicam doit être envisagé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Administration concomitante de lornoxicam et de

- Cimétidine : augmentation de la concentration plasmatique de lornoxicam (aucune interaction n'a été observée entre le lornoxicam et la ranitidine, ni entre le lornoxicam et les antiacides) ;
- Anticoagulants : les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants tels que la warfarine (voir rubrique 4.4). Une surveillance étroite de l'INR doit être entreprise ;
- Phenprocoumone : diminution de l'effet du traitement par phenprocoumone ;
- Héparine : augmentation du risque d'hématome rachidien ou épidural lorsque les AINS sont administrés en association avec l'héparine dans le contexte d'une rachianesthésie ou d'une péridurale ;
- Inhibiteurs IEC : possibilité de réduction de l'effet antihypertenseur de l'inhibiteur ;
- Diurétiques : diminution de l'effet diurétique et antihypertenseur des diurétiques et de thiazidiques ;
- Bêta-bloquants adrénergiques : diminution de l'effet antihypertenseur ;
- Digoxine : diminution de la clairance rénale de la digoxine ;
- Corticostéroïdes : risque accru d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale (voir rubrique 4.4) ;
- Quinolones : augmentation du risque de convulsions ;
- Agents antiplaquettaires : risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4) ;

- Autres AINS : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale ;
- Méthotrexate : augmentation de la concentration sérique de méthotrexate, provoquant une augmentation de la toxicité. En cas de traitement associé, il convient de procéder à une surveillance minutieuse ;
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : augmentation du risque d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique 4.4) ;
- Lithium : les AINS inhibant la clairance rénale du lithium, la concentration sérique de lithium risque donc de dépasser les limites de seuil toxique. Par conséquent, les taux de lithium doivent être surveillés, en particulier à l'initiation du traitement, durant la phase d'entretien et en fin de traitement ;
- Ciclosporine : augmentation de la concentration sérique de la ciclosporine. La néphrotoxicité de la ciclosporine risque d'être augmentée par les effets des prostaglandines rénales. La fonction rénale doit être surveillée durant un traitement associant les AINS ;
- Sulphonylurées : augmentation du risque d'hypoglycémie ;
- Inducteurs et inhibiteurs connus des iso enzymes CYP2C9 : le lornoxicam (comme les autres AINS dépendant du cytochrome P450 2C9 (iso enzyme CYP2C9)) a des interactions avec les inducteurs et les inhibiteurs connus des iso enzymes CYP2C9 (voir rubrique 5.2 Biotransformation) ;
- Tacrolimus : augmentation du risque de néphrotoxicité en raison d'une synthèse diminuée des prostacyclines au niveau rénal. La fonction rénale doit être surveillée durant un traitement associant les AINS.

L'alimentation peut réduire l'absorption du lornoxicam d'environ 20 % et augmenter le Tmax.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Le lornoxicam est contre-indiqué durant le troisième trimestre de grossesse. En l'absence de données sur les grossesses exposées, il ne doit pas être administré durant les premier et deuxième trimestres, de même que lors de l'accouchement.

Il n'y a aucune donnée appropriée concernant l'utilisation du lornoxicam chez les femmes enceintes. Des études effectuées sur des animaux ont démontré une toxicité reproductive (voir rubrique 5.3).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut avoir un effet délétère sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire ou fœtal. Les données issues d'études épidémiologiques, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au premier stade de la grossesse, suggèrent une augmentation du risque de fausse couche ou de malformation cardiaque. Ce risque est supposé augmenter en fonction de la dose et de la durée du traitement.

Chez l'animal, l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et de la mortalité embryon-fœtale.

A moins d'une nécessité clairement établie, l'utilisation des inhibiteurs de synthèse des prostaglandines est à éviter durant les premier et deuxième trimestres de grossesse.

Les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines administrés au cours du troisième trimestre de la grossesse peuvent exposer le fœtus à une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) et à une altération de la fonction rénale, pouvant progresser vers une insuffisance rénale et par conséquent une réduction de la quantité de liquide amniotique. À la fin de la grossesse, les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer la mère et le fœtus à une augmentation du temps de saignement et à une inhibition des contractions utérines, ce qui pourrait retarder ou prolonger le travail. Par conséquent, l'utilisation de lornoxicam est contre-indiquée au cours du troisième trimestre de grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Aucune donnée spécifique n'est disponible sur l'excrétion du lornoxicam dans le lait maternel humain. Le lornoxicam est excrété dans le lait maternel chez les rats dans des concentrations relativement élevées. Par conséquent, il faut éviter d'administrer le lornoxicam chez les femmes qui allaitent.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients présentant des signes de vertiges et/ou de somnolence en cas de traitement par lornoxicam doivent s'abstenir de conduire des véhicules et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les AINS sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales parfois fatales peuvent survenir, en particulier chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4). Nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, douleurs abdominales, méléna, hématurie, stomatite ulcéreuse, aggravation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn ont été rapportés à la suite de l'administration d'AINS. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées.

Environ 20 % des patients traités par lornoxicam peuvent présenter des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents du lornoxicam sont la nausée, la dyspepsie, l'indigestion, les douleurs abdominales, les vomissements et la diarrhée. Ces symptômes ont généralement été observés chez moins de 10 % des patients dans les études disponibles.

L'œdème, l'hypertension et l'insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec le traitement par AINS.

Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (particulièrement à dose élevée et pendant une longue durée de traitement) peut être associée à une augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique 4.4).

Ci-dessous sont listés les effets indésirables qui ont généralement été observés chez plus de 0,05 % des 6417 patients traités en essais cliniques de phase II, III et IV.

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Infections et infestations

Rare : pharyngite.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : anémie, thrombocytopénie, leucopénie, augmentation du temps de saignement

Très rare : ecchymoses.

Affections du système immunitaire

Rare : hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : anorexie, changements de poids.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie, dépression.

Rare : confusion, nervosité, agitation.

Affections du système nerveux

Fréquent : maux de tête légers et transitoire, vertiges.

Rare : Somnolence, paresthésie, dysgeusie, tremblements, migraine.

Affections oculaires

Peu fréquent : conjonctivite.

Rare : troubles visuels.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : vertiges, acouphène.

Affections cardiaques

Peu fréquent : palpitations, tachycardie, œdème, insuffisance cardiaque.

Affections vasculaires

Peu fréquent : rougeurs, œdème.

Rare : hypertension, bouffées de chaleur, hémorragie, hématome.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : rhinite.

