

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN,
STERKTEN VAN HET GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEGEN, HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Concentratie</u>
Oostenrijk	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Artok	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Lornox	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Lornoxicam « Nycomed »	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Artok	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Xefo Rapid	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Christiaens, Brussel, België	Xefo	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Christiaens, Brussel, België	Xefo	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
België	Nycomed Christiaens, Brussel, België	Xefo	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Nycomed Christiaens, Brussel, België	Xefo Acute	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
Bulgarije	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Concentratie</u>
Tsjechische Republiek	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
Denemarken	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Lornoxicam « Nycomed »	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Xefo	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Lornoxicam « Nycomed »	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Xefo	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Lornoxicam « Nycomed »	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Xefo	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Xefo Rapid	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
Estland	Nycomed SEFA, Polva, Estland	Xefo	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed SEFA, Polva, Estland	Xefo	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Nycomed SEFA, Polva, Estland	Xefo	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Nycomed SEFA, Polva, Estland	Xefo Rapid	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
Duitsland	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Lornoxicam « Nycomed »	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Unterschleissheim	Telos	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Concentratie</u>
	Nycomed Danmark ApS, Roskilde	Lornoxicam « Nycomed »	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Unterschleissheim	Telos	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
Griekenland	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Hellas S.A., Athene, Griekenland	Xefo	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., Athene, Griekenland	Xefo Rapid	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
Hongarije	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
Italië	Nycomed Italia S.r.l., Italië	Taigalor	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Nycomed Italia S.r.l., Italië	Xefo	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Nycomed Italia S.r.l., Italië	Taigalor	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Nycomed Italia S.r.l., Italië	Xefo	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
Letland	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Concentratie</u>
Litouwen	Nycomed SEFA, Polva, Estland	Xefo Rapid	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
Luxemburg	Nycomed SEFA, Polva, Estland	Xefo Rapid	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Nycomed Christiaens, Brussel, België	Xefo	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Christiaens, Brussel, België	Xefo	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
Portugal	Nycomed Christiaens, Brussel, België	Xefo	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Nycomed Christiaens, Brussel, België	Xefo Acute	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Euro-Labor SA, Alfragide, Portugal	Acabel	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Euro-Labor SA, Alfragide, Portugal	Bosporon	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Euro-Labor SA, Alfragide, Portugal	Acabel	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Euro-Labor SA, Alfragide, Portugal	Bosporon	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Euro-Labor SA, Alfragide, Portugal	Acabel	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Euro-Labor SA, Alfragide, Portugal	Bosporon	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Euro-Labor SA, Alfragide, Portugal	Acabel Rapid	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg

<u>Lidstaat</u>	<u>< Houder van de vergunning voor het in de handel brengen ></u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Concentratie</u>
Roemenië	Euro-Labor SA, Alfragide, Portugal	Bosporon Rapid	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, Linz, Oostenrijk	Xefo	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
Spanje	Laboratorios Andromaco SA, Madrid, Spain	Acabel	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A.	Bosporon	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Madrid, Spain	Acabel	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Madrid, Spain	Acabel	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A.	Bosporon	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Madrid, Spain	Acabel Rapid	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A.	Bosporon Rapid	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
Zweden	Nycomed AB, Stockholm, Zweden	Xefo	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed AB, Stockholm, Zweden	Xefo	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Nycomed AB, Stockholm, Zweden	Xefo	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
Verenigd Koninkrijk	Nycomed AB, Stockholm, Zweden	Xefo Akut	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Nycomed UK Ltd., Oxford, Verenigd Koninkrijk	Xefo	4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	4 mg
	Nycomed UK Ltd., Oxford, Verenigd Koninkrijk	Xefo	4 mg/ml	Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie	Parenteraal gebruik	8 mg
	Nycomed UK Ltd., Oxford, Verenigd Koninkrijk	Xefo	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg
	Nycomed UK Ltd., Oxford, Verenigd Koninkrijk	Xefo	8 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	8 mg

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN XEFO EN AANVERWANTE NAMEN (zie bijlage I)

Lornoxicam (Xefo en aanverwante namen) is een niet-steroïde anti-inflammatoir geneesmiddel (NSAID) van het type oxicam dat is goedgekeurd en in de handel gebracht voor de behandeling van matige tot hevige pijn. Lornoxicam is verkrijgbaar als filmomhulde tabletten van 4 mg en 8 mg, filmomhulde tabletten met snelle afgifte van 8 mg en als poeder en oplosmiddel voor de bereiding van een oplossing voor injectie van 4 mg/ml voor intramusculair en intraveneus gebruik.

Voor het bovengenoemde middel Xefo en aanverwante namen wordt, onder andere met betrekking tot indicaties, dosering, contra-indicaties, ongewenste effecten en rubrieken met aanbevelingen voor gebruik, niet in alle EU-lidstaten dezelfde productinformatie (Samenvatting van de productkenmerken (SPK), etikettering en bijsluiter) gehanteerd.

Met het oog op de uitlopende nationale besluiten die de lidstaten met betrekking tot de goedkeuring van het bovengenoemde middel hebben genomen, heeft Nycomed Danmark ApS het EMEA op de hoogte gesteld van een officiële verwijzing overeenkomstig artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, om de onderlinge verschillen in de nationaal goedgekeurde productinformatie (SPK's, etikettering en bijsluiters) voor het bovengenoemde middel op te heffen en zo de productinformatie (SPK's, etikettering en bijsluiters) en de kwaliteitsdocumentatie in de hele EU te harmoniseren.

- **Kwaliteit**

Het CHMP heeft niet alleen overeenstemming bereikt over het belangrijke onderdeel betreffende kwaliteit in de SPK (houdbaarheid, voorwaarden voor het bewaren), maar heeft ook van de gelegenheid gebruik gemaakt om de kwaliteitsdocumentatie inzake een aantal kleinere kwesties in verband met de werkzame stof en de vervaardiging en controle van het eindproduct te harmoniseren.

- **Werkzaamheid**

Therapeutische indicatie – pijn

Het klinische ontwikkelingsprogramma voor de werkzaamheid van lornoxicam tegen pijn bestond uit 27 onderzoeken. De overgelegde gegevens over de werkzaamheid bij pijn zijn gericht op meta-analyses afkomstig uit twaalf placebogecontroleerde pijnonderzoeken (deels aan de hand van actieve controle) [[zie onderstaande tabel](#)].

Tabel 4 In meta-analyses opgenomen onderzoeken

Referentie-nummer van het onderzoek	Toedieningswijze	Gehanteerde parameters			In analyse opgenomen		
		TOTPAR	SPID	IMP	1.	2.	3.
CT01	Oraal	X	X	X	X	X	X
CT02	Oraal	X	X	X		X	X
CT03	Oraal	X	X	X		X	X
CT14	Oraal	X	X	X	X	X	X
CT25-2	Intramusculair			X			X
CT32	Oraal	X		X		X	X
CT50	Oraal			X			X
CT51	Oraal			X			X
CT70	Intraveneus		X	X			X
CT78	Oraal	X	X	X	X	X	X
CT85	Intramusculair/oraal	X	X			X	X
CT87	Intramusculair	X	X	X			X

TOTPAR = totale pijnverlichting, SPID = aantal verschillen in pijnintensiteit, IMP = algemene indruk

Er is een meta-analyse bestaande uit drie delen uitgevoerd om de algemene pijnstillende werking van lornoxicam te beoordelen. Zoals de vergunninghouder heeft aangegeven, was deze meta-analyse beperkt tot placebogecontroleerde onderzoeken daar de analyse tot doel had een inschatting te maken van het verschil met placebo [tabel 4].

Algemene discussie over de meta-analyses

Meta-analyse 1

De meta-analyse omvatte slechts drie onderzoeken naar de werkzaamheid van oraal toegediende lornoxicam bij het verwijderen van de verstandskies (CT01, CT14, CT78). Twee onderzoeken naar het verwijderen van de verstandskies werden niet in meta-analyse 1 opgenomen. Het is onduidelijk waarom onderzoek CT32 niet in de meta-analyse werd opgenomen (dit onderzoek werd wel opgenomen in meta-analyse 2; enkelvoudige doses werden toegediend na de ingreep). Onderzoek CTX 87 werd niet in de analyse opgenomen omdat intramusculair enkelvoudige doses van 4-20 mg LNX werden toegediend.

Voor de dosisrelatie tot 32 mg werd bij slechts één onderzoek (CT78) de dosering van 16 mg en 32 mg opgenomen, waardoor de relevantie van de dosisrelatie lager is, aangezien de dosiseffectrelatie boven 8 mg LNX oraal toegediend gebaseerd is op één enkel onderzoek.

Het effect op TOTPAR en PPRA bij gebruik van 2 mg en 4 mg in onderzoek CT01 was niet significant anders dan dat van de placebo. Een duidelijke vermindering van de pijnintensiteit ten opzichte van de placebo werd slechts bereikt bij ≥ 8 mg LNX oraal (dosering van 8 mg in onderzoek CT01). Met betrekking tot de parameter SPID werden geen verschillen waargenomen.

Meta-analyse 2

De tweede meta-analyse omvatte zeven onderzoeken (CT01, CT02, CT03, CT14, CT32, CT78 en CT85) met oraal toegediende lornoxicam waarbij in totaal 1 581 patiënten betrokken waren. Bij vier van de zeven onderzoeken werd de werkzaamheid tegen pijn bij het verwijderen van de verstandskies onderzocht (en drie van deze onderzoeken waren al in meta-analyse 1 opgenomen).

Bij slechts twee van de zeven onderzoeken werd een dosering van 16 mg toegediend en bij slechts een van de zeven een dosering van 32 mg. De opbouw van dosisafhankelijkheid tot 16 mg hangt af van

twee onderzoeken. Bij onderzoek CT85 werd slechts een enkelvoudige orale dosis van 8 mg LNX toegediend.

Bij een orale dosis van 4 mg LNX en orale doses > 4 mg LNX was TOTPAR in de meta-analyse significant anders dan bij de placebo, maar er moet worden opgemerkt dat bij twee van de zeven onderzoeken (CT01, CT03) het effect van 4 mg LNX op de totale pijnverlichting niet significant anders was dan bij de placebogroep. Bij onderzoek CT02 was er geen significant verschil in TOTPAR tussen de groepen in de ITT-populatie, maar wel tussen placebo en actieve behandeling in de PP-populatie.

Er is geen vergelijking gemaakt tussen het significantieniveau op basis van de oorspronkelijke gegevens en dat op grond van meta-analyse 2. Deze vergelijking ontbreekt derhalve in het antwoord.

Meta-analyse 3:

De derde meta-analyse van de algemene indruk op basis van de twaalf placebogecontroleerde dubbelblinde onderzoeken naar de werkzaamheid van lornoxicam omvatte één onderzoek met parenterale (intramusculaire) toediening van LNX (CT87) en twee onderzoeken met meerdere intraveneus toegediende doses (CT25-2, CT70). Vanwege de farmacokinetische verschillen tussen orale toediening en intramusculaire of intraveneuze toediening, bieden de samengevoegde gegevens geen betrouwbaar beeld en wordt de orale toediening niet ondersteund. Bovendien biedt de algemene indruk op het eindpunt, die bij alle onderzoeken in meta-analyse 3 als secundair eindpunt werd gehanteerd, onvoldoende onderbouwing van een algemene indicatie voor pijnbestrijding zoals de vergunninghouder die voorstelt. Derhalve biedt meta-analyse 3 geen substantiële onderbouwing van de claim van de vergunninghouder over onbeperkt gebruik van lornoxicam bij de behandeling van pijn.

De onderbouwing voor het combineren van gegevens over oraal en intramusculair toegediende lornoxicam in meta-analyse 3 is zwak. Aangezien lornoxicam sneller wordt opgenomen en na intramusculaire toediening een hogere C_{max} bereikt dan na orale toediening, blijkt het combineren van gegevens over de werkzaamheid van intramusculaire en orale toediening niet gerechtvaardigd te zijn. Anderzijds is de parameter IMP (algemene indruk) die in meta-analyse 3 is geanalyseerd, een zwakke parameter voor de werkzaamheid, die alleen als ondersteuning kan dienen bij de TOTPAR-analyse. Het oordeel over de werkzaamheid moet vooral gebaseerd zijn op meta-analyse 1 en 2. Om deze reden zal een nieuwe meta-analyse 3 met uitsluitend gegevens over orale toediening weinig aan de discussie toevoegen.

Therapeutische indicatie – reumatische pijn (RA)

Er zijn elf onderzoeken met lornoxicam uitgevoerd bij patiënten die lijden aan reumatoïde artritis (RA), waaronder negen gecontroleerde en twee ongecontroleerde klinische fase II- of III-onderzoeken bij RA-patiënten.

Ten gevolge van moeilijkheden met het interpreteren van de gegevens door verschillen in de toegepaste methodologie, zoals doseringsregime, onderzoeksopzet en behandelingsduur, werden slechts vier onderzoeken geschikt geacht voor een wetenschappelijk verantwoorde algehele analyse van de werkzaamheidsgegevens – meta-analyse. Onderzoeken waarbij de aanbevolen dosis van 4 mg driemaal daags of 8 mg tweemaal daags niet werden onderzocht, werden niet in de analyse betrokken.

De algehele analyse (meta-analyse) was bedoeld om de werkzaamheid van verschillende doseringen lornoxicam in een cohort van RA-patiënten te vergelijken met vergelijkingsgeneesmiddelen of placebo.

Algemene discussie over RA

Aangaande RA kan samenvattend het volgende worden gesteld:

Lornoxicam is bij een dosering van 4 mg driemaal daags en 8 mg tweemaal daags werkzaam bij de symptomatische behandeling van RA.

Bij een dosering van 8 mg tweemaal daags werd een plateauffect verkregen; dit doseringsregime wordt derhalve gezien als de maximumdosis voor lornoxicam bij RA.

Lornoxicam 4 mg driemaal daags of 8 mg tweemaal daags is ten minste even werkzaam als diclofenac 50 mg driemaal daags en naproxen 500 mg tweemaal daags.

De behandeling van reumatoïde artritis is goedgekeurd door alle zestien EU-lidstaten (AT, BE, CZ, DE, DK, EE, ES, GR, HU, IT, LT, LV, PT, SE, UK). De doseringsaanbevelingen in de SPK voor de filmomhulde tabletten van 8 mg worden door de overgelegde gegevens ondersteund.

Therapeutische indicatie – osteoartritis (OA)

Er zijn acht met placebo en/of referentiegeneesmiddel gecontroleerde klinische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die lijden aan OA. Door verschillen in de onderzoeksopzet en doseringsregimes werden slechts vier van deze onderzoeken (CT18, CT33, CT63, CT80) geselecteerd voor een uitgebreide retrospectieve beoordeling. De duur van de blinde behandeling was vier weken voor de onderzoeken CT18 en CT80 en twaalf weken voor CT33 en CT63. De statistische analyse was dus beperkt tot een behandelingsfase van vier weken, wat op basis van internationale richtsnoeren toereikend is om de therapeutische werkzaamheid van NSAID's bij OA te beoordelen. In geval van voortijdige beëindiging van de behandeling is gekozen voor de gegevens van de laatste waarneming.

De vergunninghouder beschouwde onderzoek CT80, waarbij een dosering van 4 mg tweemaal daags en 8 mg tweemaal daags werd vergeleken met placebo, en onderzoek CT63, waarbij 4 mg driemaal daags werd vergeleken met 8 mg tweemaal daags en 50 mg diclofenac driemaal daags, als cruciaal.

Algemene discussie over OA

Aangaande OA kan samenvattend het volgende worden gesteld:

Lornoxicam 8 mg tweemaal daags (16 mg) is werkzamer dan placebo.

Lornoxicam 8 mg tweemaal daags is ten minste even werkzaam als diclofenac 50 mg driemaal daags en naproxen 500 mg tweemaal daags.

De behandeling van osteoartritis is goedgekeurd door veertien van de zestien EU-lidstaten (AT, BE, CZ, DE, DK, ES, GR, HU, LT, LV, PT, SE, UK). De behandeling van osteoartritis is niet goedgekeurd door twee van de zestien lidstaten (EE, IT). De doseringsaanbevelingen in de SPK voor de filmomhulde tabletten van 8 mg worden door de overgelegde gegevens ondersteund.

Aanbevelingen in de SPK

Therapeutische indicaties – Rubriek 4.1 van de SPK

Voor de volgende farmaceutische vormen en sterkten van lornoxicam zijn de therapeutische indicaties goedgekeurd:

- **Lornoxicam, 4 mg en 8 mg, filmomhulde tabletten**
 - *Kortdurende verlichting van milde tot matige acute pijn*
 - *Symptomatische verlichting van pijn en ontstekingen bij osteoartritis.*
 - *Symptomatische verlichting van pijn en ontstekingen bij reumatoïde artritis*

- **Lornoxicam, 8 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**

Kortdurende verlichting van milde tot matige acute pijn

- **Lornoxicam Rapid, 8 mg, filmomhulde tabletten**

Kortdurende verlichting van milde tot matige acute pijn

Dosering – rubriek 4.2

- **Lornoxicam, 4 en 8 mg, filmomhulde tabletten**

8-16 mg lornoxicam verdeeld over twee of drie doses per dag. De aanbevolen maximale dagelijkse dosis is 16 mg.

- **Lornoxicam, 8 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**

Aanbevolen dosis: 8 mg intraveneus of intramusculair. De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 16 mg. Sommige patiënten krijgen tijdens de eerste 24 uur 8 mg extra toegediend.

- **Lornoxicam Rapid, 8 mg, filmomhulde tabletten**

De doseringsaanbeveling voor LNX-QR is gebaseerd op de hiernavolgende resultaten van onderzoeken met intramusculaire toediening van LNX en het vergelijkend onderzoek met diclofenac-kalium bij acute pijn in de onderrug, LO-030-IN. Het is gebruikelijk de behandeling van acute pijn met NSAID's te beginnen met een hoge aanvangsdosis (bijvoorbeeld een dubbele dosering) om vanaf de aanvang van de behandeling een significante vermindering van de pijn te bewerkstelligen.

Er is niet volledig aangetoond dat een aanvangsdosis van 16 mg lornoxicam rapid (QR) gevolgd door 8 mg twaalf uur later op de eerste dag van de behandeling significant beter is dan toediening van 8 mg lornoxicam rapid tweemaal daags. (Het farmacokinetische profiel van een enkelvoudige dosis van 8 mg lornoxicam intramusculair is vergelijkbaar met dat van een oraal toegediende dosis van 8 mg lornoxicam – QR).

Een aanvangsdosis van 16 mg lornoxicam intramusculair toegediend, gevolgd door een dosis van 8 mg, is werkzaam en veilig gebleken bij patiënten met pijn na een medische ingreep (onderzoek CT89). In onderzoek LD-030-IN werd eveneens een aanvangsdosis toegediend van 16 mg lornoxicam gevolgd door 8 mg als tweede dosering op dag één en deze bleek werkzaam en veilig te zijn bij patiënten met acute pijn in de onderrug. Deze gegevens kunnen dienen ter onderbouwing van een hogere aanvangsdosis lornoxicam – QR. Het antwoord van de vergunninghouder wordt aanvaardbaar geacht en er hoeven geen verdere gegevens te worden verstrekt.