Rare : dyspnée, toux, bronchospasme.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausée, douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, vomissements.

Peu fréquent : constipation, flatulences, éructation, sécheresse buccale, gastrite, ulcère gastrique, douleur de la voie digestive haute, ulcère duodénal, ulcération buccale.

Rare : méléna, hématemèse, stomatite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, stomatite aphteuse, glossite, ulcère peptique perforé.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : élévation des valeurs des indicateurs de la fonction hépatique, SGPT (ALT) ou SGOT (AST).

Rare : fonction hépatique anormale.

Très rare : dommages hépatocellulaires.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruptions, prurit, hyperhydrose, éruption érythémateuse, urticaire, alopecie.

Rare : dermatite, purpura.

Très rare : œdème, réactions bulleuses, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : arthralgie.

Rare : douleur osseuse, spasmes musculaires, myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : nycturie, troubles de la miction, augmentation des taux d'acide urique et de la créatininémie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : malaise, œdème facial.

Rare : asthénie.

4.9 Surdosage

Actuellement, aucune expérience en matière de surdosage ne permet d'en définir les conséquences ni de suggérer une gestion spécifique. Cependant, on peut s'attendre à ce que les symptômes suivants apparaissent après un surdosage de lornoxicam : nausées, vomissements, symptômes cérébraux

(vertiges, troubles de la vue). Les symptômes graves sont l'ataxie, pouvant engendrer un coma et des crampes, les dommages hépatiques et rénaux ainsi que des troubles éventuels de la coagulation.

En cas de surdosage réel ou suspecté, il faut arrêter le traitement. En raison de sa courte demi-vie, le lornoxicam est rapidement excrété. Le lornoxicam n'est pas dialysable. Aucun antidote spécifique n'est connu à l'heure actuelle. Les troubles gastro-intestinaux peuvent par exemple être traités par la ranitidine ou un analogue des prostaglandines.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires non stéroïdiens, oxicams, code ATC : M01 AC05

Le lornoxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien de la famille des oxicams, doté de propriétés analgésiques. Le mode d'action de lornoxicam est principalement lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (inhibition de la cyclo-oxygénase) entraînant une désensibilisation des nocicepteurs périphériques et par conséquent une inhibition de l'inflammation. Un effet central sur la nociception qui semble être indépendant des effets anti-inflammatoires a également été suggéré.

Le lornoxicam n'a aucun effet sur les signes vitaux (par exemple, la température du corps, le rythme respiratoire, le rythme cardiaque, la tension artérielle, l'ECG, la spirométrie).

Les propriétés analgésiques du lornoxicam ont été clairement démontrées dans plusieurs essais cliniques durant le développement du médicament.

En raison d'une irritation gastro-intestinale locale et d'un effet ulcérogénique systémique lié à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG), les conséquences gastro-intestinales sont des effets secondaires courants après le traitement au lornoxicam, comme on le remarque avec d'autres AINS.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le lornoxicam 8 mg poudre pour solution injectable est destiné pour administration par voie intraveineuse (IV) ainsi par voie intramusculaire (IM). Après injection IM, les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues après environ 0,4 heure. La biodisponibilité absolue (calculé comme AUC) après administration intramusculaire est de 97%.

Distribution

Le lornoxicam est présent dans le plasma sous forme inchangée et de métabolite hydroxylé. La liaison du lornoxicam aux protéines plasmatiques est de 99 % et ne dépend pas de la concentration.

Biotransformation

Le lornoxicam est largement métabolisé au niveau hépatique, par hydroxylation principalement en 5-hydroxy-lornoxicam inactif. Le CYP2C9 est impliqué dans cette biotransformation du lornoxicam. En raison du polymorphisme génétique, des métaboliseurs lents et rapides existent pour cet enzyme, ce qui pourrait engendrer une augmentation sensible des taux de lornoxicam plasmatiques chez les métaboliseurs lents. Le métabolite hydroxylé ne présente aucune activité pharmacologique. Le lornoxicam est complètement métabolisé, l'élimination est faite pour environ 2/3 au niveau hépatique et pour 1/3 par voie urinaire en tant que substance inactive.

Lors des essais chez l'animal, il n'y a pas eu d'induction des enzymes hépatiques par le lornoxicam. D'après les données des essais cliniques, il n'a pas été observé d'accumulation du lornoxicam lors d'administrations répétées de la dose recommandée. Cette observation a été confirmée par les données provenant d'études sur un an.

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne du princeps est de 3 à 4 heures. Après administration orale, environ 50 % sont excrétés dans les selles et 42 % par voie urinaire, principalement sous la forme de 5-hydroxy-lornoxicam. La demi-vie d'élimination de 5-hydroxy-lornoxicam est d'environ 9 heures après une simple ou double dose journalière parentérale.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, la clairance est réduite de 30-40 %. En dehors de la réduction de la clairance, il n'y a aucune autre modification significative du profil cinétique du lornoxicam chez les patients âgés.

Aucune modification significative du profil cinétique du lornoxicam n'a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique, à l'exception d'une accumulation du produit chez les patients atteints d'une grave maladie du foie après 7 jours de traitement à des doses quotidiennes de 12 et 16 mg.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques n'ont pas révélé de danger particulier pour l'être humain sur base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel cancérigène.

Le lornoxicam a provoqué une néphrotoxicité et une ulcération gastro-intestinale lors d'études de toxicité à dose simple ou à doses multiples sur plusieurs espèces.

Chez les animaux, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de synthèse des prostaglandines entraînait une augmentation des pertes pré- et post-implantatoires et une létalité embryo-fœtale. En outre, une augmentation des cas de malformations diverses, y compris les malformations cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux auxquels on avait administré un inhibiteur de synthèse des prostaglandines durant la période organogénétique.

Chez les rats, le lornoxicam a diminué la fertilité (effets sur l'ovulation et l'implantation) et a affecté la gestation et l'accouchement. Chez les lapins et les rats, le lornoxicam a provoqué une fermeture prématurée du canal artériel en raison de l'inhibition de la cyclo-oxygénase.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre:

Mannitol

Trometamol

Edétate disodique

Solvant:

Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La solution reconstituée : La stabilité chimique et physique après reconstitution a été démontrée pendant 24 heures à une température de 21°C ($\pm$ 2°C).

D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, le temps de stockage après reconstitution et les conditions préalables à l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser les 24 heures à 2 - 8°C à moins que la reconstitution/dilution n'aient été effectuées dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur. Les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Un set contient :

Poudre pour solution injectable, 8 mg: flacon (4R/8R) en verre ambré (type I) avec bouchon en caoutchouc, scellé avec une fermeture de type snap-off en aluminium.