De goedgekeurde dosering voor acute pijn is:

8-16 mg lornoxicam toegediend in doses van 8 mg. Op de eerste dag van de behandeling kan een aanvangsdosering van 16 mg worden toegediend, twaalf uur later gevolgd door 8 mg. Na de eerste behandelingsdag is de aanbevolen maximale dagelijkse dosering 16 mg.

Lornoxicam Rapid filmomhulde tabletten zijn bedoeld voor oraal gebruik en moeten met een glas vloeistof worden ingenomen.

- Voor alle farmaceutische vormen en sterkten van lornoxicam is de volgende formulering opgenomen, zoals in januari 2007 door de werkgroep geneesmiddelenbewaking (PhVWP) goedgekeurd:

Ongewenste effecten kunnen tot een minimum worden beperkt door gedurende de kortst mogelijke behandelingsduur de laagste werkzame dosering nodig voor de beheersing van de symptomen voor te schrijven (zie rubriek 4.4.).

Speciale waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor gebruik – rubriek 4.4

- Voor alle farmaceutische vormen en sterkten van lornoxicam is de volgende formulering opgenomen, zoals in oktober 2005 en januari 2007 door de PhVWP goedgekeurd:
Ongewenste effecten kunnen tot een minimum worden beperkt door gedurende de kortst mogelijke behandelingsduur de laagste werkzame dosering nodig voor de beheersing van de symptomen, voor te schrijven (zie rubriek 4.2 en GI en de hieronder genoemde cardiovasculaire risico's)

Gastro-intestinale bloedingen, ulceratie en perforatie: bij alle NSAID's is op enig moment tijdens de behandeling melding gemaakt van GI-bloedingen, ulceratie of perforatie, mogelijk met de dood tot gevolg, met en zonder waarschuwingstekenen of een voorgeschiedenis van ernstige gevallen van GI.

Het gevaar van GI-bloedingen, ulceratie of perforatie is hoger bij hogere doses NSAID's bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcera met name indien deze gecompliceerd werden door bloedingen of perforatie (zie rubriek 4.3), en bij ouderen. Deze patiënten dienen de behandeling te beginnen met de laagst verkrijgbare dosis. Voor deze patiënten moet een combinatietherapie met weerstandverhogende middelen (bijvoorbeeld misoprostol of protonpompremmers) worden overwogen. Dit geldt ook voor patiënten die een concomiterende lage dosis acetylsalicylzuur of andere geneesmiddelen nodig hebben die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie hieronder in rubriek 4.5). Regelmatige klinische controle wordt geadviseerd.

Indien bij patiënten met een voorgeschiedenis van GI-toxiciteit, met name ouderen, ongewone abdominale symptomen optreden (in het bijzonder GI-bloedingen), moeten zij dit bij hun arts melden, vooral in de beginstadia van de behandeling.

Er moet zorgvuldig worden gehandeld bij patiënten die concomiterende geneesmiddelen krijgen toegediend die het risico op ulceratie of bloedingen verhogen, zoals orale corticosteroiden, anticoagulanten zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of bloedplaatjesaggrateremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Wanneer GI-bloedingen of ulceratie optreedt bij patiënten die lornoxicam gebruiken, dient de behandeling te worden gestaakt.

Bij het voorschrijven van NSAID's bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn) is zorgvuldigheid geboden aangezien hun toestand hierdoor kan verslechteren (zie rubriek 4.8).

Bij ouderen komt vaker een negatieve respons voor op NSAID's, met name gastro-intestinale bloedingen en perforatie, mogelijk met de dood tot gevolg (zie rubriek 4.3).

.....

Goede controle en advies zijn van groot belang bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of milde tot matige congestieve hartinsufficiëntie aangezien vochtretentie en oedeem zijn gemeld in verband met NSAID-therapie.

Uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens blijkt dat gebruik van bepaalde NSAID's (met name bij hoge doses en bij langdurige behandeling) kan leiden tot een licht verhoogd risico op arteriële trombotische aandoeningen (bijvoorbeeld een myocardinfarct of een beroerte). Er zijn onvoldoende gegevens om een dergelijk risico voor lornoxicam te kunnen uitsluiten.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestieve hartinsufficiëntie, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële aandoening, en/of cerebrovasculaire aandoening mogen alleen na zorgvuldige overwegingen met lornoxicam worden behandeld. Bij patiënten met risicofactoren voor hart- en vaatziekten dient eveneens zorgvuldigheid te worden betracht voordat een langdurige behandeling wordt gestart (bijvoorbeeld hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken).

Zwangerschap en lactatie – rubriek 4.6

Er is besloten om de volgende opmerking op te nemen:

Lornoxicam wordt contra-geïndiceerd vanaf het derde trimester van de zwangerschap en mag niet worden gebruikt tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap en tijdens de bevalling aangezien er geen klinische gegevens over blootgestelde zwangerschappen beschikbaar zijn.

Invloed op de rijvaardigheid en het bedienen van machines – rubriek 4.7

Er is besloten om de volgende opmerking op te nemen:

Patiënten die tijdens de behandeling met lornoxicam last krijgen van duizeligheid en/of slaperigheid, dienen geen auto te rijden of machines te bedienen.

Farmacodynamische eigenschappen – rubriek 5.1

De verschillende door de lidstaten gehanteerde formuleringen van de beschrijving van de farmacodynamische eigenschappen zijn geharmoniseerd.

Farmacokinetische eigenschappen – rubriek 5.2

De verschillende door de lidstaten gehanteerde formuleringen van de beschrijving van de farmacokinetische eigenschappen zijn geharmoniseerd. De ophoping van lornoxicam bij patiënten met een chronische leveraandoening bij hogere doses (12 mg per dag of 16 mg per dag) zoals waargenomen in onderzoek CT13, is beschreven in de SPK:

Er is geen sprake van een significante verandering in het kinetische profiel van lornoxicam bij patiënten met nier- of leverfalen, afgezien van ophoping bij patiënten met een chronische leveraandoening na zeven dagen behandeling met een dagelijkse dosis van 12 mg en 16 mg.

Preklinische veiligheidsgegevens – rubriek 5.3

De verschillen tussen de lidstaten zijn geharmoniseerd.

- **Veiligheid**

Veiligheidsdatabase, aantal patiënten en blootstelling

De veiligheidsdatabase bevat alle onderzoeken naar lornoxicam die onder toezicht van Nycomed Pharma zijn uitgevoerd (door derden uitgevoerde onderzoeken zijn uitgesloten), waarbij in totaal 12 570 patiënten betrokken waren waarvan er 7 427 lornoxicam gebruikten.

Er zijn gegevens van 103 klinische onderzoeken in de veiligheidsdatabase opgenomen, waaronder 57 dubbelblinde onderzoeken, vier enkelblinde onderzoeken en vijftig open onderzoeken waarvan acht het vervolg waren van gerandomiseerde onderzoeken.

Bij de 103 onderzoeken, waarvan 43 onderzoeken met 810 patiënten werden aangeduid als fase I-onderzoek, waren meer dan 12 000 patiënten betrokken. Lornoxicam werd getest in 34 onderzoeken naar pijn met 7 761 patiënten. De klassieke reumatologische aandoeningen werden onderzocht in 26 onderzoeken met 3 621 patiënten: twaalf onderzoeken naar reumatoïde artritis (RA), acht onderzoeken naar osteoartritis (OA), drie naar beide indicaties en drie naar andere reumatologische indicaties (d.w.z. ankylosing spondylitis (AKS), niet-artritische reuma en acute jicht). Van het totaal aantal patiënten gebruikte 57,8 % (7 046/12 192) lornoxicam (zie onderstaande tabel).

Tabel Aantal patiënten per indicatie en behandeling

Indication	(#)	Lornoxicam	Placebo	Comparators	Total
Phase I	(43)	626	62	122	810
Pain	(34)	4,065	718	2,978	7,761
Rheumatology	(26)	2,355	474	792	3,621
Total	(103)	7,046	1,254	3,892	12,192

Data from Appendix [Table 2.7.4.1.1](#)

Indicatie Lornoxicam Placebo Vergelijkingsgeneesmiddelen Totaal
Fase I
Pijn
Reumatologie
Totaal
Gegevens uit [tabel 2.7.4.1.1](#) van de bijlage

Bijwerkingen

In de onderstaande tabel zijn de percentages patiënten met bijwerkingen weergegeven op basis van de incidentie volgens de SOC (systeem orgaanclassificatie van de WHO), de dosis lornoxicam en de indicatie. Bij in totaal 21 % van de patiënten trad ten minste één bijwerking op. Incidentie per dosis was: 17,0 % (8 mg), 27,0 % (12 mg) en 22,7 % (16 mg). Zoals bij alle NSAID's kwamen gastro-intestinale (GI) bijwerkingen het meest voor (14 %), gevolgd door bijwerkingen in verband met het centrale zenuwstelsel (CNS), het perifere zenuwstelsel (PNS), de psyche (Psych) (6 %), overige (2 %), het hele lichaam (2 %) en de huid (1 %). Bijwerkingen in verband met andere systeemorganen (SOC's) kwamen voor bij minder dan 1 % van de patiënten.

Tabel Incidentie van gemelde bijwerkingen voor lornoxicam volgens SOC, indicatie en dosis

Indicatie dosis lornoxicam	Pijn						Reumatologie						Totaal
	Laag	8 mg	12 m g	16 m g	Hoog	Totaal	Laag	8 mg	12 mg	16 m g	Hoog	Totaal	Totaal
Aantal blootgestelde patiënten	604	1 265	587	1 054	467	3 908	285	841	575	698	167	2 352	6 260
% patiënten met bijwerkingen	14	14	24	21	22	18	20	22	30	26	22	26	21
Gastro-intestinaal	5	7	19	14	15	11	12	15	21	21	15	18	14
CNS, PNS, Psych.	9	5	6	6	4	6	6	6	8	3	1	6	6
Overige	1	1	1	2	4	2	0,4	1	2	2	3	2	2
Hele lichaam	3	2	2	2	1	2	2	1	2	1	2	2	2
Huid	0,2	0,6	0,3	1	1	0,7	3	2	3	2	4	3	1
Cardiovasculair	0,5	0,6	0,3	0,4	0,2	0,4		0,5	1	0,6		0,5	0,5
Hematologie	0,2	0,2	0,2	0,1	0,4	0,2	0,4	0,2	0,5	1		0,6	0,4
Urinewegen		0,1	0,2	0,4	0,2	0,2		0,8	0,9	0,3		0,6	0,3
Metabolisch/Endocrine			0,2			0,0	0,7	0,6	1	0,6	0,6	0,8	0,3
Luchtwegen	0,3		0,2	0,2	0,2	0,2		0,4	0,7	0,4	0,6	0,5	0,3
Lever		0,2				0,1		0,5	0,7	0,1	0,6	0,4	0,2

Gegevens uit tabel 2.13 in het Klinisch veiligheidsrapport van 21 december 2001

Ernstige bijwerkingen/overlijden/overige significante gevallen

■ Ernstige bijwerkingen

De algemene incidentie van ernstige bijwerkingen voor lornoxicam was 0,6 %. Deze steeg bij een langere behandelingsduur (0,3 %, 0,5 % en 1,9 % voor respectievelijk kortdurende, middellange en langdurige behandeling) en werd beïnvloed door de kwetsbaarheid van patiënten met chronische ziekten bij langdurige behandeling: het merendeel van de patiënten met SADR had RA of was ouder en was betrokken bij onderzoeken naar post-operatieve pijn, bijvoorbeeld na een heupvervangingsoperatie.

In de vakliteratuur varieert de incidentie van ernstige bijwerkingen voor NSAID's tussen 0,3 % en 4,7 %, waaruit blijkt dat het risico op ernstige bijwerkingen bij lornoxicam vergelijkbaar is met dat van andere NSAID's.

Hoewel reeds een aanzienlijk aantal patiënten met lornoxicam is behandeld, zijn voor het middel tot nu toe slechts weinig van de van andere NSAID's bekende ernstige bijwerkingen gemeld. Ernstige bijwerkingen in verband met de urinewegen, het centrale zenuwstelsel en de huid zijn niet gemeld. Bijwerkingen met betrekking tot de lever en hematologie waren alle mild van aard.

■ Overlijden

Acht patiënten overleden na behandeling met lornoxicam, drie patiënten na behandeling met vergelijkingsgeneesmiddelen; na behandeling met parenterale lornoxicam is geen melding gemaakt van overleden patiënten. De overlijdensfrequentie per patiënt per jaar voor lornoxicam was 0,007; het corresponderende getal voor actieve behandeling met vergelijkingsgeneesmiddelen was bijna driemaal zo hoog (0,020).

Drie van de patiënten die lornoxicam gebruikten, namen deel aan een onderzoek naar de werkzaamheid van lornoxicam tegen pijn ten gevolge van botmetastasen bij prostaatkanker, wat bij twee van deze patiënten de doodsoorzaak was. De derde patiënt overleed aan een myocardinfarct. Drie andere gevallen hadden een cardiovasculaire oorzaak en traden op bij patiënten met reumatologische aandoeningen die deelnamen aan langdurige onderzoeken. De voor lornoxicam gemelde gevallen van overleden patiënten werden door de verantwoordelijke onderzoeker geen van alle geacht in verband te staan met de behandeling en zijn wellicht het gevolg van de omstandigheid dat multimorbide patiënten bij deze onderzoeken betrokken waren.

Aanbevelingen in de SPK

Contra-indicaties – rubriek 4.3

- Voor alle farmaceutische vormen en sterkten van lornoxicam zijn de volgende contra-indicaties goedgekeurd:
 - het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

Daarnaast is de volgende formulering opgenomen, zoals in oktober 2005 en januari 2007 door de PhVWP goedgekeurd:

- *voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen of perforatie in verband met eerdere behandeling met NSAID's;*
- *actieve of voorgeschiedenis van terugkerend peptische ulcera/bloedingen (twee of meer duidelijke gevallen van bewezen ulceratie of bloeding);*
- *ernstig hartfalen.*

Wisselwerking met andere geneesmiddelen en andere vormen van wisselwerking – rubriek 4.5

Voor verschillende geneesmiddelen die een wisselwerking veroorzaken en die in combinatie met NSAID's/lornoxicam het risico op toxiciteit mogelijk vergroten, is de aanbeveling inzake controle van geneesmiddelen (voor methotrexaat, lithium en cyclosporine) in de SPK opgenomen.

- Voor alle farmaceutische vormen en sterkten van lornoxicam is besloten het volgende op te nemen:
 - *methotrexaat: verhoogde serumconcentratie van methotrexaat, met verhoogde toxiciteit als mogelijk gevolg. Wanneer een concomiterende behandeling nodig is, is nauwgezette controle noodzakelijk.*
 - *Lithium: NSAID's remmen de afvoer van lithium door de nieren, waardoor de serumconcentratie van lithium de toxiciteitsgrenzen kan overschrijden. Derhalve dient de serumconcentratie van lithium te worden gecontroleerd, met name bij aanvang, aanpassing en het stopzetten van de behandeling.*
 - *Cyclosporine: verhoogde serumconcentratie van cyclosporine. De nefrotoxiciteit van cyclosporine kan worden versterkt door de werking van nierprostaglandinen. Tijdens de gecombineerde behandeling dient de nierfunctie te worden gecontroleerd.*

Ongewenste effecten – rubriek 4.8

- Voor alle farmaceutische vormen en sterkten van lornoxicam is besloten de volgende aanvullende ongewenste effecten op te nemen: gewichtsveranderingen, ecchymose, verlengde stollingstijd, bronchospasmen, rinitis, geperforeerde peptische ulcera, purpura, verhoogd ureumstikstof- en creatininegehalte in het bloed.

Daarnaast is de volgende formulering opgenomen, zoals in oktober 2005 en januari 2007 door de PhVWP goedgekeurd:

De meest waargenomen gevallen bij NSAID's zijn gastro-intestinaal van aard. Peptische ulcera, perforatie of GI-bloedingen, soms dodelijk, kunnen optreden, met name bij ouderen (zie rubriek 4.4).

Oedemen, hypertensie en hartfalen zijn gemeld in verband met behandeling met NSAID's.

Uit klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens blijkt dat het gebruik van bepaalde NSAID's (met name bij hoge doses en bij langdurige behandeling) kan leiden tot een licht verhoogd risico op arteriële trombotische aandoeningen (bijvoorbeeld een myocardinfarct of een beroerte) (zie rubriek 4.4).

• Conclusies

De aanvrager heeft in het algemeen op bevredigende wijze geantwoord op de vragen die tijdens de procedure aan de orde zijn gebracht, hoewel de database inzake de werkzaamheid en veiligheid van de vergunninghouder kleine tekortkomingen vertoont die voornamelijk te maken hebben met kortdurende klinische onderzoeken die 15 tot 20 jaren geleden zijn uitgevoerd.

De vergunninghouder heeft de kerninformatie van de PhVWP inzake de gastro-intestinale veiligheid, huidreacties en de cardiovasculaire veiligheid van NSAID's (oktober 2005) toegepast. De recente kerninformatie van de PhVWP met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheid van NSAID's (januari 2007) is ook in de overweging opgenomen.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- de verwijzing tot doel had de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter te harmoniseren,
- de door de vergunninghouders voorgestelde samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn beoordeeld op grond van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke bespreking binnen het Comité,

adviseert het CHMP goedkeuring van de wijziging van de vergunning(en) voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Xefo en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xefo en geassocieerde namen (zie Bijlage I), 4 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat 4 mg lornoxicam.

Hulpstoffen: lactose 94 mg

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Wit tot geelachtige, langwerpige filmomhulde tabletten met opdruk “L04”

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Kortetermijn behandeling van acute lichte tot matige pijn
- Symptomatische behandeling van pijn en inflammatie bij osteoarthritis
- Symptomatische behandeling van pijn en inflammatie bij reumatoïde artritis

4.2 Dosering en wijze van toediening

De gepaste dosering moet voor elke patiënt afzonderlijk worden bepaald op basis van zijn of haar reactie op de behandeling.

Pijn

Dagelijks 8-16 mg Lornoxicam verdeeld in 2 tot 3 doses. Maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 16 mg.

Osteoarthritis en Reumatoïde artritis

De aanbevolen initiële dosis is 12 mg lornoxicam per dag verdeeld in 2 tot 3 doses. De onderhoudsdosis mag de dagelijkse dosis van 16 mg lornoxicam niet overschrijden.

Xefo filmomhulde tabletten zijn bestemd voor oraal gebruik en moeten ingenomen worden met een voldoende hoeveelheid vloeistof.