Eau pour injection, 2 ml: ampoule en verre transparent.

Présentations : 1, 5, 6 et 10 sets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'élimination et autre manipulation

La solution pour injection est préparée en dissolvant, immédiatement avant usage, le contenu d'un flacon dans l'eau pour injection à partir de l'ampoule qui accompagne. L'apparence du produit après reconstitution est une solution jaune et claire.

En cas de signes de détérioration sont constatées, le produit doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Lornoxicam est compatible avec NaCl à 0,9% , dextrose (glucose) à 5% et la solution de Ringer.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE DERNIÈRE MISE À JOUR DU RCP

[À compléter au niveau national]

ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xefo et noms associés (voir Annexe I) 4 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Lornoxicam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un comprimé pelliculé contient 4 mg de lornoxicam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydrate
Pour les autres excipients, voir la notice

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Usage oral.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

-

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

-

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

-

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR LE FLACON ET L'ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xefo et noms associés (voir Annexe I) 4 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Lornoxicam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un comprimé pelliculé contient 4 mg de lornoxicam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydrate
Pour les autres excipients, voir la notice

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

250 comprimés pelliculés
500 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Usage oral.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

-

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

-

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

<[A compléter au niveau national]>

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

-

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES
--

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xefo et noms associés (voir Annexe I) 4 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Lornoxicam

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

-

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xeфо et noms associés (voir Annexe I) 8 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Lornoxicam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un comprimé pelliculé contient 8 mg de lornoxicam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydrate
Pour les autres excipients, voir la notice

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Usage oral.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

-

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

-

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

-

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

<[A compléter au niveau national]>

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

<[A compléter au niveau national]>

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

-

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR LE FLACON ET L'ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xefo et noms associés (voir Annexe I) 8 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Lornoxicam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un comprimé pelliculé contient 8 mg de lornoxicam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose monohydrate
Pour les autres excipients, voir la notice

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

250 comprimés pelliculés
500 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Usage oral.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

-

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

-

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

-

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

<[A compléter au niveau national]>

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

<[A compléter au niveau national]>

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

-

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES
--

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xefo et noms associés (voir Annexe I) 8 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Lornoxicam

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

-

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xefo Rapid et noms associés (voir Annexe I) 8 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Lornoxicam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un comprimé pelliculé contient 8 mg de lornoxicam.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Pour les excipients, voir la notice

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

6 comprimés pelliculés
10 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
50 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
250 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Usage oral.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

-

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

-

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

<[A compléter au niveau national]>

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

<[A compléter au niveau national]>

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

-

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES
--

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xefo Rapid et noms associés (voir Annexe I) 8 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Lornoxicam

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

-

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xefo et noms associés (voir Annexe I) 8 mg poudre et solvant pour solution injectable
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Lornoxicam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 8 mg de lornoxicam.

Solution reconstituée : Un ml contient 4 mg de lornoxicam

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre :
Mannitol, Trometamol, Edétate disodique

Solvant :
Eau pour injection

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 set contient :
Un flacon contenant la poudre pour solution injectable
Un ampoule contenant le solvant pour solution injectable

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Usage intramusculaire ou intraveineux.
Dissoudre le lornoxicam 8 mg poudre pour solution injectable, avant injection i.v. ou i.m., avec les 2 ml de solvant pour solution injectable accompagné. Le produit reconstitué est une solution jaune et claire.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

-

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver le flacon dans l’emballage extérieur.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D’ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S’IL Y A LIEU

-

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

<[A compléter au niveau national]>

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

<[A compléter au niveau national]>

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D’UTILISATION

-

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON EN VERRE POUR LE POUDRE DE LORNOXICAM

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Xefo et noms associés (voir Annexe I) 8 mg poudre et solvant pour solution injectable
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Lornoxicam

i.v.

i.m.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Le poudre doit être dissolu dans le solvant avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

8 mg

6. AUTRES

-

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

AMPOULE POUR LE SOLVANT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour solution injectable

Eau pour injection

i.v.

i.m.

2. MODE D'ADMINISTRATION

-

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2 ml

6. AUTRES

-

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Xefo et noms associés (voir Annexe I) 4 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Lornoxicam

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Xefo et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xefo
3. Comment prendre Xefo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xefo
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE XEFO ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Xefo est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la classe des oxicams. Il est destiné au traitement à court terme des douleurs aiguës, légères à modérées et au traitement symptomatique (douleur et inflammation) de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE XEFO

Ne pas utiliser Xefo

- si vous êtes allergique (hypersensible) au Xefo ou à l'un des autres composants contenus dans Xefo 4 mg comprimés pelliculés
- si vous êtes atteint de thrombocytopénie
- si vous êtes hypersensible à d'autres AINS, y compris à l'acide acétylsalicylique
- si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque grave
- si vous êtes atteint d'hémorragie gastro-intestinale, cérébrovasculaire ou d'autres troubles de type hémorragique
- si vous avez des antécédents de perforation ou d'hémorragie gastro-intestinale, suite à un traitement par AINS
- si vous êtes atteint d'un ulcère peptique actif ou si vous avez des antécédents d'ulcère peptique récurrent
- si vous êtes atteint d'une insuffisance hépatique sévère
- si vous êtes atteint d'une insuffisance rénale sévère
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Prendre des précautions particulières avec Xefo

- si vous êtes atteint d'un trouble de la fonction rénale

- si vous avez des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque (rétention d'eau et œdème)
- si vous êtes atteint de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn
- si vous avez des antécédents d'hémorragie

Si vous êtes atteint de troubles de coagulation du sang, d'insuffisance hépatique comme une cirrhose du foie, si vous êtes âgé ou si vous suivez un traitement au Xefo depuis plus de 3 mois, votre médecin sera amené à vous surveiller par le biais d'examens biologiques fréquents.

Si vous devez suivre un traitement à base d'héparine ou de tacrolimus simultanément avec votre traitement par Xefo, veuillez en informer votre médecin.

Xefo ne doit pas être utilisé en association avec d'autres AINS tels que l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène et les inhibiteurs de la COX-2. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des doutes.

En cas de symptômes abdominaux inhabituels tels qu'une hémorragie abdominale, des réactions cutanées telles que des éruptions, des lésions muqueuses ou d'autres signes d'hypersensibilité, vous devez arrêter de prendre Xefo et contacter immédiatement votre médecin.

Des médicaments, tel que Xefo, pourraient augmenter le risque d'attaque cardiaque (infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral. Le risque est d'autant plus important que les doses utilisées sont élevées et la durée du traitement prolongée. Ne pas dépasser la dose recommandée et la durée du traitement.

Si vous avez des problèmes cardiaques, des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ou si vous pensez avoir un risque pour ce type de problèmes (ex. si vous avez de l'hypertension, du diabète, un taux de cholestérol élevé ou si vous fumez), parlez de votre traitement avec votre médecin ou pharmacien.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Xefo risque d'interférer avec d'autres médicaments.

Soyez particulièrement prudent si vous prenez l'une des substances suivantes :

- Cimétidine
- Anticoagulants tels que l'héparine, le phenprocoumon
- Corticostéroïdes
- Méthotrexate
- Lithium
- Agents immunosuppresseurs tels que la cyclosporine, le tacrolimus
- Médicaments pour le cœur tels que la digoxine, les inhibiteurs ACE, les bêtabloquants adrénergiques
- Diurétiques
- Antibiotiques à base de quinolone
- Agents antiplaquettaires
- AINS tels que l'ibuprofène, l'acide acétylsalicylique
- ISRS
- Sulphonylurées
- Inducteurs et inhibiteurs des iso enzymes CYP2C9

Utilisation de Xefo avec des aliments ou des boissons

Les comprimés pelliculés de Xefo sont destinés à un usage oral et doivent être pris avant les repas avec une quantité suffisante de liquide.

L'utilisation en association avec de la nourriture risque de réduire l'absorption du médicament.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

L'utilisation de Xefo doit être évitée durant la grossesse et durant l'allaitement. Ne prenez pas Xefo durant les trois derniers mois de votre grossesse.

L'utilisation de Xefo peut diminuer la fertilité et n'est pas recommandée à des femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes ayant des problèmes de conception ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours,, l'arrêt du Xefo doit être envisagé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xefo n'exerce aucune influence, ou une influence négligeable, sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Xefo

Xefo 4 mg comprimés pelliculés contient du lactose monohydrate.

Si votre médecin vous a informé que vous avez une intolérance pour certains sucres, consulter votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT UTILISER XEFO ?

Veillez respecter scrupuleusement les instructions de votre médecin pour la prise de Xefo. En cas d'incertitude, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Adultes : la dose habituelle est de 8-16 mg répartis en 2 à 3 doses. La dose journalière maximale recommandée est de 16 mg.

Les comprimés Xefo doivent être avalés avec un verre de liquide. Les comprimés doivent être pris avant les repas.

L'usage de Xefo n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans en raison d'une absence d'informations

Si vous avez pris plus de Xefo que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de Xefo, prenez immédiatement contact avec votre médecin ou votre pharmacien.

En cas de surdosage, les symptômes suivants peuvent apparaître : nausées, vomissements, symptômes cérébraux (vertiges, troubles de la vue).

Si vous avez oublié de prendre Xefo

Ne prenez pas une double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Pour toute autre question sur l'utilisation de ce produit, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Xefo est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets.

Les effets indésirables les plus courants de Xefo sont les nausées, la dyspepsie, l'indigestion, les douleurs abdominales, les vomissements et la diarrhée. Des médicaments comme Xefo peuvent être associés à une légère augmentation du risque d'attaque cardiaque (infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral.

Fréquents (moins de 1 sur 10, mais plus de 1 sur 100 patients traités)

Maux de tête légers et passagers, vertiges, nausées, douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, vomissements.

Peu fréquents (moins de 1 sur 100, mais plus de 1 sur 1 000 patients traités)

Anorexie, insomnie, dépression, conjonctivite, vertiges, acouphène, palpitations, tachycardie, rougeurs, constipation, flatulences, éructation, bouche sèche, gastrite, ulcère gastrique, douleurs abdominales supérieures, ulcère duodénal, ulcération buccale, augmentation des examens de la fonction hépatique, SGPT (ALT) ou SGOT (AST), éruptions, prurit, éruptions érythémateuses, urticaire, alopecie, arthralgie, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, malaise, œdème facial, changements de poids, œdème, rhinite.

Rares (moins de 1 sur 1 000, mais plus de 1 sur 10 000 patients traités)

Pharyngite, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, hypersensibilité, confusion, nervosité, agitation, somnolence, paresthésie, dysgeusie, tremblements, migraine, troubles de la vue, hypertension, bouffées de chaleur, hémorragie, hématome, dyspnée, toux, méléna, hématurie, stomatite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, stomatite aphteuse, glossite, fonction hépatique anormale, dermatite, douleur osseuse, spasmes musculaires, myalgie, nycturie, troubles de la miction, asthénie, durée d'hémorragie prolongée, purpura, bronchospasme, augmentation des taux d'azote uréique sanguin et de créatinine, ulcère peptique perforé.

Très rares (moins de 1 sur 10 000 patients traités)

Dommages hépatocellulaires, ecchymoses, œdème et réactions bulleuses, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER XEFO

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Plaquettes thermoformées : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

Flacons : Pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas utiliser Xefo après la date de péremption figurant sur l'emballage.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Xefo

- La substance active est le lornoxicam.
- Un comprimé pelliculé contient 4 mg de lornoxicam

- Les autres composants sont :
Noyau : Lactose monohydrate, Cellulose, microcristalline, Povidone, Sodium croscarmellose, Stéarate de magnésium
Film : Macrogol, Dioxyde de titane (E171), Talc, Hypromellose.

Qu'est ce que Xefo et contenu de l'emballage extérieur

Xefo 4 mg comprimé pelliculé est un comprimé pelliculé oblong, de couleur blanc à jaunâtre avec l'inscription « L04 ».