Aanvullende informatie voor bijzondere bevolkingsgroepen

Kinderen en adolescenten

Lornoxicam wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Ouderen

Voor ouderen ouder dan 65 jaar is geen aanpassing van de dosering vereist behalve bij verminderde nier- of leverfunctie. Lornoxicam moet met de nodige voorzichtigheid worden gegeven omdat gastro-intestinale bijwerkingen minder goed worden verdragen in deze groep (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis is de maximale aanbevolen dagelijkse dosis 12 mg verdeeld in 2 tot 3 doses (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met matige leverfunctiestoornis is de maximale aanbevolen dagelijkse dosis 12 mg verdeeld in 2 tot 3 doses (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagste effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortste behandelingsduur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor lornoxicam of één of meer van de hulpstoffen
- Trombocytopenie
- Overgevoeligheid (symptomen zoals astma, rinitis, angioneurotisch oedeem of urticaria) voor andere NSAID's met inbegrip van acetylsalicylzuur
- Ernstig hartlijden
- Gastro-intestinale bloeding, cerebrovasculaire bloeding of andere bloedingsstoornissen
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, die verband houdt met een vroegere behandeling met NSAID's
- Actieve maagulcus/-bloeding of voorgeschiedenis van terugkerende ulceratie of bloeding van de maag (twee of meer, duidelijk van elkaar gescheiden episodes van bewezen ulceratie of bloeding)
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Ernstige nierfunctiestoornis (serumcreatinine > 700 µmol/l)
- Het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de volgende aandoeningen mag lornoxicam alleen gegeven worden na een zorgvuldige risico-baten beoordeling:

- Nierfunctiestoornis: Lornoxicam moet met de nodige voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met lichte (serumcreatinine 150-300 µmol/l) tot matige (serumcreatinine 300-700 µmol/l) nierfunctiestoornis vanwege de afhankelijkheid van nierprostaglandines voor het onderhoud van de nierdoorbloeding. De behandeling met lornoxicam moet onderbroken worden als de nierfunctie achteruitgaat tijdens de behandeling.
- De nierfuncties moeten opgevolgd worden bij patiënten die ingrijpende operaties ondergaan, patiënten met hartinsufficiëntie, patiënten die behandeld worden met diuretica of gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen waarvan bekend is of vermoed wordt dat ze nierbeschadiging kunnen veroorzaken.
- Patiënten met bloedstillingsstoornissen: Zorgvuldige klinische monitoring en laboratoriumonderzoeken zijn aanbevolen (bv. APTT).
- Leverfunctiestoornis (bv. levercirrose): Klinische monitoring en regelmatige laboratoriumonderzoeken moeten overwogen worden bij patiënten met leverfunctiestoornis, omdat de accumulatie van lornoxicam (stijging van AUC) kan voorkomen na behandeling met dagelijkse doses van 12-16 mg. Afgezien hiervan lijken bij leverfunctiestoornis de farmacokinetische parameters van lornoxicam niet te wijzigen in vergelijking met deze van gezonde personen.
- Langdurige behandeling (langer dan 3 maanden): Regelmatige laboratoriumonderzoeken van hematologie (hemoglobine), nierfuncties (creatinine) en leverenzymen zijn aanbevolen.
- Oudere patiënten ouder dan 65 jaar: Monitoring van nier- en leverfuncties wordt aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden bij oudere post-operatieve patiënten.

Het gelijktijdige gebruik van lornoxicam en NSAID's, inclusief selectieve cyclooxygenase-2 remmers dient te worden vermeden.

Bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagste effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortste behandelingsduur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.2, en GI en cardiovasculaire risico's hierna).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie: Er zijn gevallen gemeld van GI-bloeding, -ulceratie of -perforatie, met mogelijk dodelijke afloop, met alle NSAID's en op ieder ogenblik van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of voorgeschiedenis van ernstige GI-problemen.

Het risico op GI-bloeding, -ulceratie of -perforatie is groter naarmate de NSAID-dosis hoger is, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulceratie, vooral in geval van complicaties met bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling aanvangen met de laagst mogelijke dosis.

Een combinatietherapie met beschermende middelen (bv. misoprostol of protonpompremmers) moet overwogen worden voor deze patiënten, en ook voor patiënten die een lage dosis aspirine of andere werkzame bestanddelen nodig hebben, die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie hierna en rubriek 4.5). Regelmatige klinische monitoring wordt aanbevolen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van GI-toxiciteit, in het bijzonder bij ouderen, moeten ongewone abdominale symptomen (meer in het bijzonder GI-bloeding) melden, vooral in het beginstadium van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of bloedplaatjesremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Indien GI-bloeding of -ulceratie optreedt bij patiënten die met lornoxicam worden behandeld, moet de behandeling worden gestopt.

NSAID's moeten met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn), omdat zij hun ziekte kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Ouderen hebben een verhoogde frequentie van ongewenste reacties op NSAID's, meer in het bijzonder voor gastro-intestinale bloeding en perforatie, met mogelijk dodelijke afloop (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartinsufficiëntie, aangezien gevallen van vochtretentie en oedeem werden gemeld in combinatie met NSAID-behandelingen.

Aangepaste monitoring en middelen zijn nodig bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of lichte tot matige congestief hartfalen, aangezien vochtretentie en oedeem werden gemeld in combinatie met NSAID-behandelingen.

Klinische studies en epidemiologische gegevens laten veronderstellen dat gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder bij hoge doses en bij langdurige behandeling) geassocieerd kunnen worden met een geringe stijging van de arteriële thrombose (bijvoorbeeld myocardinfarct of hartaanval). Er zijn onvoldoende gegevens om dergelijk risico uit te sluiten voor lornoxicam.

Patiënten met een ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, ischemische hartziekte, perifere vaatziekte, en/of cerebrovasculaire ziekte mogen enkel met Lornoxicam behandeld worden na een zorgvuldige overweging. Dezelfde overwegingen moeten genomen worden alvorens een langdurige behandeling te starten bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziektes (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken)

Gelijktijdige behandeling met NSAID's en heparine in het kader van spinale of epidurale anesthesie verhoogt het risico op spinaal/epiduraal hematoom (zie rubriek 4.5).

Ernstige, in enkele gevallen dodelijke huidreacties, zoals dermatitis exfoliativa, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, werden in zeer zeldzame gevallen gemeld in combinatie met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). De patiënten lijken het grootste gevaar

voor deze reacties te lopen in een vroeg stadium van de behandeling. De reactie treedt meestal op in de eerste maand. De behandeling met lornoxicam moet worden gestopt bij de eerste tekenen van huiduitslag, slijmvliesletsels of andere tekenen van overgevoeligheid.

Lornoxicam vermindert de bloedplaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verhoogde neiging tot bloeden.

Gelijktijdige behandeling met NSAID's en tacrolimus kan het risico op nefrotoxiciteit verhogen ten gevolge van een verminderde aanmaak van prostacycline in de nier. De nierfunctie moet daarom nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten die een combinatiebehandeling krijgen.

Zoals bij de meeste NSAID's werd een occasionele verhoging van de serumconcentratie van transaminase, verhoging van de serumconcentratie van bilirubine en van andere leverfunctieparameters gemeld, alsook verhogingen van het serumcreatinine en de bloedureumstikstof alsook andere afwijkende laboratoriumresultaten. Als dergelijke abnormale waarden significant zijn of aanhouden, moet het gebruik van lornoxicam stopgezet en moeten de gepaste onderzoeken voorgeschreven worden.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Het gebruik van lornoxicam, net zoals elk ander gekend geneesmiddel dat de cyclooxygenase/prostaglandine synthese remt, kan de fertiliteit verstoren en is niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te worden of die infertiliteitsonderzoeken ondergaan moet overwogen worden om met lornoxicam te stoppen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van lornoxicam en

- Cimetidine: verhoogde plasmaconcentratie van lornoxicam. (Er werd geen interactie aangetoond tussen lornoxicam en ranitidine, of tussen lornoxicam en antaciden).
- Anticoagulantia: NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4). Zorgvuldige monitoring van INR is nodig.
- Fenprocoumon: verminderd effect van de behandeling met fenprocoumon.
- Heparine: NSAID's verhogen het risico op spinaal of epiduraal hematoom bij gelijktijdig gebruik met heparine in het kader van spinale of epidurale anesthesie.
- ACE-remmers: het antihypertensieve effect van de ACE-remmer kan afnemen.
- Diuretica: verminderd diuretisch en antihypertensief effect van lisdiuretica en thiazide diuretica.
- Bètablokkers: verminderde antihypertensieve doeltreffendheid
- Digoxine: verminderde klaring van digoxine door de nieren.
- Corticosteroïden: verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).
- Quinolone-antibiotica: verhoogd risico op convulsies
- Bloedplaatjesremmers: verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- Andere NSAID's: verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding
- Methotrexaat: verhoogde serumconcentratie van methotrexaat. Dit kan tot verhoogde toxiciteit leiden. Bij gelijktijdige behandeling is een zorgvuldige monitoring nodig.
- Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- Lithium: NSAID's remmen de renale lithiumklaring, zodat de serumconcentratie van lithium boven de toxiciteitsdrempel kan stijgen. Daarom moet de serumconcentratie van lithium gecontroleerd worden, vooral bij de aanvang, het bijsturen en de stopzetting van de behandeling.
- Cyclosporine: verhoogde serumconcentratie van cyclosporine. De nefrotoxiciteit van cyclosporine kan verhoogd worden door prostaglandine gemedieerde effecten. Tijdens een gecombineerde behandeling moet de nierfunctie worden gecontroleerd.
- Sulfonylurea: verhoogd risico op hypoglykemie

- Bekende inductoren en remmers van CYP2C9 iso-enzymen: Lornoxicam (net zoals andere NSAID's afhankelijk van het cytochroom P450 2C9 (CYP2C9 iso-enzym)) heeft interacties met bekende inductoren en remmers van CYP2C9 iso-enzymen (zie rubriek 5.2 Biotransformatie).
- Tacrolimus: verhoogt het risico op nefrotoxiciteit ten gevolge van een verminderde synthese van prostacycline in de nier. Tijdens een gecombineerde behandeling moet de nierfunctie worden gecontroleerd.

Voedsel kan de absorptie met ongeveer 20 procent verminderen en de Tmax verhogen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lornoxicam is gecontraïndiceerd in het derde trimester van de zwangerschap, en het gebruik ervan tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap en tijdens de bevalling is niet aanbevolen, aangezien geen klinische gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap.

Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar over het gebruik van lornoxicam bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Remming van de aanmaak van prostaglandines kan de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo/de foetus ongunstig beïnvloeden. Gegevens van epidemiologische studies duiden op een verhoogd risico op miskraam en/of hartafwijkingen na gebruik van een prostaglandinesynthese-remmer in het begin van de zwangerschap. Het risico neemt vermoedelijk toe met de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren werd aangetoond dat de toediening van een prostaglandinesynthese-remmer leidt tot een verhoogd risico op verlies vóór en na de innesteling en van embryofoetale letaliteit. Tijdens het eerste en het tweede trimester van de zwangerschap mogen remmers van de prostaglandinesynthese niet worden gegeven tenzij dit duidelijk nodig is.

Prostaglandinesynthese-remmers, gegeven tijdens het derde trimester van de zwangerschap, kunnen de foetus blootstellen aan cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige sluiting van het arteriële kanaal en longhypertensie) en nierfunctiestoornis met nierinsufficiëntie en dus een vermindering van de hoeveelheid vruchtwater als mogelijk gevolg. Aan het einde van de zwangerschap kunnen remmers van de prostaglandinesynthese de moeder en de foetus blootstellen aan langere bloedingstijden en remming van de baarmoedercontracties, die de bevalling kunnen uitstellen of verlengen. Daarom is het gebruik van lornoxicam gecontraïndiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van lornoxicam in de moedermelk. Lornoxicam wordt in vrij hoge concentraties uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Daarom mag lornoxicam niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die zich tijdens de behandeling met lornoxicam duizelig en/of slaperig voelen, moeten afzien van het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen van NSAID's zijn van gastro-intestinale aard. Maagulcera, GI-perforatie of -bloeding kunnen voorkomen die in het bijzonder bij ouderen soms fataal aflopen (zie rubriek 4.4). Nausea, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemese, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gemeld na gebruik van NSAID's. Minder vaak kwam gastritis voor.

Ongeveer 20% van de patiënten behandeld met lornoxicam krijgt te maken met bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen van lornoxicam zijn nausea, dyspepsie, slechte vertering, buikpijn, braken en diarree. In de beschikbare studies deden die symptomen zich voor bij minder dan 10% van de patiënten.

Oedeem, hypertensie, en hartfalen, werden gerapporteerd in associatie met NSAID-behandeling.

Klinische studies en epidemiologische gegevens laten veronderstellen dat gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder bij hoge doses en bij langdurige behandeling) geassocieerd kunnen worden met een geringe stijging van de arteriële thrombose (bijvoorbeeld myocardinfarct of hartaanval) (zie rubriek 4.4).

Hierna worden de bijwerkingen opgesomd die in het algemeen bij meer dan 0,05 procent van de 6.417 behandelde patiënten voorkwamen in de klinische studies fase II, III en IV.

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/100$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: Faryngitis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: Anemie, trombocytopenie, leukopenie, langdurige bloedingen

Zeer zelden: Ecchymose.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoeligheid.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Anorexie, gewichtsveranderingen.

Psychische stoornissen

Soms: Slapeloosheid, depressie.

Zelden: Verwardheid, nervositeit, rusteloosheid.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Lichte en voorbijgaande hoofdpijn, duizeligheid

Zelden: Slaperigheid, paresthesie, dysgeusie, tremor, migraine.

Oogaandoeningen

Soms: Conjunctivitis.

Zelden: Gezichtsstoornissen.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Duizeligheid, oorsuizingen.

Hartaandoeningen

Soms: Hartkloppingen, tachycardie, oedeem, hartfalen.

Bloedvataandoeningen

Soms: Opvliegers, oedeem.

Zelden: Hypertensie, hot flush, hemorrhagie, hematoom.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Rhinitis.

Zelden: Kortademigheid, hoesten, bronchospasmen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Nausea, buikpijn, dyspepsie, diarree, braken.

Soms: Constipatie, flatulentie, oprispingen, droge mond, gastritis, maagulcus, buikpijn, ulcus duodeni, mondulcus.

Zelden: Melaena, hematemese, stomatitis, oesofagitis, gastro-oesofagale reflux, dysfagie, stomatitis aphthosa, glossitis, geperforeerde maagulcus.

Lever- en galaandoeningen

Soms: Verhoogde waarden voor leverfunctietests, SGPT (ALT) of SGOT (AST).

Zelden: Abnormale leverfunctie.

Zeer zelden: Hepatocellulaire schade.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Rash, pruritus, hyperhidrose, erythemateuze rash, urticaria, alopecie.

Zelden: Dermatitis, purpura.

Zeer zelden: Oedeem en bulleuze reacties, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms: Artralgie.

Zelden: Botpijn, spierspasmen, myalgie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Nycturie, mictiestoornissen, verhoging van de hoeveelheid bloedureumstikstof en van de creatiniewaarde.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Malaise, gelaatsoedeem

Zelden: Asthenie

4.9 Overdosering

Tot nu toe zijn geen gevallen van overdosering bekend die het mogelijk maken de gevolgen van overdosering te omschrijven of specifieke maatregelen voor te stellen. Niettemin kan worden verwacht dat zich de volgende symptomen zullen voordoen na een overdosering lornoxicam: Nausea, braken, hersensymptomen (duizeligheid, gezichtsstoornissen). Ernstige symptomen zijn ataxie die kan leiden tot coma en krampen, lever- en nierbeschadiging en misschien coagulatiestoornissen.

Bij een werkelijke of vermoede overdosis moet de medicatie worden stopgezet. Wegens zijn korte halfwaardetijd wordt lornoxicam snel uitgescheiden. Lornoxicam is niet dialyseerbaar. Tot nu toe is geen specifiek antidotum bekend. De gebruikelijke noodmaatregelen, met inbegrip van een maagspoeling, dienen te worden overwogen. In principe kan alleen de toediening van actieve kool onmiddellijk na de inname van lornoxicam leiden tot een verminderde absorptie van het preparaat. Gastro-intestinale aandoeningen kunnen bijvoorbeeld worden behandeld met een prostaglandine-analogon of ranitidine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-steroidale anti-inflammatoire en antireumatische producten, oxicams

ATC-code: M01 AC05

Lornoxicam is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel met analgetische eigenschappen en behoort tot de klasse van de oxicams. De werking van lornoxicam berust hoofdzakelijk op een remmende werking op de synthese van prostaglandines (remming van het cyclooxygenase-enzym) die leidt tot een desensibilisering van de perifere nociceptoren en bijgevolg tot een ontstekingsremmend effect. Bovendien werd een centraal effect op de nociceptie gesuggereerd, dat onafhankelijk lijkt te zijn van de ontstekingsremmende effecten.

Lornoxicam heeft geen effect op de vitale functies (bv. lichaamstemperatuur, ademhalingsfrequentie, hartfrequentie, bloeddruk, ECG, spirometrie).

De analgetische eigenschappen van lornoxicam werden met succes aangetoond in diverse klinische studies tijdens de ontwikkeling van het geneesmiddel.

Ten gevolge van lokale gastro-intestinale irritatie en een systemisch ulcerogeen effect dat verband houdt met de remming van de prostaglandine-synthese (PG), zijn gastro-intestinale sequelae veel voorkomende bijwerkingen na behandeling met lornoxicam of andere NSAID's.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lornoxicam wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. De maximale plasmaconcentraties worden na ongeveer 1-2 uur bereikt. De absolute biodisponibiliteit van lornoxicam bedraagt 90-100%. Er werd geen first-pass-effect vastgesteld. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd is 3-4 uur.

Gelijktijdige inname van lornoxicam met de maaltijden vermindert de $C_{\max}$ met ongeveer 30% en verhoogt de $T_{\max}$ van 1,5 tot 2,3 uur. De absorptie van lornoxicam (berekend als AUC) kan gereduceerd zijn tot 20%.

Distributie

Lornoxicam wordt in het plasma aangetroffen in ongewijzigde vorm en als gehydroxyleerde metaboliet. De binding van lornoxicam aan plasma-eiwitten is 99% en niet afhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie

Lornoxicam wordt grotendeels gemetaboliseerd in de lever, hoofdzakelijk tot het inactieve 5-hydroxylornoxicam door hydroxylatie. CYP2C9 speelt een rol bij de biotransformatie van lornoxicam. Ten gevolge van genetisch polymorfisme zijn er trage en snelle metabolieten voor dit enzym, wat kan leiden tot een aanzienlijke verhoging van de plasmaconcentratie van lornoxicam in trage metabolieten. De gehydroxyleerde metaboliet bezit geen farmacologische activiteit. Lornoxicam wordt volledig gemetaboliseerd, ongeveer 2/3 wordt uitgescheiden via de lever en 1/3 via de nieren, als een inactieve stof.