Xefo est distribué en emballages de 10, 20, 30, 50, 100, 250 et 500 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[A compléter au niveau national]

La dernière approbation de cette notice a été effectuée le {MM/AAAA}.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Xefo et noms associés (voir Annexe I) 8 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Lornoxicam

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Xefo et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xefo
3. Comment prendre Xefo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xefo
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE XEFO ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Xefo Rapid est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la classe des oxicams. Il est destiné au traitement à court terme de douleurs aiguës, légères à modérées et au traitement des symptômes d'arthrite rhumatoïde et d'ostéoarthrose comme la douleur et l'inflammation des articulations.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE XEFO

Ne pas utiliser Xefo

- si vous êtes allergique (hypersensible) au Xefo ou à l'un des autres composants contenus dans Xefo 4 mg comprimés pelliculés
- si vous êtes atteint de thrombocytopénie
- si vous êtes hypersensible à d'autres AINS, y compris à l'acide acétylsalicylique
- si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque grave
- si vous êtes atteint d'hémorragie gastro-intestinale, cérébrovasculaire ou d'autres troubles de type hémorragique
- si vous avez des antécédents de perforation ou d'hémorragie gastro-intestinale, suite à un traitement par AINS
- si vous êtes atteint d'un ulcère peptique actif ou si vous avez des antécédents d'ulcère peptique récurrent
- si vous êtes atteint d'une insuffisance hépatique sévère
- si vous êtes atteint d'une insuffisance rénale sévère
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Prendre des précautions particulières avec Xefo

- si vous êtes atteint d'un trouble de la fonction rénale
- si vous avez des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque (rétention d'eau et œdème)

- si vous êtes atteint de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn
- si vous avez des antécédents d'hémorragie

Si vous êtes atteint de troubles de coagulation du sang, d'insuffisance hépatique comme une cirrhose du foie, si vous êtes âgé ou si vous suivez un traitement au Xefo depuis plus de 3 mois, votre médecin sera amené à vous surveiller par le biais d'examen biologiques fréquents.

Si vous devez suivre un traitement à base d'héparine ou de tacrolimus simultanément avec votre traitement par Xefo, veuillez en informer votre médecin.

Xefo ne doit pas être utilisé en association avec d'autres AINS tels que l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène et les inhibiteurs de la COX-2. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des doutes.

En cas de symptômes abdominaux inhabituels tels qu'une hémorragie abdominale, des réactions cutanées telles que des éruptions, des lésions muqueuses ou d'autres signes d'hypersensibilité, vous devez arrêter de prendre Xefo et contacter immédiatement votre médecin.

Des médicaments, tel que Xefo, pourraient augmenter le risque d'attaque cardiaque (infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral. Le risque est d'autant plus important que les doses utilisées sont élevées et la durée du traitement prolongée. Ne pas dépasser la dose recommandée et la durée du traitement.

Si vous avez des problèmes cardiaques, des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ou si vous pensez avoir un risque pour ce type de problèmes (ex. si vous avez de l'hypertension, du diabète, un taux de cholestérol élevé ou si vous fumez), parlez de votre traitement avec votre médecin ou pharmacien.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Xefo risque d'interférer avec d'autres médicaments.

Soyez particulièrement prudent si vous prenez l'une des substances suivantes :

- Cimétidine
- Anticoagulants tels que l'héparine, le phenprocoumon
- Corticostéroïdes
- Méthotrexate
- Lithium
- Agents immunosuppresseurs tels que la cyclosporine, le tacrolimus
- Médicaments pour le cœur tels que la digoxine, les inhibiteurs ACE, les bêtabloquants adrénergiques
- Diurétiques
- Antibiotiques à base de quinolone
- Agents antiplaquettaires
- AINS tels que l'ibuprofène, l'acide acétylsalicylique
- ISRS
- Sulphonylurées
- Inducteurs et inhibiteurs des iso enzymes CYP2C9

Utilisation de Xefo avec des aliments ou des boissons

Les comprimés pelliculés de Xefo sont destinés à un usage oral et doivent être pris avant les repas avec une quantité suffisante de liquide.

L'utilisation en association avec de la nourriture risque de réduire l'absorption du médicament.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

L'utilisation de Xefo doit être évitée durant la grossesse et durant l'allaitement. Ne prenez pas Xefo durant les trois derniers mois de votre grossesse.

L'utilisation de Xefo peut diminuer la fertilité et n'est pas recommandée à des femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes ayant des problèmes de conception ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, l'arrêt du Xefo doit être envisagé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xefo n'exerce aucune influence, ou une influence négligeable, sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Xefo

Xefo 4 mg comprimés pelliculés contient du lactose monohydrate.

Si votre médecin vous a informé que vous avez une intolérance pour certains sucres, consulter votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT UTILISER XEFO ?

Veuillez respecter scrupuleusement les instructions de votre médecin pour la prise de Xefo. En cas d'incertitude, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Adultes : la dose habituelle est de 8-16 mg répartis en 2 à 3 doses. La dose journalière maximale recommandée est de 16 mg.

Les comprimés Xefo doivent être avalés avec un verre de liquide. Les comprimés doivent être pris avant les repas.

L'usage de Xefo n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans en raison d'une absence d'informations

Si vous avez pris plus de Xefo que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de Xefo, prenez immédiatement contact avec votre médecin ou votre pharmacien.

En cas de surdosage, les symptômes suivants peuvent apparaître : nausées, vomissements, symptômes cérébraux (vertiges, troubles de la vue).

Si vous avez oublié de prendre Xefo

Ne prenez pas une double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Pour toute autre question sur l'utilisation de ce produit, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Xefo est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets.

Les effets indésirables les plus courants de Xefo sont les nausées, la dyspepsie, l'indigestion, les douleurs abdominales, les vomissements et la diarrhée. Des médicaments comme Xefo peuvent être

associés à une légère augmentation du risque d'attaque cardiaque (infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral.

Fréquents (moins de 1 sur 10, mais plus de 1 sur 100 patients traités)

Maux de tête légers et passagers, vertiges, nausées, douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, vomissements.

Peu fréquents (moins de 1 sur 100, mais plus de 1 sur 1 000 patients traités)

Anorexie, insomnie, dépression, conjonctivite, vertiges, acouphène, palpitations, tachycardie, rougeurs, constipation, flatulences, éructation, bouche sèche, gastrite, ulcère gastrique, douleurs abdominales supérieures, ulcère duodénal, ulcération buccale, augmentation des examens de la fonction hépatique, SGPT (ALT) ou SGOT (AST), éruptions, prurit, éruptions érythémateuses, urticaire, alopécie, arthralgie, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, malaise, œdème facial, changements de poids, œdème, rhinite.

Rares (moins de 1 sur 1 000, mais plus de 1 sur 10 000 patients traités)

Pharyngite, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, hypersensibilité, confusion, nervosité, agitation, somnolence, paresthésie, dysgueusie, tremblements, migraine, troubles de la vue, hypertension, bouffées de chaleur, hémorragie, hématome, dyspnée, toux, méléna, hématémèse, stomatite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, stomatite aphteuse, glossite, fonction hépatique anormale, dermatite, douleur osseuse, spasmes musculaires, myalgie, nycturie, troubles de la miction, asthénie, durée d'hémorragie prolongée, purpura, bronchospasme, augmentation des taux d'azote uréique sanguin et de créatinine, ulcère peptique perforé.