Bij testen op proefdieren induceerde lornoxicam geen leverenzymen. De gegevens van klinische proeven tonen geen ophoping van lornoxicam aan na herhaalde giften, als de aanbevolen dosis wordt gevolgd. Die bevinding werd gestaafd door gegevens inzake geneesmiddelencontrole, verkregen uit één jaar durende studies.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van de moederverbinding is 3 tot 4 uur. Na oraal gebruik wordt ongeveer 50% uitgescheiden in de faeces en 42% via de nieren, hoofdzakelijk in de vorm van 5-hydroxylornoxicam. De eliminatiehalfwaardetijd van 5-hydroxylornoxicam is ongeveer 9 uur na parenterale toediening één of twee keer per dag.

Bij oudere patiënten ouder dan 65 jaar is de klaring met 30-40% verminderd. Afgezien van de verminderde klaring is er geen significante verandering in het kinetisch profiel van lornoxicam bij oudere patiënten.

Er is geen significante verandering in het kinetisch profiel van lornoxicam bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, met uitzondering van accumulatie bij patiënten met chronisch leverlijden na 7 dagen behandeling met dagelijkse doses van 12 en 16 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een bijzonder risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Lornoxicam vertoonde renale toxiciteit en veroorzaakte gastro-intestinale ulceratie in toxiciteitsstudies in eenmalige en herhaalde doseringen op diverse soorten.

Bij dieren werd aangetoond dat de toediening van een remmer van de prostaglandinesynthese leidt tot een verhoogd risico op verlies vóór en na de innesteling en van embryofoetale letaliteit. Bovendien werd een verhoogde incidentie van diverse afwijkingen, waaronder cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen toegediend tijdens de organogenetische periode.

Bij ratten verminderde lornoxicam de fertiliteit (effecten op ovulatie en nidatie), en beïnvloedde het de zwangerschap en de bevalling. Bij konijnen en ratten veroorzaakte lornoxicam een vroegtijdige sluiting van het arterieel kanaal ten gevolge van de remming van de cyclooxygenase.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Povidone K30
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

Omhuiling:

Macrogol
Titaandioxide (E171)
Talk
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blister: Bewaren beneden 30°C

Tablettencontainer: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blister:

Opake PVC/Aluminium. Elke blister bevat 10 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootten: 10, 20, 30, 50 en 100 filmomhulde tabletten.

Tablettencontainer

Amberkleurig glas, klasse III (hydrolytisch) met een aluminium schroefdop als sluiting.

Verpakkingsgrootten: 250 en 500 filmomhulde tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xefo en geassocieerde namen (zie Bijlage I), 8 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat 8 mg lornoxicam.

Hulpstoffen: lactose 90 mg

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Wit tot geelachtige, langwerpige filmomhulde tabletten met opdruk “L08”

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Kortetermijn behandeling van acute lichte tot matige pijn
- Symptomatische behandeling van pijn en inflammatie bij osteoarthritis
- Symptomatische behandeling van pijn en inflammatie bij reumatoïde artritis

4.2 Dosering en wijze van toediening

De gepaste dosering moet voor elke patiënt afzonderlijk worden bepaald op basis van zijn of haar reactie op de behandeling.

Pijn

Dagelijks 8-16 mg Lornoxicam verdeeld in 2 tot 3 doses. Maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 16 mg.

Osteoarthritis en Reumatoïde artritis

De aanbevolen initiële dosis is 12 mg lornoxicam per dag verdeeld in 2 tot 3 doses. De onderhoudsdosis mag de dagelijkse dosis van 16 mg lornoxicam niet overschrijden.

Xefo filmomhulde tabletten zijn bestemd voor oraal gebruik en moeten ingenomen worden met een voldoende hoeveelheid vloeistof.

Aanvullende informatie voor bijzondere bevolkingsgroepen

Kinderen en adolescenten

Lornoxicam wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Ouderen

Voor ouderen ouder dan 65 jaar is geen aanpassing van de dosering vereist behalve bij verminderde nier- of leverfunctie. Lornoxicam moet met de nodige voorzichtigheid worden gegeven omdat gastro-intestinale bijwerkingen minder goed worden verdragen in deze groep (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis is de maximale aanbevolen dagelijkse dosis 12 mg verdeeld in 2 tot 3 doses (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met matige leverfunctiestoornis is de maximale aanbevolen dagelijkse dosis 12 mg verdeeld in 2 tot 3 doses (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagste effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortste behandelingsduur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor lornoxicam of één of meer van de hulpstoffen
- Trombocytopenie
- Overgevoeligheid (symptomen zoals astma, rinitis, angioneurotisch oedeem of urticaria) voor andere NSAID's met inbegrip van acetylsalicylzuur
- Ernstig hartlijden
- Gastro-intestinale bloeding, cerebrovasculaire bloeding of andere bloedingsstoornissen
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, die verband houdt met een vroegere behandeling met NSAID's
- Actieve maagulcus/-bloeding of voorgeschiedenis van terugkerende ulceratie of bloeding van de maag (twee of meer, duidelijk van elkaar gescheiden episodes van bewezen ulceratie of bloeding)
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Ernstige nierfunctiestoornis (serumcreatinine > 700 µmol/l)
- Het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de volgende aandoeningen mag lornoxicam alleen gegeven worden na een zorgvuldige risico-baten beoordeling:

- Nierfunctiestoornis: Lornoxicam moet met de nodige voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met lichte (serumcreatinine 150-300 µmol/l) tot matige (serumcreatinine 300-700 µmol/l) nierfunctiestoornis vanwege de afhankelijkheid van nierprostaglandines voor het onderhoud van de nierdoorbloeding. De behandeling met lornoxicam moet onderbroken worden als de nierfunctie achteruitgaat tijdens de behandeling.
- De nierfuncties moeten opgevolgd worden bij patiënten die ingrijpende operaties ondergaan, patiënten met hartinsufficiëntie, patiënten die behandeld worden met diuretica of gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen waarvan bekend is of vermoed wordt dat ze nierbeschadiging kunnen veroorzaken.
- Patiënten met bloedstillingsstoornissen: Zorgvuldige klinische monitoring en laboratoriumonderzoeken zijn aanbevolen (bv. APTT).
- Leverfunctiestoornis (bv. levercirrose): Klinische monitoring en regelmatige laboratoriumonderzoeken moeten overwogen worden bij patiënten met leverfunctiestoornis, omdat de accumulatie van lornoxicam (stijging van AUC) kan voorkomen na behandeling met dagelijkse doses van 12-16 mg. Afgezien hiervan lijken bij leverfunctiestoornis de farmacokinetische parameters van lornoxicam niet te wijzigen in vergelijking met deze van gezonde personen.
- Langdurige behandeling (langer dan 3 maanden): Regelmatige laboratoriumonderzoeken van hematologie (hemoglobine), nierfuncties (creatinine) en leverenzymen zijn aanbevolen.
- Oudere patiënten ouder dan 65 jaar: Monitoring van nier- en leverfuncties wordt aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden bij oudere post-operatieve patiënten.

Het gelijktijdige gebruik van lornoxicam en NSAID's, inclusief selectieve cyclooxygenase-2 remmers dient te worden vermeden.

Bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagste effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortste behandelingsduur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.2, en GI en cardiovasculaire risico's hierna).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie: Er zijn gevallen gemeld van GI-bloeding, -ulceratie of -perforatie, met mogelijk dodelijke afloop, met alle NSAID's en op ieder ogenblik van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of voorgeschiedenis van ernstige GI-problemen.

Het risico op GI-bloeding, -ulceratie of -perforatie is groter naarmate de NSAID-dosis hoger is, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulceratie, vooral in geval van complicaties met bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling aanvangen met de laagst mogelijke dosis.

Een combinatietherapie met beschermende middelen (bv. misoprostol of protonpompremmers) moet overwogen worden voor deze patiënten, en ook voor patiënten die een lage dosis aspirine of andere werkzame bestanddelen nodig hebben, die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie hierna en rubriek 4.5). Regelmatige klinische monitoring wordt aanbevolen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van GI-toxiciteit, in het bijzonder bij ouderen, moeten ongewone abdominale symptomen (meer in het bijzonder GI-bloeding) melden, vooral in het beginstadium van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of bloedplaatjesremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Indien GI-bloeding of -ulceratie optreedt bij patiënten die met lornoxicam worden behandeld, moet de behandeling worden gestopt.

NSAID's moeten met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn), omdat zij hun ziekte kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Ouderen hebben een verhoogde frequentie van ongewenste reacties op NSAID's, meer in het bijzonder voor gastro-intestinale bloeding en perforatie, met mogelijk dodelijke afloop (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartinsufficiëntie, aangezien gevallen van vochtretentie en oedeem werden gemeld in combinatie met NSAID-behandelingen.

Aangepaste monitoring en middelen zijn nodig bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of lichte tot matige congestief hartfalen, aangezien vochtretentie en oedeem werden gemeld in combinatie met NSAID-behandelingen.

Klinische studies en epidemiologische gegevens laten veronderstellen dat gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder bij hoge doses en bij langdurige behandeling) geassocieerd kunnen worden met een geringe stijging van de arteriële thrombose (bijvoorbeeld myocardinfarct of hartaanval). Er zijn onvoldoende gegevens om dergelijk risico uit te sluiten voor lornoxicam.

Patiënten met een ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, ischemische hartziekte, perifere vaatziekte, en/of cerebrovasculaire ziekte mogen enkel met Lornoxicam behandeld worden na een zorgvuldige overweging. Dezelfde overwegingen moeten genomen worden alvorens een langdurige behandeling te starten bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziektes (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken)

Gelijktijdige behandeling met NSAID's en heparine in het kader van spinale of epidurale anesthesie verhoogt het risico op spinaal/epiduraal hematoom (zie rubriek 4.5).

Ernstige, in enkele gevallen dodelijke huidreacties, zoals dermatitis exfoliativa, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, werden in zeer zeldzame gevallen gemeld in combinatie met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). De patiënten lijken het grootste gevaar

voor deze reacties te lopen in een vroeg stadium van de behandeling. De reactie treedt meestal op in de eerste maand. De behandeling met lornoxicam moet worden gestopt bij de eerste tekenen van huiduitslag, slijmvliesletsels of andere tekenen van overgevoeligheid.

Lornoxicam vermindert de bloedplaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verhoogde neiging tot bloeden.

Gelijktijdige behandeling met NSAID's en tacrolimus kan het risico op nefrotoxiciteit verhogen ten gevolge van een verminderde aanmaak van prostacycline in de nier. De nierfunctie moet daarom nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten die een combinatiebehandeling krijgen.

Zoals bij de meeste NSAID's werd een occasionele verhoging van de serumconcentratie van transaminase, verhoging van de serumconcentratie van bilirubine en van andere leverfunctieparameters gemeld, alsook verhogingen van het serumcreatinine en de bloedureumstikstof alsook andere afwijkende laboratoriumresultaten. Als dergelijke abnormale waarden significant zijn of aanhouden, moet het gebruik van lornoxicam stopgezet en moeten de gepaste onderzoeken voorgeschreven worden.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Het gebruik van lornoxicam, net zoals elk ander gekend geneesmiddel dat de cyclooxygenase/prostaglandine synthese remt, kan de fertiliteit verstoren en is niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te worden of die infertiliteitsonderzoeken ondergaan moet overwogen worden om met lornoxicam te stoppen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van lornoxicam en

- Cimetidine: verhoogde plasmaconcentratie van lornoxicam. (Er werd geen interactie aangetoond tussen lornoxicam en ranitidine, of tussen lornoxicam en antaciden).
- Anticoagulantia: NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4). Zorgvuldige monitoring van INR is nodig.
- Fenprocoumon: verminderd effect van de behandeling met fenprocoumon.
- Heparine: NSAID's verhogen het risico op spinaal of epiduraal hematoom bij gelijktijdig gebruik met heparine in het kader van spinale of epidurale anesthesie.
- ACE-remmers: Het antihypertensieve effect van de ACE-remmer kan afnemen.
- Diuretica: verminderd diuretisch en antihypertensief effect van lisdiuretica en thiazide diuretica.
- Bètablokkers: verminderde antihypertensieve doeltreffendheid
- Digoxine: verminderde klaring van digoxine door de nieren.
- Corticosteroïden: verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).
- Quinolone-antibiotica: verhoogd risico op convulsies
- Bloedplaatjesremmers: verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- Andere NSAID's: verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding
- Methotrexaat: verhoogde serumconcentratie van methotrexaat. Dit kan tot verhoogde toxiciteit leiden. Bij gelijktijdige behandeling is een zorgvuldige monitoring nodig.
- Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- Lithium: NSAID's remmen de renale lithiumklaring, zodat de serumconcentratie van lithium boven de toxiciteitsdrempel kan stijgen. Daarom moet de serumconcentratie van lithium gecontroleerd worden, vooral bij de aanvang, het bijsturen en de stopzetting van de behandeling.
- Cyclosporine: verhoogde serumconcentratie van cyclosporine. De nefrotoxiciteit van cyclosporine kan verhoogd worden door prostaglandine gemedieerde effecten. Tijdens een gecombineerde behandeling moet de nierfunctie worden gecontroleerd.
- Sulfonylurea: verhoogd risico op hypoglykemie

- Bekende inductoren en remmers van CYP2C9 iso-enzymen: Lornoxicam (net zoals andere NSAID's afhankelijk van het cytochroom P450 2C9 (CYP2C9 iso-enzym)) heeft interacties met bekende inductoren en remmers van CYP2C9 iso-enzymen (zie rubriek 5.2 Biotransformatie).
- Tacrolimus: verhoogt het risico op nefrotoxiciteit ten gevolge van een verminderde synthese van prostacycline in de nier. Tijdens een gecombineerde behandeling moet de nierfunctie worden gecontroleerd.

Voedsel kan de absorptie met ongeveer 20 procent verminderen en de Tmax verhogen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lornoxicam is gecontraïndiceerd in het derde trimester van de zwangerschap, en het gebruik ervan tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap en tijdens de bevalling is niet aanbevolen, aangezien geen klinische gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap.

Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar over het gebruik van lornoxicam bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Remming van de aanmaak van prostaglandines kan de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo/de foetus ongunstig beïnvloeden. Gegevens van epidemiologische studies duiden op een verhoogd risico op miskraam en/of hartafwijkingen na gebruik van een prostaglandinesynthese-remmer in het begin van de zwangerschap. Het risico neemt vermoedelijk toe met de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren werd aangetoond dat de toediening van een prostaglandinesynthese-remmer leidt tot een verhoogd risico op verlies vóór en na de innesteling en van embryofoetale letaliteit. Tijdens het eerste en het tweede trimester van de zwangerschap mogen remmers van de prostaglandinesynthese niet worden gegeven tenzij dit duidelijk nodig is.

Prostaglandinesynthese-remmers, gegeven tijdens het derde trimester van de zwangerschap, kunnen de foetus blootstellen aan cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige sluiting van het arteriële kanaal en longhypertensie) en nierfunctiestoornis met nierinsufficiëntie en dus een vermindering van de hoeveelheid vruchtwater als mogelijk gevolg. Aan het einde van de zwangerschap kunnen remmers van de prostaglandinesynthese de moeder en de foetus blootstellen aan langere bloedingstijden en remming van de baarmoedercontracties, die de bevalling kunnen uitstellen of verlengen. Daarom is het gebruik van lornoxicam gecontraïndiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van lornoxicam in de moedermelk. Lornoxicam wordt in vrij hoge concentraties uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Daarom mag lornoxicam niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die zich tijdens de behandeling met lornoxicam duizelig en/of slaperig voelen, moeten afzien van het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen van NSAID's zijn van gastro-intestinale aard. Maagulcera, GI-perforatie of -bloeding kunnen voorkomen die in het bijzonder bij ouderen soms fataal aflopen (zie rubriek 4.4). Nausea, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemese, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gemeld na gebruik van NSAID's. Minder vaak kwam gastritis voor.

Ongeveer 20% van de patiënten behandeld met lornoxicam krijgt te maken met bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen van lornoxicam zijn nausea, dyspepsie, slechte vertering, buikpijn, braken en diarree. In de beschikbare studies deden die symptomen zich voor bij minder dan 10% van de patiënten.

Oedeem, hypertensie, en hartfalen, werden gerapporteerd in associatie met NSAID-behandeling.

Klinische studies en epidemiologische gegevens laten veronderstellen dat gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder bij hoge doses en bij langdurige behandeling) geassocieerd kunnen worden met een geringe stijging van de arteriële thrombose (bijvoorbeeld myocardinfarct of hartaanval) (zie rubriek 4.4).

Hierna worden de bijwerkingen opgesomd die in het algemeen bij meer dan 0,05 procent van de 6.417 behandelde patiënten voorkwamen in de klinische studies fase II, III en IV.

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/100$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: Faryngitis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: Anemie, trombocytopenie, leukopenie, langdurige bloedingen

Zeer zelden: Ecchymose.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoeligheid.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Anorexie, gewichtsveranderingen.

Psychische stoornissen

Soms: Slapeloosheid, depressie.

Zelden: Verwardheid, nervositeit, rusteloosheid.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Lichte en voorbijgaande hoofdpijn, duizeligheid

Zelden: Slaperigheid, paresthesie, dysgeusie, tremor, migraine.

Oogaandoeningen

Soms: Conjunctivitis.

Zelden: Gezichtsstoornissen.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Duizeligheid, oorsuizingen.

Hartaandoeningen

Soms: Hartkloppingen, tachycardie, oedeem, hartfalen.

Bloedvataandoeningen

Soms: Opvliegers, oedeem.

Zelden: Hypertensie, hot flush, hemorrhagie, hematoom.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Rhinitis.

Zelden: Kortademigheid, hoesten, bronchospasmen.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Nausea, buikpijn, dyspepsie, diarree, braken.

Soms: Constipatie, flatulentie, oprispingen, droge mond, gastritis, maagulcus, buikpijn, ulcus duodeni, mondulcus.

Zelden: Melaena, hematemese, stomatitis, oesofagitis, gastro-oesofagale reflux, dysfagie, stomatitis aphthosa, glossitis, geperforeerde maagulcus.

Lever- en galaandoeningen

Soms: verhoogde waarden voor leverfunctietests, SGPT (ALT) of SGOT (AST).

Zelden: Abnormale leverfunctie.

Zeer zelden: Hepatocellulaire schade.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Rash, pruritus, hyperhidrose, erythemateuze rash, urticaria, alopecie.

Zelden: Dermatitis, purpura.

Zeer zelden: Oedeem en bulleuze reacties, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms: Artralgie.

Zelden: Botpijn, spierspasmen, myalgie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Nycturie, mictiestoornissen, verhoging van de hoeveelheid bloedureumstikstof en van de creatiniewaarde.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Malaise, gelaatsoedeem

Zelden: Asthenie

4.9 Overdosering

Tot nu toe zijn geen gevallen van overdosering bekend die het mogelijk maken de gevolgen van overdosering te omschrijven of specifieke maatregelen voor te stellen. Niettemin kan worden verwacht dat zich de volgende symptomen zullen voordoen na een overdosering lornoxicam: Nausea, braken, hersensymptomen (duizeligheid, gezichtsstoornissen). Ernstige symptomen zijn ataxie die kan leiden tot coma en krampen, lever- en nierbeschadiging en misschien coagulatiestoornissen.