Très rares (moins de 1 sur 10 000 patients traités)

Dommages hépatocellulaires, ecchymoses, œdème et réactions bulleuses, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER XEFO

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas utiliser Xefo après la date de péremption figurant sur l'emballage.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Xefo

- La substance active est le lornoxicam.
- Un comprimé pelliculé contient 8 mg de lornoxicam
- Les autres composants sont :
Noyau : Lactose monohydrate, Cellulose, microcristalline, Povidone, Sodium croscarmellose, Stéarate de magnésium
Film : Macrogol, Dioxyde de titane (E171), Talc, Hypromellose.

Qu'est ce que Xefo et contenu de l'emballage extérieur

Xefo 8 mg comprimé pelliculé est un comprimé pelliculé oblong, de couleur blanc à jaunâtre avec l'inscription « L08 ».

Xefo est distribué en emballages de 10, 20, 30, 50, 100, 250 et 500 comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[A compléter au niveau national]

La dernière approbation de cette notice a été effectuée le {MM/AAAA}.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Xefo Rapid et noms associés (voir Annexe I) 8 mg comprimés pelliculés
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Lornoxicam

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Xefo Rapid et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xefo Rapid
3. Comment prendre Xefo Rapid
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xefo Rapid
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE XEFO RAPID ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Xefo Rapid est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la classe des oxicams. Il est destiné au traitement à court terme de douleurs aiguës, légères à modérées.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE XEFO RAPID

Ne pas utiliser Xefo Rapid

- si vous êtes allergique (hypersensible) au Xefo Rapid ou à l'un des autres composants contenus dans Xefo 8 mg comprimés pelliculés
- si vous êtes atteint de thrombocytopénie
- si vous êtes hypersensible à d'autres AINS, y compris à l'acide acétylsalicylique
- si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque grave
- si vous êtes atteint d'hémorragie gastro-intestinale, cérébrovasculaire ou d'autres troubles de type hémorragique
- si vous avez des antécédents de perforation ou d'hémorragie gastro-intestinale, suite à un traitement par AINS
- si vous êtes atteint d'un ulcère peptique actif ou si vous avez des antécédents d'ulcère peptique récurrent
- si vous êtes atteint d'une insuffisance hépatique sévère
- si vous êtes atteint d'une insuffisance rénale sévère
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Prendre des précautions particulières avec Xefo Rapid

- si vous êtes atteint d'un trouble de la fonction rénale
- si vous avez des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque (rétention d'eau et œdème)
- si vous êtes atteint de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn

- si vous avez des antécédents d'hémorragie

Si vous êtes atteint de troubles de coagulation du sang, d'insuffisance hépatique comme une cirrhose du foie, si vous êtes âgé ou si vous suivez un traitement au Xefo Rapid depuis plus de 3 mois, votre médecin sera amené à vous surveiller par le biais d'examens biologiques fréquents.

Si vous devez suivre un traitement à base d'héparine ou de tacrolimus simultanément avec votre traitement par Xefo Rapid, veuillez en informer votre médecin.

Xefo Rapid ne doit pas être utilisé en association avec d'autres AINS tels que l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène et les inhibiteurs de la COX-2. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des doutes.

En cas de symptômes abdominaux inhabituels tels qu'une hémorragie abdominale, des réactions cutanées telles que des éruptions, des lésions mucosales ou d'autres signes d'hypersensibilité, vous devez arrêter de prendre Xefo et contacter immédiatement votre médecin.

Des médicaments, tel que Xefo Rapid, pourraient augmenter le risque d'attaque cardiaque (infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral. Le risque est d'autant plus important que les doses utilisées sont élevées et la durée du traitement prolongée. Ne pas dépasser la dose recommandée et la durée du traitement.

Si vous avez des problèmes cardiaques, des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ou si vous pensez avoir un risque pour ce type de problèmes (ex. si vous avez de l'hypertension, du diabète, un taux de cholestérol élevé ou si vous fumez), parlez de votre traitement avec votre médecin ou pharmacien.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Xefo Rapid risque d'interférer avec d'autres médicaments.

Soyez particulièrement prudent si vous prenez l'une des substances suivantes :

- Cimétidine
- Anticoagulants tels que l'héparine, le phenprocoumone
- Corticostéroïdes
- Méthotrexate
- Lithium
- Agents immunosuppresseurs tels que la cyclosporine, le tacrolimus
- Médicaments pour le cœur tels que la digoxine, les inhibiteurs ACE, les bêtabloquants adrénergiques
- Diurétiques
- Antibiotiques à base de quinolone
- Agents antiplaquettaires
- AINS tels que l'ibuprofène, l'acide acétylsalicylique
- ISRS
- Sulphonylurées
- Inducteurs et inhibiteurs des iso enzymes CYP2C9

Utilisation de Xefo Rapid avec des aliments ou des boissons

Les comprimés pelliculés de Xefo Rapid sont destinés à un usage oral et doivent être pris avant les repas avec une quantité suffisante de liquide.

L'utilisation en association avec de la nourriture risque de réduire l'absorption du médicament.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. L'utilisation de Xefo Rapid doit être évitée durant la grossesse et durant l'allaitement. Ne prenez pas Xefo durant les trois derniers mois de votre grossesse.

L'utilisation de Xefo Rapid peut diminuer la fertilité et n'est pas recommandée à des femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes ayant des problèmes de conception ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, l'arrêt du Xefo Rapid doit être envisagé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xefo Rapid n'exerce aucune influence, ou une influence négligeable, sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Si votre médecin vous a informé que vous avez une intolérance pour certains sucres, consulter votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT UTILISER XEFO RAPID ?

Veuillez respecter scrupuleusement les instructions de votre médecin pour la prise de Xefo Rapid. En cas d'incertitude, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Adultes : la dose habituelle est de 8-16 mg répartis en doses de 8 mg deux fois par jour. Une dose initiale de 16 mg suivie de 8 mg 12 heures plus tard peut être administrée le premier jour du traitement. Après le premier jour de traitement, la dose journalière maximale recommandée est de 16 mg.

Les comprimés Xefo Rapid doivent être avalés avec un verre de liquide. Les comprimés doivent être pris avant les repas.

L'usage de Xefo Rapid n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans en raison d'une absence d'informations

Si vous avez pris plus de Xefo Rapid que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de Xefo Rapid, prenez immédiatement contact avec votre médecin ou votre pharmacien.