Bij een werkelijke of vermoede overdosis moet de medicatie worden stopgezet. Wegens zijn korte halfwaardetijd wordt lornoxicam snel uitgescheiden. Lornoxicam is niet dialyseerbaar. Tot nu toe is geen specifiek antidotum bekend. De gebruikelijke noodmaatregelen, met inbegrip van een maagspoeling, dienen te worden overwogen. In principe kan alleen de toediening van actieve kool onmiddellijk na de inname van lornoxicam leiden tot een verminderde absorptie van het preparaat. Gastro-intestinale aandoeningen kunnen bijvoorbeeld worden behandeld met een prostaglandine-analogon of ranitidine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-steroidale anti-inflammatoire en antireumatische producten, oxicams

ATC-code: M01 AC05

Lornoxicam is een niet-steroïdaal anti-inflammatoir geneesmiddel met analgetische eigenschappen en behoort tot de klasse van de oxicams. De werking van lornoxicam berust hoofdzakelijk op een remmende werking op de synthese van prostaglandines (remming van het cyclooxygenase-enzym) die leidt tot een desensibilisering van de perifere nociceptoren en bijgevolg tot een ontstekingsremmend effect. Bovendien werd een centraal effect op de nociceptie gesuggereerd, dat onafhankelijk lijkt te zijn van de ontstekingsremmende effecten.

Lornoxicam heeft geen effect op de vitale functies (bv. lichaamstemperatuur, ademhalingsfrequentie, hartfrequentie, bloeddruk, ECG, spirometrie).

De analgetische eigenschappen van lornoxicam werden met succes aangetoond in diverse klinische studies tijdens de ontwikkeling van het geneesmiddel.

Ten gevolge van lokale gastro-intestinale irritatie en een systemisch ulcerogeen effect dat verband houdt met de remming van de prostaglandine-synthese (PG), zijn gastro-intestinale sequelae veel voorkomende bijwerkingen na behandeling met lornoxicam of andere NSAID's.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lornoxicam wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. De maximale plasmaconcentraties worden na ongeveer 1-2 uur bereikt. De absolute biodisponibiliteit van lornoxicam bedraagt 90-100%. Er werd geen first-pass-effect vastgesteld. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd is 3-4 uur.

Gelijktijdige inname van lornoxicam met de maaltijden vermindert de $C_{\max}$ met ongeveer 30% en verhoogt de $T_{\max}$ van 1,5 tot 2,3 uur. De absorptie van lornoxicam (berekend als AUC) kan gereduceerd zijn tot 20%.

Distributie

Lornoxicam wordt in het plasma aangetroffen in ongewijzigde vorm en als gehydroxyleerde metaboliet. De binding van lornoxicam aan plasma-eiwitten is 99% en niet afhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie

Lornoxicam wordt grotendeels gemetaboliseerd in de lever, hoofdzakelijk tot het inactieve 5-hydroxylornoxicam door hydroxylatie. CYP2C9 speelt een rol bij de biotransformatie van lornoxicam. Ten gevolge van genetisch polymorfisme zijn er trage en snelle metabolieten voor dit enzym, wat kan leiden tot een aanzienlijke verhoging van de plasmaconcentratie van lornoxicam in trage metabolieten. De gehydroxyleerde metaboliet bezit geen farmacologische activiteit. Lornoxicam wordt volledig gemetaboliseerd, ongeveer 2/3 wordt uitgescheiden via de lever en 1/3 via de nieren, als een inactieve stof.

Bij testen op proefdieren induceerde lornoxicam geen leverenzymen. De gegevens van klinische proeven tonen geen ophoping van lornoxicam aan na herhaalde giften, als de aanbevolen dosis wordt gevolgd. Die bevinding werd gestaafd door gegevens inzake geneesmiddelencontrole, verkregen uit één jaar durende studies.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van de moederverbinding is 3 tot 4 uur. Na oraal gebruik wordt ongeveer 50% uitgescheiden in de faeces en 42% via de nieren, hoofdzakelijk in de vorm van 5-hydroxylornoxicam. De eliminatiehalfwaardetijd van 5-hydroxylornoxicam is ongeveer 9 uur na parenterale toediening één of twee keer per dag.

Bij oudere patiënten ouder dan 65 jaar is de klaring met 30-40% verminderd. Afgezien van de verminderde klaring is er geen significante verandering in het kinetisch profiel van lornoxicam bij oudere patiënten.

Er is geen significante verandering in het kinetisch profiel van lornoxicam bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, met uitzondering van accumulatie bij patiënten met chronisch leverlijden na 7 dagen behandeling met dagelijkse doses van 12 en 16 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een bijzonder risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Lornoxicam vertoonde renale toxiciteit en veroorzaakte gastro-intestinale ulceratie in toxiciteitsstudies in eenmalige en herhaalde doseringen op diverse soorten.

Bij dieren werd aangetoond dat de toediening van een remmer van de prostaglandinesynthese leidt tot een verhoogd risico op verlies vóór en na de innesteling en van embryofoetale letaliteit. Bovendien werd een verhoogde incidentie van diverse afwijkingen, waaronder cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen toegediend tijdens de organogenetische periode.

Bij ratten verminderde lornoxicam de fertiliteit (effecten op ovulatie en nidatie), en beïnvloedde het de zwangerschap en de bevalling. Bij konijnen en ratten veroorzaakte lornoxicam een vroegtijdige sluiting van het arterieel kanaal ten gevolge van de remming van de cyclooxygenase.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Povidone K30
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

Omhulling:

Macrogol
Titaandioxide (E171)
Talk
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blister:

Opake PVC/Aluminium. Elke blister bevat 10 filmomhulde tabletten.

Verpakkingsgrootten: 10, 20, 30, 50 en 100 filmomhulde tabletten.

Tablettencontainer

Amberkleurig glas, klasse III (hydrolytisch) met een aluminium schroefdop als sluiting.

Verpakkingsgrootten (Hospitaalverpakkingen): 250 en 500 filmomhulde tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xefo Rapid en geassocieerde namen (zie Bijlage I), 8 mg filmomhulde tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén filmomhulde tablet bevat 8 mg lornoxicam.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Wit tot geelachtige, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortetermijn behandeling van acute lichte tot matige pijn

4.2 Dosering en wijze van toediening

De gepaste dosering moet voor elke patiënt afzonderlijk worden bepaald op basis van zijn of haar reactie op de behandeling.

Acute pijn

8-16 mg Lornoxicam in doses van 8 mg. De eerste dag van de behandeling kan een aanvangsdosis van 16 mg worden gegeven, gevolgd door 8 mg 12 uur later. Na de eerste dag van de behandeling is de maximale aanbevolen dagelijkse dosis 16 mg.

Xefo Rapid filmomhulde tabletten zijn bestemd voor orale toediening en moeten ingenomen worden met een voldoende hoeveelheid vloeistof.

Aanvullende informatie voor bijzondere bevolkingsgroepen

Kinderen en adolescenten

Lornoxicam wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Ouderen

Voor ouderen ouder dan 65 jaar is geen aanpassing van de dosering vereist behalve bij verminderde nier- of leverfunctie. Lornoxicam moet met de nodige voorzichtigheid worden gegeven omdat gastro-intestinale bijwerkingen minder goed worden verdragen in deze groep (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Vermindering van de dosisfrequentie van Xefo Rapid tot één keer per dag wordt aanbevolen bij patiënten met nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Vermindering van de dosisfrequentie van Xefo Rapid tot één keer per dag wordt aanbevolen bij patiënten met leverfunctiestoornis.

Bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagste effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortste behandelingsduur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor lornoxicam of één of meer van de hulpstoffen
- Trombocytopenie
- Overgevoeligheid (symptomen zoals astma, rinitis, angioneurotisch oedeem of urticaria) voor andere NSAID's met inbegrip van acetylsalicylzuur
- Ernstig hartlijden
- Gastro-intestinale bloeding, cerebrovasculaire bloeding of andere bloedingsstoornissen
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, die verband houdt met een vroegere behandeling met NSAID's

- Actieve maagulcus/-bloeding of voorgeschiedenis van terugkerende ulceratie of bloeding van de maag (twee of meer, duidelijk van elkaar gescheiden episodes van bewezen ulceratie of bloeding)
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Ernstige nierfunctiestoornis (serumcreatinine > 700 µmol/l)
- Het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de volgende aandoeningen mag lornoxicam alleen gegeven worden na een zorgvuldige risico-baten beoordeling:

- Nierfunctiestoornis: Lornoxicam moet met de nodige voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met lichte (serumcreatinine 150-300 µmol/l) tot matige (serumcreatinine 300-700 µmol/l) nierfunctiestoornis vanwege de afhankelijkheid van nierprostaglandines voor het onderhoud van de nierdoorbloeding. De behandeling met lornoxicam moet onderbroken worden als de nierfunctie achteruitgaat tijdens de behandeling.
- De nierfuncties moeten opgevolgd worden bij patiënten die ingrijpende operaties ondergaan, patiënten met hartinsufficiëntie, patiënten die behandeld worden met diuretica of gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen waarvan bekend is of vermoed wordt dat ze nierbeschadiging kunnen veroorzaken.
- Patiënten met bloedstillingsstoornissen: Zorgvuldige klinische monitoring en laboratoriumonderzoeken zijn aanbevolen (bv. APTT).
- Leverfunctiestoornis (bv. levercirrose): Klinische monitoring en regelmatige laboratoriumonderzoeken moeten overwogen worden bij patiënten met leverfunctiestoornis, omdat de accumulatie van lornoxicam (stijging van AUC) kan voorkomen na behandeling met dagelijkse doses van 12-16 mg. Afgezien hiervan lijken bij leverfunctiestoornis de farmacokinetische parameters van lornoxicam niet te wijzigen in vergelijking met deze van gezonde personen.
- Langdurige behandeling (langer dan 3 maanden): Regelmatige laboratoriumonderzoeken van hematologie (hemoglobine), nierfuncties (creatinine) en leverenzymen zijn aanbevolen.
- Oudere patiënten ouder dan 65 jaar: Monitoring van nier- en leverfuncties wordt aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden bij oudere post-operatieve patiënten.

Het gelijktijdige gebruik van lornoxicam en NSAID's, inclusief selectieve cyclooxygenase-2 remmers dient te worden vermeden.

Bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagste effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortste behandelingsduur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.2, en GI en cardiovasculaire risico's hierna).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie: Er zijn gevallen gemeld van GI-bloeding, -ulceratie of -perforatie, met mogelijk dodelijke afloop, met alle NSAID's en op ieder ogenblik van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of voorgeschiedenis van ernstige GI-problemen.

Het risico op GI-bloeding, -ulceratie of -perforatie is groter naarmate de NSAID-dosis hoger is, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulceratie, vooral in geval van complicaties met bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling aanvangen met de laagst mogelijke dosis.

Een combinatietherapie met beschermende middelen (bv. misoprostol of protonpompremmers) moet overwogen worden voor deze patiënten, en ook voor patiënten die een lage dosis aspirine of andere werkzame bestanddelen nodig hebben, die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie hierna en rubriek 4.5). Regelmatige klinische monitoring wordt aanbevolen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van GI-toxiciteit, in het bijzonder bij ouderen, moeten ongewone abdominale symptomen (meer in het bijzonder GI-bloeding) melden, vooral in het beginstadium van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of bloedplaatjesremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Indien GI-bloeding of -ulceratie optreedt bij patiënten die met lornoxicam worden behandeld, moet de behandeling worden gestopt.

NSAID's moeten met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn), omdat zij hun ziekte kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Ouderen hebben een verhoogde frequentie van ongewenste reacties op NSAID's, meer in het bijzonder voor gastro-intestinale bloeding en perforatie, met mogelijk dodelijke afloop (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartinsufficiëntie, aangezien gevallen van vochtretentie en oedeem werden gemeld in combinatie met NSAID-behandelingen.

Aangepaste monitoring en middelen zijn nodig bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of lichte tot matige congestief hartfalen, aangezien vochtretentie en oedeem werden gemeld in combinatie met NSAID-behandelingen.

Klinische studies en epidemiologische gegevens laten veronderstellen dat gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder bij hoge doses en bij langdurige behandeling) geassocieerd kunnen worden met een geringe stijging van de arteriële thrombose (bijvoorbeeld myocardinfarct of hartaanval). Er zijn onvoldoende gegevens om dergelijk risico uit te sluiten voor lornoxicam.

Patiënten met een ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, ischemische hartziekte, perifere vaatziekte, en/of cerebrovasculaire ziekte mogen enkel met Lornoxicam behandeld worden na een zorgvuldige overweging. Dezelfde overwegingen moeten genomen worden alvorens een langdurige behandeling te starten bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziektes (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken)

Gelijktijdige behandeling met NSAID's en heparine in het kader van spinale of epidurale anesthesie verhoogt het risico op spinaal/epiduraal hematoom (zie rubriek 4.5).

Ernstige, in enkele gevallen dodelijke huidreacties, zoals dermatitis exfoliativa, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, werden in zeer zeldzame gevallen gemeld in combinatie met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). De patiënten lijken het grootste gevaar voor deze reacties te lopen in een vroeg stadium van de behandeling. De reactie treedt meestal op in de eerste maand. De behandeling met lornoxicam moet worden gestopt bij de eerste tekenen van huiduitslag, slijmvliesletsels of andere tekenen van overgevoeligheid.

Lornoxicam vermindert de bloedplaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verhoogde neiging tot bloeden.

Gelijktijdige behandeling met NSAID's en tacrolimus kan het risico op nefrotoxiciteit verhogen ten gevolge van een verminderde aanmaak van prostacycline in de nier. De nierfunctie moet daarom nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten die een combinatiebehandeling krijgen.

Zoals bij de meeste NSAID's werd een occasionele verhoging van de serumconcentratie van transaminase, verhoging van de serumconcentratie van bilirubine en van andere leverfunctieparameters gemeld, alsook verhogingen van het serumcreatinine en de bloedsuikerspiegel alsook andere afwijkende laboratoriumresultaten. Als dergelijke abnormale waarden significant zijn of aanhouden, moet het gebruik van lornoxicam stopgezet en moeten de gepaste onderzoeken voorgeschreven worden.

Het gebruik van lornoxicam, net zoals elk ander gekend geneesmiddel dat de cyclooxygenase/prostaglandine synthese remt, kan de fertiliteit verstoren en is niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te worden of die infertileitsonderzoeken ondergaan moet overwogen worden om met lornoxicam te stoppen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van lornoxicam en

- Cimetidine: verhoogde plasmaconcentratie van lornoxicam. (Er werd geen interactie aangetoond tussen lornoxicam en ranitidine, of tussen lornoxicam en antaciden).
- Anticoagulantia: NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4). Zorgvuldige monitoring van INR is nodig.
- Fenprocoumon: verminderd effect van de behandeling met fenprocoumon.
- Heparine: NSAID's verhogen het risico op spinaal of epiduraal hematoom bij gelijktijdig gebruik met heparine in het kader van spinale of epidurale anesthesie.
- ACE-remmers: Het antihypertensieve effect van de ACE-remmer kan afnemen.
- Diuretica: verminderd diuretisch en antihypertensief effect van lisdiuretica en thiazide diuretica.
- Bètablokkers: verminderde antihypertensieve doeltreffendheid
- Digoxine: verminderde klaring van digoxine door de nieren.
- Corticosteroïden: verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).
- Quinolone-antibiotica: verhoogd risico op convulsies
- Bloedplaatjesremmers: verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- Andere NSAID's: verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding
- Methotrexaat: verhoogde serumconcentratie van methotrexaat. Dit kan tot verhoogde toxiciteit leiden. Bij gelijktijdige behandeling is een zorgvuldige monitoring nodig.
- Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- Lithium: NSAID's remmen de renale lithiumklaring, zodat de serumconcentratie van lithium boven de toxiciteitsdrempel kan stijgen. Daarom moet de serumconcentratie van lithium gecontroleerd worden, vooral bij de aanvang, het bijsturen en de stopzetting van de behandeling.
- Cyclosporine: verhoogde serumconcentratie van cyclosporine. De nefrotoxiciteit van cyclosporine kan verhoogd worden door prostaglandine gemedieerde effecten. Tijdens een gecombineerde behandeling moet de nierfunctie worden gecontroleerd.
- Sulfonylurea: verhoogd risico op hypoglykemie
- Bekende inductoren en remmers van CYP2C9 iso-enzymen: Lornoxicam (net zoals andere NSAID's afhankelijk van het cytochroom P450 2C9 (CYP2C9 iso-enzym)) heeft interacties met bekende inductoren en remmers van CYP2C9 iso-enzymen (zie rubriek 5.2 Biotransformatie).
- Tacrolimus: verhoogt het risico op nefrotoxiciteit ten gevolge van een verminderde synthese van prostacycline in de nier. Tijdens een gecombineerde behandeling moet de nierfunctie worden gecontroleerd.

Voedsel kan de absorptie met ongeveer 20 procent verminderen en de Tmax verhogen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lornoxicam is gecontraïndiceerd in het derde trimester van de zwangerschap, en het gebruik ervan tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap en tijdens de bevalling is niet aanbevolen, aangezien geen klinische gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap.

Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar over het gebruik van lornoxicam bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Remming van de aanmaak van prostaglandines kan de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo/de foetus ongunstig beïnvloeden. Gegevens van epidemiologische studies duiden op een verhoogd risico op miskraam en/of hartafwijkingen na gebruik van een prostaglandinesyntheseremmer in het begin van de zwangerschap. Het risico neemt vermoedelijk toe met de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren werd aangetoond dat de toediening van een prostaglandinesyntheseremmer leidt tot een verhoogd risico op verlies vóór en na de innesteling en van embryofetale letaliteit. Tijdens het eerste en het tweede trimester van de zwangerschap mogen remmers van de prostaglandinesynthese niet worden gegeven tenzij dit duidelijk nodig is.

Prostaglandinesyntheseremmers, gegeven tijdens het derde trimester van de zwangerschap, kunnen de foetus blootstellen aan cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige sluiting van het arteriële kanaal en longhypertensie) en nierfunctiestoornis met nierinsufficiëntie en dus een vermindering van de hoeveelheid vruchtwater als mogelijk gevolg. Aan het einde van de zwangerschap kunnen remmers van de prostaglandinesynthese de moeder en de foetus blootstellen aan langere bloedingstijden en remming van de baarmoedercontracties, die de bevalling kunnen uitstellen of verlengen. Daarom is het gebruik van lornoxicam gecontraïndiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van lornoxicam in de moedermelk. Lornoxicam wordt in vrij hoge concentraties uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Daarom mag lornoxicam niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die zich tijdens de behandeling met lornoxicam duizelig en/of slaperig voelen, moeten afzien van het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen van NSAID's zijn van gastro-intestinale aard. Maagulcera, GI-perforatie of -bloeding kunnen voorkomen die in het bijzonder bij ouderen soms fataal aflopen (zie rubriek 4.4). Nausea, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemese, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gemeld na gebruik van NSAID's. Minder vaak kwam gastritis voor.