En cas de surdosage, les symptômes suivants peuvent apparaître : nausées, vomissements, symptômes cérébraux (vertiges, troubles de la vue).

Si vous avez oublié de prendre Xefo Rapid

Ne prenez pas une double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Pour toute autre question sur l'utilisation de ce produit, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Xefo Rapid est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets.

Les effets indésirables les plus courants de Xefo Rapid sont les nausées, la dyspepsie, l'indigestion, les douleurs abdominales, les vomissements et la diarrhée. Des médicaments comme Xefo peuvent être

associés à une légère augmentation du risque d'attaque cardiaque (infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral.

Fréquents (moins de 1 sur 10, mais plus de 1 sur 100 patients traités)

Maux de tête légers et passagers, vertiges, nausées, douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, vomissements.

Peu fréquents (moins de 1 sur 100, mais plus de 1 sur 1 000 patients traités)

Anorexie, insomnie, dépression, conjonctivite, vertiges, acouphène, palpitations, tachycardie, rougeurs, constipation, flatulences, éructation, bouche sèche, gastrite, ulcère gastrique, douleurs abdominales supérieures, ulcère duodénal, ulcération buccale, augmentation des examens de la fonction hépatique, SGPT (ALT) ou SGOT (AST), éruptions, prurit, éruptions érythémateuses, urticaire, alopecie, arthralgie, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, malaise, œdème facial, changements de poids, œdème, rhinite.

Rares (moins de 1 sur 1 000, mais plus de 1 sur 10 000 patients traités)

Pharyngite, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, hypersensibilité, confusion, nervosité, agitation, somnolence, paresthésie, dysgueusie, tremblements, migraine, troubles de la vue, hypertension, bouffées de chaleur, hémorragie, hématome, dyspnée, toux, méléna, hématémèse, stomatite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, stomatite aphteuse, glossite, fonction hépatique anormale, dermatite, douleur osseuse, spasmes musculaires, myalgie, nycturie, troubles de la miction, asthénie, durée d'hémorragie prolongée, purpura, bronchospasme, augmentation des taux d'azote uréique sanguin et de créatinine, ulcère peptique perforé.

Très rares (moins de 1 sur 10 000 patients traités)

Dommages hépatocellulaires, ecchymoses, œdème et réactions bulleuses, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER XEFO RAPID

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne pas utiliser Xefo Rapid après la date de péremption figurant sur l'emballage.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Xefo Rapid

- La substance active est le lornoxicam.
- Un comprimé pelliculé contient 8 mg de lornoxicam
- Les autres composants sont :
Noyau : Cellulose, microcristalline, Carbonate d'hydrogène de sodium, Phosphate d'hydrogène de calcium, anhydre, Hydroxypropylcellulose faiblement substituée, Hydroxypropylcellulose, Stéarate de calcium
Film :, Dioxyde de titane (E171), Talc, Propylène glycol, Hypromellose.

Qu'est ce que Xefo Rapid et contenu de l'emballage extérieur

Xefo Rapid 8 mg comprimé pelliculé est un comprimé pelliculé biconvexe rond, blanc à jaunâtre.
Xefo Rapid est distribué en emballages de 6, 10, 20, 30, 50, 100, 250 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[A compléter au niveau national]

La dernière approbation de cette notice a été effectuée le {MM/AAAA}.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Xefo et noms associés (voir Annexe I) 8 mg poudre et solvant pour solution injectable
[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Lornoxicam

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Xefo et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xefo
3. Comment prendre Xefo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xefo
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE XEFO ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Xefo est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) de la classe des oxicams. Il est destiné au traitement à court terme de douleurs aiguës, légères à modérées quand l'administration orale n'est pas adéquate.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE XEFO

Ne pas utiliser Xefo

- si vous êtes allergique (hypersensible) au Xefo ou à l'un des autres composants contenus dans Xefo poudre et solvant pour solution injectable
- si vous êtes atteint de thrombocytopénie
- si vous êtes hypersensible à d'autres AINS, y compris à l'acide acétylsalicylique
- si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque grave
- si vous êtes atteint d'hémorragie gastro-intestinale, cérébrovasculaire ou d'autres troubles de type hémorragique
- si vous avez des antécédents de perforation ou d'hémorragie gastro-intestinale, suite à un traitement par AINS
- si vous êtes atteint d'un ulcère peptique actif ou si vous avez des antécédents d'ulcère peptique récurrent
- si vous êtes atteint d'une insuffisance hépatique sévère
- si vous êtes atteint d'une insuffisance rénale sévère
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez

Prendre des précautions particulières avec Xefo

- si vous êtes atteint d'un trouble de la fonction rénale

- si vous avez des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque (rétention d'eau et œdème)
- si vous êtes atteint de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn
- si vous avez des antécédents d'hémorragie

Si vous êtes atteint de troubles de coagulation du sang, d'insuffisance hépatique comme une cirrhose du foie, si vous êtes âgé ou si vous suivez un traitement au Xefo depuis plus de 3 mois, votre médecin sera amené à vous surveiller par le biais d'examens biologiques fréquents.

Si vous devez suivre un traitement à base d'héparine ou de tacrolimus simultanément avec votre traitement par Xefo, veuillez en informer votre médecin.

Xefo ne doit pas être utilisé en association avec d'autres AINS tels que l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène et les inhibiteurs de la COX-2. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des doutes.

En cas de symptômes abdominaux inhabituels tels qu'une hémorragie abdominale, des réactions cutanées telles que des éruptions, des lésions mucosales ou d'autres signes d'hypersensibilité, vous devez arrêter de prendre Xefo et contacter immédiatement votre médecin.

Des médicaments, tel que Xefo, pourraient augmenter le risque d'attaque cardiaque (infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral. Le risque est d'autant plus important que les doses utilisées sont élevées et la durée du traitement prolongée. Ne pas dépasser la dose recommandée et la durée du traitement.

Si vous avez des problèmes cardiaques, des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ou si vous pensez avoir un risque pour ce type de problèmes (ex. si vous avez de l'hypertension, du diabète, un taux de cholestérol élevé ou si vous fumez), parlez de votre traitement avec votre médecin ou pharmacien.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Xefo risque d'interférer avec d'autres médicaments.

Soyez particulièrement prudent si vous prenez l'une des substances suivantes :

- Cimétidine
- Anticoagulants tels que l'héparine, le phenprocoumon
- Corticostéroïdes
- Méthotrexate
- Lithium
- Agents immunosuppresseurs tels que la cyclosporine, le tacrolimus
- Médicaments pour le cœur tels que la digoxine, les inhibiteurs ACE, les bêtabloquants adrénergiques
- Diurétiques
- Antibiotiques à base de quinolone
- Agents antiplaquettaires
- AINS tels que l'ibuprofène, l'acide acétylsalicylique
- ISRS
- Sulphonylurées
- Inducteurs et inhibiteurs des iso enzymes CYP2C9

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

L'utilisation de Xefo doit être évitée durant la grossesse et durant l'allaitement. Ne prenez pas Xefo durant les trois derniers mois de votre grossesse.

L'utilisation de Xefo peut diminuer la fertilité et n'est pas recommandée à des femmes qui souhaitent concevoir. Chez les femmes ayant des problèmes de conception ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours,, l'arrêt du Xefo doit être envisagé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Xefo n'exerce aucune influence, ou une influence négligeable, sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

3. COMMENT UTILISER XEFO ?

Veuillez respecter scrupuleusement les instructions de votre médecin pour la prise de Xefo. En cas d'incertitude, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Adultes: La dose recommandée est de 8 mg par voie intraveineuse ou intramusculaire. La dose quotidienne maximale ne peut pas dépasser 16 mg. Chez certains patients, 8 mg supplémentaire administré dans les 24 premières heures peuvent être nécessaires.

Xefo 4 mg/ml solution pour injection doit être dissolu, avant l'utilisation, dans le 2 ml de solvant pour solution injectable qui l'accompagne.

Xefo 4 mg/ml solution injectable est destiné pour une injection intramusculaire (i.m.) ou intraveineuse (i.v.) . L'injection i.v. doit être administrée lentement pendant au moins de 15 secondes, et pour une injection i.m. d'au moins 5 secondes

Xefo 4 mg/ml solution injectable doit toujours être administré séparément, à moins que la compatibilité à été démontrée.

Si vous avez pris plus de Xefo que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de Xefo, prenez immédiatement contact avec votre médecin ou votre pharmacien.

En cas de surdosage, les symptômes suivants peuvent apparaître : nausées, vomissements, symptômes cérébraux (vertiges, troubles de la vue).

Si vous avez oublié de prendre Xefo

Ne prenez pas une double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Pour toute autre question sur l'utilisation de ce produit, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Xefo est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets.

Les effets indésirables les plus courants de Xefo sont les nausées, la dyspepsie, l'indigestion, les douleurs abdominales, les vomissements et la diarrhée. Des médicaments comme Xefo peuvent être associés à une légère augmentation du risque d'attaque cardiaque (infarctus du myocarde) ou d'accident vasculaire cérébral.

Fréquents (moins de 1 sur 10, mais plus de 1 sur 100 patients traités)

Maux de tête légers et passagers, vertiges, nausées, douleurs abdominales, dyspepsie, diarrhée, vomissements.

Peu fréquents (moins de 1 sur 100, mais plus de 1 sur 1 000 patients traités)

Anorexie, insomnie, dépression, conjonctivite, vertiges, acouphène, palpitations, tachycardie, rougeurs, constipation, flatulences, éructation, bouche sèche, gastrite, ulcère gastrique, douleurs abdominales supérieures, ulcère duodénal, ulcération buccale, augmentation des examens de la fonction hépatique, SGPT (ALT) ou SGOT (AST), éruptions, prurit, éruptions érythémateuses, urticaire, alopécie, arthralgie, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, malaise, œdème facial, changements de poids, œdème, rhinite.

Rares (moins de 1 sur 1 000, mais plus de 1 sur 10 000 patients traités)

Pharyngite, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, hypersensibilité, confusion, nervosité, agitation, somnolence, paresthésie, dysgueusie, tremblements, migraine, troubles de la vue, hypertension, bouffées de chaleur, hémorragie, hématome, dyspnée, toux, méléna, hématomèse, stomatite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien, dysphagie, stomatite aphteuse, glossite, fonction hépatique anormale, dermatite, douleur osseuse, spasmes musculaires, myalgie, nycturie, troubles de la miction, asthénie, durée d'hémorragie prolongée, purpura, bronchospasme, augmentation des taux d'azote uréique sanguin et de créatinine, ulcère peptique perforé.

Très rares (moins de 1 sur 10 000 patients traités)

Dommages hépatocellulaires, ecchymoses, œdème et réactions bulleuses, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER XEFO

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

Durée de conservation après reconstitution : 24 heures à 21°C ($\pm$ 2°C)

En cas de signes de détérioration sont constatées, le produit doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, le temps de stockage après reconstitution et les conditions préalables à l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser les 24 heures à 2 - 8°C à moins que la reconstitution/dilution n'aient été effectuées dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Ne pas utiliser Xefo après la date de péremption figurant sur l'emballage.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Xefo

Flacon :

- La substance active est le lornoxicam.
- Un flacon contient 8 mg de lornoxicam
- Solution reconstituée : Un ml contient 4 mg de lornoxicam
- Les autres composants sont mannitol, trometamol, édétate disodique.

Ampoule

- Le solvant contient l'eau pour injection.

Qu'est ce que Xefo et contenu de l'emballage extérieur

Le poudre est une substance jaune solide et le solvant est une solution claire.

La solution injectable après reconstitution est une solution jaune et claire.

Xefo est distribué en sets contenant 1 flacon du poudre pour solution injectable et 1 ampoule de solvant pour solution injectable

Les présentations sont 1, 5, 6 et 10 sets. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[A compléter au niveau national]

La dernière approbation de cette notice a été effectuée le {MM/AAAA}.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

Xefo 8 mg poudre et solvant pour solution injectable :

- La substance active est le lornoxicam
Un flacon du poudre contient 8 mg de lornoxicam
Solution reconstituée : Un ml contient 4 mg de lornoxicam
- Les autres composants sont mannitol, trometamol, édétate disodique

Solvant :

Une ampoule contient 2 ml d'eau pour injection

Instruction d'utilisation et de manipulation

Xefo 4 mg/ml solution injectable est préparé, immédiatement avant l'utilisation, en dissolvant le poudre du flacon avec le solvant de 2 ml dans l'ampoule qui l'accompagne.

L'apparence de la solution reconstituée est une solution jaune et claire..

Après préparation de la solution, l'aiguille doit être changée.

Pour l'injection par voie IM, une aiguille assez longue, est nécessaire pour une injection intramusculaire profonde.

Compatibilités

Xefo 4 mg/ml solution injectable est compatible avec :

La solution de Ringer

Solution de 0,9% de Chlorure sodique

Solutions de 5% de dextrose (glucose).