Ongeveer 20% van de patiënten behandeld met lornoxicam krijgt te maken met bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen van lornoxicam zijn nausea, dyspepsie, slechte vertering, buikpijn, braken en diarree. In de beschikbare studies deden die symptomen zich voor bij minder dan 10% van de patiënten.

Oedeem, hypertensie, en hartfalen, werden gerapporteerd in associatie met NSAID-behandeling.

Klinische studies en epidemiologische gegevens laten veronderstellen dat gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder bij hoge doses en bij langdurige behandeling) geassocieerd kunnen worden met een geringe stijging van de arteriële thrombose (bijvoorbeeld myocardinfarct of hartaanval) (zie rubriek 4.4).

Hierna worden de bijwerkingen opgesomd die in het algemeen bij meer dan 0,05 procent van de 6.417 behandelde patiënten voorkwamen in de klinische studies fase II, III en IV.

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/100$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: Faryngitis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: Anemie, trombocytopenie, leukopenie, langdurige bloedingen

Zeer zelden: Ecchymose.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoeligheid.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Anorexie, gewichtsveranderingen.

Psychische stoornissen

Soms: Slapeloosheid, depressie.

Zelden: Verwardheid, nervositeit, rusteloosheid.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Lichte en voorbijgaande hoofdpijn, duizeligheid

Zelden: Slaperigheid, paresthesie, dysgeusie, tremor, migraine.

Oogaandoeningen

Soms: Conjunctivitis.

Zelden: Gezichtsstoornissen.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Duizeligheid, oorsuizingen.

Hartaandoeningen

Soms: Hartkloppingen, tachycardie, oedeem, hartfalen.

Bloedvataandoeningen

Soms: Opvliegers, oedeem.

Zelden: Hypertensie, hot flush, hemorrhagie, hematoom.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Rhinitis.

Zelden: Kortademigheid, hoesten, bronchospasmen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Nausea, buikpijn, dyspepsie, diarree, braken.

Soms: Constipatie, flatulentie, oprispingen, droge mond, gastritis, maagulcus, buikpijn, ulcus duodeni, mondulcus.

Zelden: Melaena, hematemese, stomatitis, oesofagitis, gastro-oesofagale reflux, dysfagie, stomatitis aphthosa, glossitis, geperforeerde maagulcus.

Lever- en galaandoeningen

Soms: verhoogde waarden voor leverfunctietests, SGPT (ALT) of SGOT (AST).

Zelden: Abnormale leverfunctie.

Zeer zelden: Hepatocellulaire schade.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Rash, pruritus, hyperhidrose, erythemateuze rash, urticaria, alopecie.

Zelden: Dermatitis, purpura.

Zeer zelden: Oedeem en bulleuze reacties, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms: Artralgie.

Zelden: Botpijn, spierspasmen, myalgie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Nycturie, mictiestoornissen, verhoging van de hoeveelheid bloedureumstikstof en van de creatininewaarde.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Malaise, gelaatsoedeem

Zelden: Asthenie

4.9 Overdosering

Tot nu toe zijn geen gevallen van overdosering bekend die het mogelijk maken de gevolgen van overdosering te omschrijven of specifieke maatregelen voor te stellen. Niettemin kan worden verwacht dat zich de volgende symptomen zullen voordoen na een overdosering lornoxicam: Nausea, braken, hersensymptomen (duizeligheid, gezichtsstoornissen). Ernstige symptomen zijn ataxie die kan leiden tot coma en krampen, lever- en nierbeschadiging en misschien coagulatiestoornissen.

Bij een werkelijke of vermoede overdosis moet de medicatie worden stopgezet. Wegens zijn korte halfwaardetijd wordt lornoxicam snel uitgescheiden. Lornoxicam is niet dialyseerbaar. Tot nu toe is geen specifiek antidotum bekend. De gebruikelijke noodmaatregelen, met inbegrip van een maagspoeling, dienen te worden overwogen. In principe kan alleen de toediening van actieve kool onmiddellijk na de inname van lornoxicam leiden tot een verminderde absorptie van het preparaat. Gastro-intestinale aandoeningen kunnen bijvoorbeeld worden behandeld met een prostaglandine-analoon of ranitidine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-steroidale anti-inflammatoire en antireumatische producten, oxicams

ATC-code: M01 AC05

Lornoxicam is een niet-steroidaal anti-inflammatoir geneesmiddel met analgetische eigenschappen en behoort tot de klasse van de oxicams. De werking van lornoxicam berust hoofdzakelijk op een remmende werking op de synthese van prostaglandines (remming van het cyclooxygenase-enzym) die leidt tot een desensibilisering van de perifere nociceptoren en bijgevolg tot een ontstekingsremmend effect. Bovendien werd een centraal effect op de nociceptie gesuggereerd, dat onafhankelijk lijkt te zijn van de ontstekingsremmende effecten.

Lornoxicam heeft geen effect op de vitale functies (bv. lichaamstemperatuur, ademhalingsfrequentie, hartfrequentie, bloeddruk, ECG, spirometrie).

De analgetische eigenschappen van lornoxicam werden met succes aangetoond in diverse klinische studies tijdens de ontwikkeling van het geneesmiddel.

Ten gevolge van lokale gastro-intestinale irritatie en een systemisch ulcerogeen effect dat verband houdt met de remming van de prostaglandine-synthese (PG), zijn gastro-intestinale sequelae veel voorkomende bijwerkingen na behandeling met lornoxicam of andere NSAID's.

In een klinische studie op patiënten met pijn na chirurgische verwijdering van een geïmpacteerd molaire kies begon Xefo Rapid filmomhulde tabletten sneller te werken dan Xefo filmomhulde tabletten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lornoxicam wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. De maximale plasmaconcentraties worden na ongeveer 30 minuten bereikt. De $C_{\max}$ voor Xefo Rapid filmomhulde tabletten is hoger dan $C_{\max}$ voor Xefo filmomhulde tabletten en equivalent met $C_{\max}$ voor de parenterale formule van lornoxicam. De absolute biodisponibiliteit van Xefo Rapid film-coated tabletten bedraagt 90-100%, wat equivalent is met die van Xefo filmomhulde tabletten. Er werd geen first-pass-effect vastgesteld. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd is 3-4 uur.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de gelijktijdige opname van Xefo Rapid filmomhulde tabletten met maaltijden, maar op basis van gegevens voor Xefo filmomhulde tabletten kunnen een vermindering van de $C_{\max}$, een verhoging van de $T_{\max}$ en een vermindering van de absorptie (AUC) van lornoxicam worden verwacht.

Distributie

Lornoxicam wordt in het plasma aangetroffen in ongewijzigde vorm en als gehydroxyleerde metaboliet. De binding van lornoxicam aan plasma-eiwitten is 99% en niet afhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie

Lornoxicam wordt grotendeels gemetaboliseerd in de lever, hoofdzakelijk tot het inactieve 5-hydroxylornoxicam door hydroxylatie. CYP2C9 speelt een rol bij de biotransformatie van lornoxicam. Ten gevolge van genetisch polymorfisme zijn er trage en snelle metabolieten voor dit enzym, wat kan leiden tot een aanzienlijke verhoging van de plasmaconcentratie van lornoxicam in trage metabolieten. De gehydroxyleerde metaboliet bezit geen farmacologische activiteit. Lornoxicam wordt volledig gemetaboliseerd, ongeveer 2/3 wordt uitgescheiden via de lever en 1/3 via de nieren, als een inactieve stof.

Bij testen op proefdieren induceerde lornoxicam geen leverenzymen. De gegevens van klinische proeven tonen geen ophoping van lornoxicam aan na herhaalde giften, als de aanbevolen dosis wordt gevolgd. Die bevinding werd gestaafd door gegevens inzake geneesmiddelencontrole, verkregen uit één jaar durende studies.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van de moederverbinding is 3 tot 4 uur. Na oraal gebruik wordt ongeveer 50% uitgescheiden in de faeces en 42% via de nieren, hoofdzakelijk in de vorm van 5-hydroxylornoxicam. De eliminatiehalfwaardetijd van 5-hydroxylornoxicam is ongeveer 9 uur na parenterale toediening één of twee keer per dag.

Bij oudere patiënten ouder dan 65 jaar is de klaring met 30-40% verminderd. Afgezien van de verminderde klaring is er geen significante verandering in het kinetisch profiel van lornoxicam bij oudere patiënten.

Er is geen significante verandering in het kinetisch profiel van lornoxicam bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, met uitzondering van accumulatie bij patiënten met chronisch leverlijden na 7 dagen behandeling met dagelijkse doses van 12 en 16 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een bijzonder risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Lornoxicam vertoonde renale toxiciteit en veroorzaakte gastro-intestinale ulceratie in toxiciteitsstudies in eenmalige en herhaalde doseringen op diverse soorten.

Bij dieren werd aangetoond dat de toediening van een remmer van de prostaglandinesynthese leidt tot een verhoogd risico op verlies vóór en na de innesteling en van embryofetale letaliteit. Bovendien werd een verhoogde incidentie van diverse afwijkingen, waaronder cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen toegediend tijdens de organogenetische periode.

Bij ratten verminderde lornoxicam de fertiliteit (effecten op ovulatie en nidatie), en beïnvloedde het de zwangerschap en de bevalling. Bij konijnen en ratten veroorzaakte lornoxicam een vroegtijdige sluiting van het arterieel kanaal ten gevolge van de remming van de cyclooxygenase.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Microkristallijne cellulose
Natriumbicarbonaat
Calciumwaterstoffsfaat, watervrij
Laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose
Calciumstearaat

Omhuiling:

Titaandioxide (E171)
Talk
Propyleenglycol
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/Aluminium blister.

Verpakkingsgrootten: 6, 10, 20, 30, 50, 100, 250 filmomhulde tabletten

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xefo en geassocieerde namen (zie Bijlage I), 8 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflesje bevat 8 mg lornoxicam. Bij reconstitutie zoals aanbevolen verkrijgt men 4 mg lornoxicam per ml.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: gele, vaste stof

Oplosmiddel: Heldere oplossing.

De osmolariteit van de gereconstitueerde oplossing bedraagt ongeveer 328 mosmol/kg en de pH is ongeveer 8,7.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortetermijn behandeling van acute lichte tot matige pijn

4.2 Dosering en wijze van toediening

De gepaste dosering moet voor elke patiënt afzonderlijk worden bepaald op basis van zijn of haar reactie op de behandeling.

Pijn

Aanbevolen dosering: 8 mg intraveneus of intramusculair. De dagelijkse dosis mag 16 mg niet overschrijden. Sommige patiënten hebben nogmaals 8 mg nodig gedurende de eerste 24 uren.

De toedieningsweg is intraveneus (IV) of intramusculair (IM). Wanneer toegediend als IV injectie, bedraagt de tijd van injectie minstens 15 seconden, en voor IM injectie minstens 5 seconden.

Na bereiding van de oplossing moet de naald vervangen worden. Voor IM injectie moet de naald voldoende lang zijn voor een diepe intramusculaire injectie.

Verdere instructies voor de bereiding van het product voor toediening, zie rubriek 6.1.

Het geneesmiddel is bestemd voor éénmalig gebruik.

Aanvullende informatie voor bijzondere bevolkingsgroepen

Kinderen en adolescenten

Lornoxicam wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Ouderen

Voor ouderen ouder dan 65 jaar is geen aanpassing van de dosering vereist behalve bij verminderde nier- of leverfunctie. Lornoxicam moet met de nodige voorzichtigheid worden gegeven omdat gastro-intestinale bijwerkingen minder goed worden verdragen in deze groep (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis moet dosisvermindering overwogen worden (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met matige leverfunctiestoornis moet dosisvermindering overwogen worden (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagste effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortste behandelingsduur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor lornoxicam of één of meer van de hulpstoffen
- Trombocytopenie
- Overgevoeligheid (symptomen zoals astma, rinitis, angioneurotisch oedeem of urticaria) voor andere NSAID's met inbegrip van acetylsalicylzuur
- Ernstig hartlijden

- Gastro-intestinale bloeding, cerebrovasculaire bloeding of andere bloedingsstoornissen
- Voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie, die verband houdt met een vroegere behandeling met NSAID's
- Actieve maagulcus/-bloeding of voorgeschiedenis van terugkerende ulceratie of bloeding van de maag (twee of meer, duidelijk van elkaar gescheiden episodes van bewezen ulceratie of bloeding)
- Ernstige leverfunctiestoornis
- Ernstige nierfunctiestoornis (serumcreatinine > 700 µmol/l)
- Het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij de volgende aandoeningen mag lornoxicam alleen gegeven worden na een zorgvuldige risico-baten beoordeling:

- Nierfunctiestoornis: Lornoxicam moet met de nodige voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met lichte (serumcreatinine 150-300 µmol/l) tot matige (serumcreatinine 300-700 µmol/l) nierfunctiestoornis vanwege de afhankelijkheid van nierprostaglandines voor het onderhoud van de nierdoorbloeding. De behandeling met lornoxicam moet onderbroken worden als de nierfunctie achteruitgaat tijdens de behandeling.
- De nierfuncties moeten opgevolgd worden bij patiënten die ingrijpende operaties ondergaan, patiënten met hartinsufficiëntie, patiënten die behandeld worden met diuretica of gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen waarvan bekend is of vermoed wordt dat ze nierbeschadiging kunnen veroorzaken.
- Patiënten met bloedstillingsstoornissen: Zorgvuldige klinische monitoring en laboratoriumonderzoeken zijn aanbevolen (bv. APTT).
- Leverfunctiestoornis (bv. levercirrose): Klinische monitoring en regelmatige laboratoriumonderzoeken moeten overwogen worden bij patiënten met leverfunctiestoornis, omdat de accumulatie van lornoxicam (stijging van AUC) kan voorkomen na behandeling met dagelijkse doses van 12-16 mg. Afgezien hiervan lijken bij leverfunctiestoornis de farmacokinetische parameters van lornoxicam niet te wijzigen in vergelijking met deze van gezonde personen.
- Langdurige behandeling (langer dan 3 maanden): Regelmatige laboratoriumonderzoeken van hematologie (hemoglobine), nierfuncties (creatinine) en leverenzymen zijn aanbevolen.
- Oudere patiënten ouder dan 65 jaar: Monitoring van nier- en leverfuncties wordt aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden bij oudere post-operatieve patiënten.

Het gelijktijdige gebruik van lornoxicam en NSAID's, inclusief selectieve cyclooxygenase-2 remmers dient te worden vermeden.

Bijwerkingen kunnen beperkt worden door de laagste effectieve dosis te gebruiken gedurende de kortste behandelingsduur die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen (zie rubriek 4.2, en GI en cardiovasculaire risico's hierna).

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie en perforatie: Er zijn gevallen gemeld van GI-bloeding, -ulceratie of -perforatie, met mogelijk dodelijke afloop, met alle NSAID's en op ieder ogenblik van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of voorgeschiedenis van ernstige GI-problemen.

Het risico op GI-bloeding, -ulceratie of -perforatie is groter naarmate de NSAID-dosis hoger is, bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulceratie, vooral in geval van complicaties met bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij ouderen. Deze patiënten moeten de behandeling aanvangen met de laagste mogelijke dosis.

Een combinatietherapie met beschermende middelen (bv. misoprostol of protonpompremmers) moet overwogen worden voor deze patiënten, en ook voor patiënten die een lage dosis aspirine of andere geneesmiddelen nodig hebben, die het gastro-intestinale risico kunnen verhogen (zie hierna en rubriek 4.5). Regelmatige klinische monitoring wordt aanbevolen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van GI-toxiciteit, in het bijzonder bij ouderen, moeten ongewone abdominale symptomen (meer in het bijzonder GI-bloeding) melden, vooral in het beginstadium van de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die het risico op ulceratie of bloeding kunnen verhogen, zoals orale corticosteroïden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve serotonineheropnameremmers of bloedplaatjesremmers zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Indien GI-bloeding of -ulceratie optreedt bij patiënten die met lornoxicam worden behandeld, moet de behandeling worden gestopt.

NSAID's moeten met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (ulceratieve colitis, ziekte van Crohn), omdat zij hun ziekte kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Ouderen hebben een verhoogde frequentie van ongewenste reacties op NSAID's, meer in het bijzonder voor gastro-intestinale bloeding en perforatie, met mogelijk dodelijke afloop (zie rubriek 4.3).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of hartinsufficiëntie, aangezien gevallen van vochtretentie en oedeem werden gemeld in combinatie met NSAID-behandelingen.

Aangepaste monitoring en middelen zijn nodig bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of lichte tot matige congestief hartfalen, aangezien vochtretentie en oedeem werden gemeld in combinatie met NSAID-behandelingen.

Klinische studies en epidemiologische gegevens laten veronderstellen dat gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder bij hoge doses en bij langdurige behandeling) geassocieerd kunnen worden met een geringe stijging van de arteriële thrombose (bijvoorbeeld myocardinfarct of hartaanval). Er zijn onvoldoende gegevens om dergelijk risico uit te sluiten voor lornoxicam.

Patiënten met een ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, ischemische hartziekte, perifere vaatziekte, en/of cerebrovasculaire ziekte mogen enkel met Lornoxicam behandeld worden na een zorgvuldige overweging. Dezelfde overwegingen moeten genomen worden alvorens een langdurige behandeling te starten bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziektes (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken).

Gelijktijdige behandeling met NSAID's en heparine in het kader van spinale of epidurale anesthesie verhoogt het risico op spinaal/epiduraal hematoom (zie rubriek 4.5).

Ernstige, in enkele gevallen dodelijke huidreacties, zoals dermatitis exfoliativa, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse, werden in zeer zeldzame gevallen gemeld in combinatie met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). De patiënten lijken het grootste gevaar voor deze reacties te lopen in een vroeg stadium van de behandeling. De reactie treedt meestal op in de eerste maand. De behandeling met lornoxicam moet worden gestopt bij de eerste tekenen van huiduitslag, slijmvliesletsels of andere tekenen van overgevoeligheid.

Lornoxicam vermindert de bloedplaatjesaggregatie en verlengt de bloedingstijd. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verhoogde neiging tot bloeden.

Gelijktijdige behandeling met NSAID's en tacrolimus kan het risico op nefrotoxiciteit verhogen ten gevolge van een verminderde aanmaak van prostacycline in de nier. De nierfunctie moet daarom nauwlettend worden gecontroleerd bij patiënten die een combinatiebehandeling krijgen.

Zoals bij de meeste NSAID's werd een occasionele verhoging van de serumconcentratie van transaminase, verhoging van de serumconcentratie van bilirubine en van andere leverfunctieparameters gemeld, alsook verhogingen van het serumcreatinine en de bloeddureumstikstof alsook andere

afwijkende laboratoriumresultaten. Als dergelijke abnormale waarden significant zijn of aanhouden, moet het gebruik van lornoxicam stopgezet en moeten de gepaste onderzoeken voorgeschreven worden.

Het gebruik van lornoxicam, net zoals elk ander gekend geneesmiddel dat de cyclooxygenase/prostaglandine synthese remt, kan de fertiliteit verstoren en is niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te worden of die infertiliteitsonderzoeken ondergaan moet overwogen worden om met lornoxicam te stoppen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van lornoxicam en

- Cimetidine: verhoogde plasmaconcentratie van lornoxicam. (Er werd geen interactie aangetoond tussen lornoxicam en ranitidine, of tussen lornoxicam en antaciden).
- Anticoagulantia: NSAID's kunnen de effecten van anticoagulantia zoals warfarine versterken (zie rubriek 4.4). Zorgvuldige monitoring van INR is nodig.
- Fenprocoumon: verminderd effect van de behandeling met fenprocoumon.
- Heparine: NSAID's verhogen het risico op spinaal of epiduraal hematoom bij gelijktijdig gebruik met heparine in het kader van spinale of epidurale anesthesie.
- ACE-remmers: Het antihypertensieve effect van de ACE-remmer kan afnemen.
- Diuretica: verminderd diuretisch en antihypertensief effect van lisdiuretica en thiazide diuretica.
- Bètablokkers: verminderde antihypertensieve doeltreffendheid
- Digoxine: verminderde klaring van digoxine door de nieren.
- Corticosteroïden: verhoogd risico op gastro-intestinale ulceratie of bloeding (zie rubriek 4.4).
- Quinolone-antibiotica: verhoogd risico op convulsies
- Bloedplaatjesremmers: verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- Andere NSAID's: verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding
- Methotrexaat: verhoogde serumconcentratie van methotrexaat. Dit kan tot verhoogde toxiciteit leiden. Bij gelijktijdige behandeling is een zorgvuldige monitoring nodig.
- Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's): verhoogd risico op gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- Lithium: NSAID's remmen de renale lithiumklaring, zodat de serumconcentratie van lithium boven de toxiciteitsdrempel kan stijgen. Daarom moet de serumconcentratie van lithium gecontroleerd worden, vooral bij de aanvang, het bijsturen en de stopzetting van de behandeling.
- Cyclosporine: verhoogde serumconcentratie van cyclosporine. De nefrotoxiciteit van cyclosporine kan verhoogd worden door prostaglandine gemedieerde effecten. Tijdens een gecombineerde behandeling moet de nierfunctie worden gecontroleerd.
- Sulfonylurea: verhoogd risico op hypoglykemie
- Bekende inductoren en remmers van CYP2C9 iso-enzymen: Lornoxicam (net zoals andere NSAID's afhankelijk van het cytochroom P450 2C9 (CYP2C9 iso-enzym)) heeft interacties met bekende inductoren en remmers van CYP2C9 iso-enzymen (zie rubriek 5.2 Biotransformatie).
- Tacrolimus: verhoogt het risico op nefrotoxiciteit ten gevolge van een verminderde synthese van prostacycline in de nier. Tijdens een gecombineerde behandeling moet de nierfunctie worden gecontroleerd.

Voedsel kan de absorptie met ongeveer 20 procent verminderen en de Tmax verhogen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Lornoxicam is gecontraïndiceerd in het derde trimester van de zwangerschap, en het gebruik ervan tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap en tijdens de bevalling is niet aanbevolen, aangezien geen klinische gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap.

Er zijn geen relevante gegevens beschikbaar over het gebruik van lornoxicam bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Remming van de aanmaak van prostaglandines kan de zwangerschap en/of de ontwikkeling van het embryo/de foetus ongunstig beïnvloeden. Gegevens van epidemiologische studies duiden op een verhoogd risico op miskraam en/of hartafwijkingen na gebruik van een prostaglandinesynthese-remmer in het begin van de zwangerschap. Het risico neemt vermoedelijk toe met de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren werd aangetoond dat de toediening van een prostaglandinesynthese-remmer leidt tot een verhoogd risico op verlies vóór en na de innesteling en van embryofoetale letaliteit. Tijdens het eerste en het tweede trimester van de zwangerschap mogen remmers van de prostaglandinesynthese niet worden gegeven tenzij dit duidelijk nodig is.

Prostaglandinesynthese-remmers, gegeven tijdens het derde trimester van de zwangerschap, kunnen de foetus blootstellen aan cardiopulmonale toxiciteit (voortijdige sluiting van het arteriële kanaal en longhypertensie) en nierfunctiestoornis met nierinsufficiëntie en dus een vermindering van de hoeveelheid vruchtwater als mogelijk gevolg. Aan het einde van de zwangerschap kunnen remmers van de prostaglandinesynthese de moeder en de foetus blootstellen aan langere bloedingstijden en remming van de baarmoedercontracties, die de bevalling kunnen uitstellen of verlengen. Daarom is het gebruik van lornoxicam gecontraïndiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van lornoxicam in de moedermelk. Lornoxicam wordt in vrij hoge concentraties uitgescheiden in de melk van zogende ratten. Daarom mag lornoxicam niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die zich tijdens de behandeling met lornoxicam duizelig en/of slaperig voelen, moeten afzien van het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen van NSAID's zijn van gastro-intestinale aard. Maagulcera, GI-perforatie of -bloeding kunnen voorkomen die in het bijzonder bij ouderen soms fataal aflopen (zie rubriek 4.4). Nausea, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, buikpijn, melaena, hematemese, ulceratieve stomatitis, verergering van colitis en ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4) werden gemeld na gebruik van NSAID's. Minder vaak kwam gastritis voor.

Ongeveer 20% van de patiënten behandeld met lornoxicam krijgt te maken met bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen van lornoxicam zijn nausea, dyspepsie, slechte vertering, buikpijn, braken en diarree. In de beschikbare studies deden die symptomen zich voor bij minder dan 10% van de patiënten.

Oedeem, hypertensie, en hartfalen, werden gerapporteerd in associatie met NSAID-behandeling.

Klinische studies en epidemiologische gegevens laten veronderstellen dat gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder bij hoge doses en bij langdurige behandeling) geassocieerd kunnen worden met een geringe stijging van de arteriële thrombose (bijvoorbeeld myocardinfarct of hartaanval) (zie rubriek 4.4).

Hierna worden de bijwerkingen opgesomd die in het algemeen bij meer dan 0,05 procent van de 6.417 behandelde patiënten voorkwamen in de klinische studies fase II, III en IV.

Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/100$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zelden: Faryngitis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: Anemie, trombocytopenie, leukopenie, langdurige bloedingen

Zeer zelden: Ecchymose.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoeligheid.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Anorexie, gewichtsveranderingen.

Psychische stoornissen

Soms: Slapeloosheid, depressie.

Zelden: Verwardheid, nervositeit, rusteloosheid.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Lichte en voorbijgaande hoofdpijn, duizeligheid

Zelden: Slaperigheid, paresthesie, dysgeusie, tremor, migraine.

Oogaandoeningen

Soms: Conjunctivitis.

Zelden: Gezichtsstoornissen.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Duizeligheid, oorsuizingen.

Hartaandoeningen

Soms: Hartkloppingen, tachycardie, oedeem, hartfalen.

Bloedvataandoeningen

Soms: Opvliegers, oedeem.

Zelden: Hypertensie, hot flush, hemorrhagie, hematoom.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Rhinitis.

Zelden: Kortademigheid, hoesten, bronchospasmen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Nausea, buikpijn, dyspepsie, diarree, braken.

Soms: Constipatie, flatulentie, oprispingen, droge mond, gastritis, maagulcus, buikpijn, ulcus duodeni, mondulcus.

Zelden: Melaena, hematemese, stomatitis, oesofagitis, gastro-oesofagale reflux, dysfagie, stomatitis aphthosa, glossitis, geperforeerde maagulcus.

Lever- en galaandoeningen

Soms: verhoogde waarden voor leverfunctietests, SGPT (ALT) of SGOT (AST).

Zelden: Abnormale leverfunctie.

Zeer zelden: Hepatocellulaire schade.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Rash, pruritus, hyperhidrose, erythemateuze rash, urticaria, alopecie.

Zelden: Dermatitis, purpura.

Zeer zelden: Oedeem en bulleuze reacties, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Artralgie.

Zelden: Botpijn, spierspasmen, myalgie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Nycturie, mictiestoornissen, verhoging van de hoeveelheid bloedureumstikstof en van de creatininewaarde.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Malaise, gelaatsoedeem

Zelden: Asthenie

4.9 Overdosering

Tot nu toe zijn geen gevallen van overdosering bekend die het mogelijk maken de gevolgen van overdosering te omschrijven of specifieke maatregelen voor te stellen. Niettemin kan worden verwacht dat zich de volgende symptomen zullen voordoen na een overdosering lornoxicam: Nausea, braken, hersensymptomen (duizeligheid, gezichtsstoornissen). Ernstige symptomen zijn ataxie die kan leiden tot coma en krampen, lever- en nierbeschadiging en misschien coagulatiestoornissen.

Bij een werkelijke of vermoede overdosis moet de medicatie worden stopgezet. Wegens zijn korte halfwaardetijd wordt lornoxicam snel uitgescheiden. Lornoxicam is niet dialyseerbaar. Tot nu toe is geen specifiek antidotum bekend. Gastro-intestinale aandoeningen kunnen bijvoorbeeld worden behandeld met een prostaglandine-analoon of ranitidine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-steroidale anti-inflammatoire en antireumatische producten, oxicams

ATC-code: M01 AC05

Lornoxicam is een niet-steroidaal anti-inflammatoir geneesmiddel met analgetische eigenschappen en behoort tot de klasse van de oxicams. De werking van lornoxicam berust hoofdzakelijk op een remmende werking op de synthese van prostaglandines (remming van het cyclooxygenase-enzym) die leidt tot een desensibilisering van de perifere nociceptoren en bijgevolg tot een ontstekingsremmend effect. Bovendien werd een centraal effect op de nociceptie gesuggereerd, dat onafhankelijk lijkt te zijn van de ontstekingsremmende effecten.

Lornoxicam heeft geen effect op de vitale functies (bv. lichaamstemperatuur, ademhalingsfrequentie, hartfrequentie, bloeddruk, ECG, spirometrie).

De analgetische eigenschappen van lornoxicam werden met succes aangetoond in diverse klinische studies tijdens de ontwikkeling van het geneesmiddel.

Ten gevolge van lokale gastro-intestinale irritatie en een systemisch ulcerogeen effect dat verband houdt met de remming van de prostaglandine-synthese (PG), zijn gastro-intestinale sequelae veel voorkomende bijwerkingen na behandeling met lornoxicam of andere NSAID's.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lornoxicam 8 mg poeder voor oplossing voor injectie is bestemd voor intraveneuze (IV) én voor intramusculaire (IM) toediening. Na IM injectie wordt de maximale plasmaconcentratie bereikt na ongeveer 0,4 uur. De absolute biodisponibiliteit (berekend als AUC) na IM toediening bedraagt 97%.

Distributie

Lornoxicam wordt in het plasma aangetroffen in ongewijzigde vorm en als gehydroxyleerde metaboliet. De binding van lornoxicam aan plasma-eiwitten is 99% en niet afhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie

Lornoxicam wordt grotendeels gemetaboliseerd in de lever, hoofdzakelijk tot het inactieve 5-hydroxylornoxicam door hydroxylatie. CYP2C9 speelt een rol bij de biotransformatie van lornoxicam. Ten gevolge van genetisch polymorfisme zijn er trage en snelle metabolieten voor dit enzym, wat kan leiden tot een aanzienlijke verhoging van de plasmaconcentratie van lornoxicam in trage metabolieten. De gehydroxyleerde metaboliet bezit geen farmacologische activiteit. Lornoxicam wordt volledig gemetaboliseerd, ongeveer 2/3 wordt uitgescheiden via de lever en 1/3 via de nieren, als een inactieve stof.

Bij testen op proefdieren induceerde lornoxicam geen leverenzymen. De gegevens van klinische proeven tonen geen ophoping van lornoxicam aan na herhaalde giften, als de aanbevolen dosis wordt gevolgd. Die bevinding werd gestaafd door gegevens inzake geneesmiddelencontrole, verkregen uit één jaar durende studies.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van de moederverbinding is 3 tot 4 uur. Na oraal gebruik wordt ongeveer 50% uitgescheiden in de faeces en 42% via de nieren, hoofdzakelijk in de vorm van 5-hydroxylornoxicam. De eliminatiehalfwaardetijd van 5-hydroxylornoxicam is ongeveer 9 uur na parenterale toediening één of twee keer per dag.

Bij oudere patiënten ouder dan 65 jaar is de klaring met 30-40% verminderd. Afgezien van de verminderde klaring is er geen significante verandering in het kinetisch profiel van lornoxicam bij oudere patiënten.

Er is geen significante verandering in het kinetisch profiel van lornoxicam bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, met uitzondering van accumulatie bij patiënten met chronisch leverlijden na 7 dagen behandeling met dagelijkse doses van 12 en 16 mg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een bijzonder risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Lornoxicam vertoonde renale toxiciteit en veroorzaakte gastro-intestinale ulceratie in toxiciteitsstudies in eenmalige en herhaalde doseringen op diverse soorten.

Bij dieren werd aangetoond dat de toediening van een remmer van de prostaglandinesynthese leidt tot een verhoogd risico op verlies vóór en na de innesteling en van embryofoetale letaliteit. Bovendien werd een verhoogde incidentie van diverse afwijkingen, waaronder cardiovasculaire, gemeld bij dieren die een prostaglandinesyntheseremmer kregen toegediend tijdens de organogenetische periode.

Bij ratten verminderde lornoxicam de fertiliteit (effecten op ovulatie en nidatie), en beïnvloedde het de zwangerschap en de bevalling. Bij konijnen en ratten veroorzaakte lornoxicam een vroegtijdige sluiting van het arterieel kanaal ten gevolge van de remming van de cyclooxygenase.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Mannitol

Trometamol

Natriumedetaat

Oplosmiddel:

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Gereconstitueerde oplossing: Chemische en fysische in-use stabiliteit van 24 uur bij 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) werd aangetoond.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, dan vallen de houdbaarheidstermijn en –condities, van de bereide oplossing vóór het gebruik, onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zal normaliter niet langer dan 24 uur zijn bewaard bij 2-8°C behalve wanneer de reconstitutie/verdunding plaats heeft gevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Het injectieflesje in de buitenverpakking bewaren.

Voor bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 set bevat:

Poeder voor oplossing voor injectie, 8 mg: Amberkleurig glazen (type I) injectieflesje (4R/8R) met rubberen stop, verzegeld met een aluminium snap-off sluiting.

Water voor injectie, 2 ml: Heldere glazen ampul

Verpakkingsgrootten: 1, 5, 6, 10 sets.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Onmiddellijk voor gebruik wordt de oplossing voor injectie bereid door de inhoud van het injectieflesje op te lossen in het water voor injectie van de bijgevoegde ampul. Het uitzicht van het product na reconstitutie is een gele, heldere oplossing.

Als er tekenen van afbraak te zien zijn in het geneesmiddel, dan moet het product worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Lornoxicam is verenigbaar met 0.9% NaCl, 5% dextrose (glucose) en met de Ringer oplossing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

BUITENVERPAKKING VOOR BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xefo en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 4 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Lornoxicam

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén filmomhulde tablet bevat 4 mg lornoxicam

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose monohydraat.
Zie de bijsluiter voor de andere hulpstoffen.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

-

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

-

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

-

16 INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

BUITENVERPAKKING VOOR TABLETTENCONTAINER EN ETIKET VOOR DE TABLETTENCONTAINER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xefo en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 4 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Lornoxicam

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén filmomhulde tablet bevat 4 mg lornoxicam

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose monohydraat.
Zie de bijsluiter voor de andere hulpstoffen.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

250 filmomhulde tabletten
500 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

-

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

-

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

-

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

-

16 INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xefo en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 4 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Lornoxicam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

-

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

BUITENVERPAKKING VOOR BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xefo en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 8 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Lornoxicam

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén filmomhulde tablet bevat 8 mg lornoxicam

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose monohydraat.
Zie de bijsluiter voor de andere hulpstoffen.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

-

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

-

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

-

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

-

16 INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

BUITENVERPAKKING VOOR TABLETTENCONTAINER EN ETIKET VOOR DE TABLETTENCONTAINER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xefo en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 8 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Lornoxicam

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén filmomhulde tablet bevat 8 mg lornoxicam

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Lactose monohydraat.
Zie de bijsluiter voor de andere hulpstoffen.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

250 filmomhulde tabletten
500 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

-

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

-

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

-

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

-

16 INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xefo en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 8 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Lornoxicam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

-

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN VERMELD WORDEN:

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xefo Rapid en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 8 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Lornoxicam

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén filmomhulde tablet bevat 8 mg lornoxicam

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zie de bijsluiter voor de hulpstoffen.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

6 filmomhulde tabletten
10 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
250 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

-

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

-

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

-

16 INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xefo Rapid en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 8 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Lornoxicam

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

-

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN VERMELD WORDEN:

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xefo en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 8 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Lornoxicam

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén injectieflesje bevat 8 mg lornoxicam.

Gereconstitueerde oplossing: Eén ml bevat 4 mg lornoxicam.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Poeder:

Mannitol, Trometamol, Natriumedetaat

Oplosmiddel:

Water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 set bevat:

Eén injectieflesje poeder voor oplossing voor injectie

Eén ampul oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Verpakkingsgrootten: 1, 5, 6, 10 sets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intramusculair of intraveneus gebruik.

Los lornoxicam 8 mg poeder voor oplossing voor injectie op met de bijgevoegde 2 ml oplosmiddel voor oplossing voor injectie vóór i.v. of i.m. injectie. Het gereconstitueerd product is een gele, heldere oplossing.

Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

-

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Bewaar het injectieflesje in de buitenverpakking.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

-

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

-

16 INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

GLAZEN INJECTIEFLESJE VOOR LORNOXICAM POEDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEGEN

Xefo en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 8 mg poeder voor oplossing voor injectie.
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Lornoxicam

i.v.

i.m.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Het poeder moet vóór gebruik opgelost worden in het bijgevoegde oplosmiddel.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

8 mg

6. OVERIGE

-

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

AMPUL VOOR OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEGEN

Oplosmiddel voor oplossing voor injectie

i.v.

i.m.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

-

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 ml

6. OVERIGE

-

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Xefo en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 4 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Lornoxicam

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Xefo en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Xefo inneemt
3. Hoe wordt Xefo ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Xefo
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS XEFO EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Xefo is een niet-steroïdaal geneesmiddel tegen ontstekingen en reuma (NSAID) uit de groep van de oxicams. Het is bestemd voor de kortstondige behandeling van milde tot matige acute pijn en voor de symptomatische behandeling van rheumatoïde arthritis en osteoarthritis zoals pijn en ontsteking van de gewrichten.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U XEFO INNEEMT

Neem Xefo niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor lornoxicam of voor één van de andere bestanddelen van Xefo 4 mg filmomhulde tabletten.
- als u te weinig bloedplaatjes hebt (trombocytopenie)
- als u overgevoelig bent voor andere NSAID's, zoals acetylsalicylzuur
- als u aan een ernstige hartaandoening lijdt
- als u lijdt aan bloedingen van het maagdarmkanaal, hersenbloedingen, of andere bloedingen
- als u vroeger al bloedingen of perforatie van het maagdarmkanaal hebt gehad als gevolg van een vroegere behandeling met NSAID's
- als u een actieve maagzweer hebt of vroeger al terugkerende maagzweren hebt gehad
- als u aan een ernstige leveraandoening lijdt
- als u aan een ernstige nieraandoening lijdt
- als u in het laatste 3 maanden van uw zwangerschap bent

Wees extra voorzichtig met Xefo

- als uw nieren niet goed werken
- als u vroeger een te hoge bloeddruk en/of hartlijden hebt gehad met vochtretentie en oedeem
- als u lijdt aan etterige ontsteking van de dikke darm of de ziekte van Crohn
- als u aanleg hebt voor bloedingen

Als u lijdt aan bloedstollingsproblemen, een verminderde leverwerking hebt, een oudere persoon bent of gedurende meer dan 3 maanden behandeld zult worden met Xefo, kan uw arts regelmatig laboratoriumonderzoeken laten uitvoeren om uw toestand op te volgen.

Als u tegelijk behandeld moet worden met heparine of tacrolimus en met Xefo, licht dan uw arts in over uw huidige geneesmiddelen.

Xefo mag niet gelijktijdig gebruikt worden met andere NSAID's zoals acetylsalicylzuur, ibuprofen en COX-2 remmers. Raadpleeg uw arts of apotheker als u niet zeker bent.

Als u ongewone buiksymptomen hebt zoals bloedingen in de buik, huidreacties zoals huiduitslag, letsels van de slijmvliezen of andere tekenen van overgevoeligheid, moet u het gebruik van Xefo stopzetten en onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Geneesmiddelen zoals Xefo kunnen geassocieerd worden met een geringe stijging van het risico op een hartaanval ("myocardinfarct"). Het risico is groter met hoge dosissen en bij langdurige behandelingen. Overschrijdt de aanbevolen dosis en behandelingsduur niet.

Als u hartproblemen hebt, ooit een hartaanval hebt gehad of denkt dat u hiervoor risico loopt (bijvoorbeeld als u een hoge bloeddruk hebt, suikerziekte of een hoge cholesterol of een roker bent), dan moet u uw behandeling bespreken met uw arts of apotheker.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Xefo kan andere geneesmiddelen beïnvloeden of erdoor beïnvloed worden.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer u één van de volgende producten gebruikt:

- Cimetidine
- Antistollingsmiddelen zoals heparine, fenprocoumon
- Corticosteroiden
- Methotrexaat
- Lithium
- Stoffen die het natuurlijk afweersysteem onderdrukken, zoals cyclosporine, tacrolimus
- Geneesmiddelen voor het hart zoals digoxine, ACE-remmers, bètablokkers
- Urineafdrijvende middelen
- Quinolone-antibiotica
- Bloedplaatjesremmers
- NSAID's zoals ibuprofen, acetylsalicylzuur
- SSRI
- Sulfonylurea
- Stoffen die de aanmaak van CYP2C9 iso-enzymen stimuleren, bevorderen of remmen

Gebruik van Xefo met voedsel en drank

Xefo filmomhulde tabletten zijn bestemd voor inname via de mond en moeten vóór de maaltijd ingenomen worden met voldoende vloeistof.

Gelijktijdige inname van voedsel kan de opname van het geneesmiddel verminderen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Xefo mag niet worden gebruikt tijdens de eerste zes maanden van de zwangerschap en door vrouwen die borstvoeding geven. U mag Xefo gedurende de laatste drie maanden van uw zwangerschap niet innemen.

Door het gebruik van Xefo kan de vruchtbaarheid gestoord worden en is daarom niet aanbevolen bij vrouwen die proberen om zwanger te worden. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te

worden, of die onvruchtbaarheidsonderzoeken ondergaan moet overwogen worden om de behandeling met Xefo stop te zetten.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Xefo heeft weinig of geen invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Xefo

Xefo 8 mg filmomhulde tabletten bevat lactose monohydraat.

Als uw arts u heeft verteld dat u intolerantie hebt voor sommige suikers, moet u contact opnemen met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE WORDT XEFO INGENOMEN

Volg bij het innemen van Xefo nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Volwassenen: De gebruikelijke dosering is 8-16 mg gespreid in te nemen in 2 tot 3 innames. De maximale aanbevolen dagelijkse dosis 16 mg.

Xefo tabletten moeten ingeslikt worden met een voldoende hoeveelheid vloeistof. De tabletten moeten vóór de maaltijden worden ingenomen.

Bij gebrek aan gegevens is Xefo niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Wat u moet doen als u meer van Xefo heeft ingenomen dan u zou mogen

Neem contact op met uw arts of apotheker als u meer Xefo hebt ingenomen dan werd voorgeschreven.

Als u te veel hebt gebruikt, mag u de volgende symptomen verwachten: nausea, braken, hersensymptomen (duizeligheid, gezichtsstoornissen).

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Xefo in te nemen

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u nog vragen heeft over het innemen van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Xefo bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Geneesmiddelen zoals Xefo kunnen geassocieerd worden met een kleine stijging van het risico op een hartaanval ("myocardinfarct").

De meest voorkomende bijwerkingen van Xefo zijn misselijkheid, slechte spijsvertering, buikpijn, braken en diarree.

Vaak (bij minder dan 1 op 10, maar meer dan 1 op 100 behandelde patiënten)

Lichte en voorbijgaande hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, buikpijn, slechte spijsvertering, diarree, braken.

Soms (bij minder dan 1 op 100, maar meer dan 1 op 1000 behandelde patiënten)

Magerzucht, slapeloosheid, depressie, oogbindvliesontsteking, duizeligheid, oorsuizingen, hartkloppingen, hartversnelling, opvliegingen, constipatie, winderigheid, oprispingen, droge mond, maagontsteking, maagzweer, pijn in de bovenbuik, zweer in de twaalfvingerige darm, mondzweren, verhoogde leverwaarden, SGPT (ALT) of SGOT (AST), huiduitslag, jeuk, overmatig zweten, rode

huiduitslag, netelroos, haaruitval, gewrichtspijn, reumatoïde artritis, osteoartritis, algemene malaise, gelaatsoedeem, gewichtsveranderingen, oedeem, rinitis.

Zelden (bij minder dan 1 op 1000, maar meer dan 1 op 10.000 behandelde patiënten)

Keelontsteking, bloedarmoede, trombocytopenie, leukopenie, overgevoeligheid, verwardheid, zenuwachtigheid, rusteloosheid, slaperigheid, stoornis in de gevoelswaarneming, stoornis in de smaakgevaarwording, beven, migraine, gezichtsstoornissen, te hoge bloeddruk, warmte-opwellingen (flush), bloeding, hematoom, kortademigheid, hoesten, teerkleurige ontlasting, bloedbraken, mondholteontsteking, slokdarmontsteking, gastro-oesofagale reflux, slikstoornis, mondholteontsteking met afters, tongontsteking, abnormale werking van de lever, huidontsteking, botpijn, spierkrampen, spierpijn, verhoogde urinelozing 's nachts, stoornissen bij de urinelozing, krachteloosheid, verlengde bloedingstijd, purpura, bronchospasme, verhoging van de hoeveelheid bloedureumstikstof en van de creatinineniveaus, geperforeerde maagzweer.

Zeer zelden (minder dan 1 op 10.000 behandelde patiënten)

Hepatocellulaire schade, ecchymose, oedeem en blaasvormige reacties, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U XEFO

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

Blister: Bewaren beneden 30°C

Tablettencontainer: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik Xefo niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Xefo

- Het werkzaam bestanddeel is lornoxicam.
- Eén filmomhulde tablet bevat 4 mg lornoxicam.
- De andere bestanddelen zijn:
Kern: Lactose monohydraat, Microkristallijne cellulose, Povidone, Natriumcroscarmellose, Magnesiumstearaat
Omhulling: Macrogol, Titaandioxide (E171), Talk, Hypromellose

Hoe ziet Xefo er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Xefo 4 mg filmomhulde tablet is een witte tot geelachtige, langwerpige filmomhulde tablet met een opdruk "L04".

Xefo wordt verdeeld in verpakkingsgroottes van 10, 20, 30, 50, 100, 250 en 500 filmomhulde tabletten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJ}

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Xefo en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 8 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Lornoxicam

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Xefo en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Xefo inneemt
3. Hoe wordt Xefo ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Xefo
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS XEFO EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Xefo is een niet-steroïdaal geneesmiddel tegen ontstekingen en reuma (NSAID) uit de groep van de oxicams. Het is bestemd voor de kortstondige behandeling van milde tot matige acute pijn en voor de symptomatische behandeling van rheumatoïde arthritis en osteoarthritis zoals pijn en ontsteking van de gewrichten.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U XEFO INNEEMT

Neem Xefo niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor lornoxicam of voor één van de andere bestanddelen van Xefo 8 mg filmomhulde tabletten.
- als u te weinig bloedplaatjes hebt (trombocytopenie)
- als u overgevoelig bent voor andere NSAID's, zoals acetylsalicylzuur
- als u aan een ernstige hartaandoening lijdt
- als u lijdt aan bloedingen van het maagdarmkanaal, hersenbloedingen, of andere bloedingen
- als u vroeger al bloedingen of perforatie van het maagdarmkanaal hebt gehad als gevolg van een vroegere behandeling met NSAID's
- als u een actieve maagzweer hebt of vroeger al terugkerende maagzweren hebt gehad
- als u aan een ernstige leveraandoening lijdt
- als u aan een ernstige nieraandoening lijdt
- als u in het laatste 3 maanden van uw zwangerschap bent

Wees extra voorzichtig met Xefo

- als uw nieren niet goed werken
- als u vroeger een te hoge bloeddruk en/of hartlijden hebt gehad met vochtretentie en oedeem
- als u lijdt aan etterige ontsteking van de dikke darm of de ziekte van Crohn
- als u aanleg hebt voor bloedingen

Als u lijdt aan bloedstollingsproblemen, een verminderde leverwerking hebt, een oudere persoon bent of gedurende meer dan 3 maanden behandeld zult worden met Xefo, kan uw arts regelmatig laboratoriumonderzoeken laten uitvoeren om uw toestand op te volgen.

Als u tegelijk behandeld moet worden met heparine of tacrolimus en met Xefo, licht dan uw arts in over uw huidig geneesmiddelen.

Xefo mag niet gelijktijdig gebruikt worden met andere NSAID's zoals acetylsalicylzuur, ibuprofen en COX-2 remmers. Raadpleeg uw arts of apotheker als u niet zeker bent.

Als u ongewone buiksymptomen hebt zoals bloedingen in de buik, huidreacties zoals huiduitslag, letsels van de slijmvliezen of andere tekenen van overgevoeligheid, moet u het gebruik van Xefo stopzetten en onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Geneesmiddelen zoals Xefo kunnen geassocieerd worden met een geringe stijging van het risico op een hartaanval ("myocardinfarct"). Het risico is groter met hoge dosissen en bij langdurige behandelingen. Overschrijdt de aanbevolen dosis en behandeldingsduur niet.

Als u hartproblemen hebt, ooit een hartaanval hebt gehad of denkt dat u hiervoor risico loopt (bijvoorbeeld als u een hoge bloeddruk hebt, suikerziekte of een hoge cholesterol of een roker bent), dan moet u uw behandeling bespreken met uw arts of apotheker.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Xefo kan andere geneesmiddelen beïnvloeden of erdoor beïnvloed worden.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer u één van de volgende producten gebruikt:

- Cimetidine
- Antistollingsmiddelen zoals heparine, fenprocoumon
- Corticosteroiden
- Methotrexaat
- Lithium
- Stoffen die het natuurlijk afweersysteem onderdrukken, zoals cyclosporine, tacrolimus
- Geneesmiddelen voor het hart zoals digoxine, ACE-remmers, bètablokkers
- Urineafdrijvende middelen
- Quinolone-antibiotica
- Bloedplaatjesremmers
- NSAID's zoals ibuprofen, acetylsalicylzuur
- SSRI
- Sulfonylurea
- Stoffen die de aanmaak van CYP2C9 iso-enzymen stimuleren, bevorderen of remmen

Gebruik van Xefo met voedsel en drank

Xefo filmomhulde tabletten zijn bestemd voor inname via de mond en moeten vóór de maaltijd ingenomen worden met voldoende vloeistof.

Gelijktijdige inname van voedsel kan de opname van het geneesmiddel verminderen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Xefo mag niet worden gebruikt tijdens de eerste zes maanden van de zwangerschap en door vrouwen die borstvoeding geven. U mag Xefo gedurende de laatste drie maanden van uw zwangerschap niet innemen.

Door het gebruik van Xefo kan de vruchtbaarheid gestoord worden en is daarom niet aanbevolen bij vrouwen die proberen om zwanger te worden. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te

worden, of die onvruchtbaarheidsonderzoeken ondergaan moet overwogen worden om de behandeling met Xefo stop te zetten.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Xefo heeft weinig of geen invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Xefo

Xefo 8 mg filmomhulde tabletten bevat lactose monohydraat.

Als uw arts u heeft verteld dat u intolerantie hebt voor sommige suikers, moet u contact opnemen met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE WORDT XEFO INGENOMEN

Volg bij het innemen van Xefo nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Volwassenen: De gebruikelijke dosering is 8-16 mg gespreid in te nemen in 2 tot 3 innames. De maximale aanbevolen dagelijkse dosis 16 mg.

Xefo tabletten moeten ingeslikt worden met een voldoende hoeveelheid vloeistof. De tabletten moeten vóór de maaltijden worden ingenomen.

Bij gebrek aan gegevens is Xefo niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Wat u moet doen als u meer van Xefo heeft ingenomen dan u zou mogen

Neem contact op met uw arts of apotheker als u meer Xefo hebt ingenomen dan werd voorgeschreven.

Als u te veel hebt gebruikt, mag u de volgende symptomen verwachten: nausea, braken, hersensymptomen (duizeligheid, gezichtsstoornissen).

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Xefo in te nemen

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u nog vragen heeft over het innemen van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Xefo bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Geneesmiddelen zoals Xefo kunnen geassocieerd worden met een kleine stijging van het risico op een hartaanval ("myocardinfarct").

De meest voorkomende bijwerkingen van Xefo zijn misselijkheid, slechte spijsvertering, buikpijn, braken en diarree.

Vaak (bij minder dan 1 op 10, maar meer dan 1 op 100 behandelde patiënten)

Lichte en voorbijgaande hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, buikpijn, slechte spijsvertering, diarree, braken.

Soms (bij minder dan 1 op 100, maar meer dan 1 op 1000 behandelde patiënten)

Magerzucht, slapeloosheid, depressie, oogbindvliesontsteking, duizeligheid, oorsuizingen, hartkloppingen, hartversnelling, opvliegingen, constipatie, winderigheid, oprispingen, droge mond, maagontsteking, maagzweer, pijn in de bovenbuik, zweer in de twaalfvingerige darm, mondzweren, verhoogde leverwaarden, SGPT (ALT) of SGOT (AST), huiduitslag, jeuk, overmatig zweten, rode

huiduitslag, netelroos, haaruitval, gewrichtspijn, reumatoïde artritis, osteoartritis, algemene malaise, gelaatsoedeem, gewichtsveranderingen, oedeem, rinitis.

Zelden (bij minder dan 1 op 1000, maar meer dan 1 op 10.000 behandelde patiënten)

Keelontsteking, bloedarmoede, trombocytopenie, leukopenie, overgevoeligheid, verwardheid, zenuwachtigheid, rusteloosheid, slaperigheid, stoornis in de gevoelswaarneming, stoornis in de smaakgevaarwording, beven, migraine, gezichtsstoornissen, te hoge bloeddruk, warmte-opwellingen (flush), bloeding, hematoom, kortademigheid, hoesten, teerleurige ontlasting, bloedbraken, mondholteontsteking, slokdarmontsteking, gastro-oesofagale reflux, slikstoornis, mondholteontsteking met afters, tongontsteking, abnormale werking van de lever, huidontsteking, botpijn, spierkrampen, spierpijn, verhoogde urinelozing 's nachts, stoornissen bij de urinelozing, krachteloosheid, verlengde bloedingstijd, purpura, bronchospasme, verhoging van de hoeveelheid bloedureumstikstof en van de creatininenwaarde, geperforeerde maagulcus.

Zeer zelden (minder dan 1 op 10.000 behandelde patiënten)

Hepatocellulaire schade, ecchymose, oedeem en blaasvormige reacties, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiters is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U XEFO

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik Xefo niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Xefo

- Het werkzaam bestanddeel is lornoxicam.
- Eén filmomhulde tablet bevat 8 mg lornoxicam.
- De andere bestanddelen zijn:
Kern: Lactose monohydraat, Microkristallijne cellulose, Povidone, Natriumcroscarmellose, Magnesiumstearaat
Omhuiling: Macrogol, Titaandioxide (E171), Talk, Hypromellose

Hoe ziet Xefo er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Xefo 8 mg filmomhulde tablet is een witte tot geelachtige, langwerpige filmomhulde tablet met een opdruk "L08".

Xefo wordt verdeeld in verpakkingsgroottes van 10, 20, 30, 50, 100, 250 en 500 filmomhulde tabletten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgroottes in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJ}

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Xefo Rapid en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 8 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Lornoxicam

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Xefo Rapid en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Xefo Rapid inneemt
3. Hoe wordt Xefo Rapid ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Xefo Rapid
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS XEFO RAPID EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Xefo Rapid is een niet-steroïdaal geneesmiddel tegen ontstekingen en reuma (NSAID) uit de groep van de oxicams. Het is bestemd voor de kortstondige behandeling van milde tot matige acute pijn.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U XEFO RAPID INNEEMT

Neem Xefo Rapid niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor lornoxicam of voor één van de andere bestanddelen van Xefo Rapid 8 mg filmomhulde tabletten.
- als u te weinig bloedplaatjes hebt (trombocytopenie)
- als u overgevoelig bent voor andere NSAID's, zoals acetylsalicylzuur
- als u aan een ernstige hartaandoening lijdt
- als u lijdt aan bloedingen van het maagdarmkanaal, hersenbloedingen, of andere bloedingen
- als u vroeger al bloedingen of perforatie van het maagdarmkanaal hebt gehad als gevolg van een vroegere behandeling met NSAID's
- als u een actieve maagzweer hebt of vroeger al terugkerende maagzweren hebt gehad
- als u aan een ernstige leveraandoening lijdt
- als u aan een ernstige nieraandoening lijdt
- als u in het laatste 3 maanden van uw zwangerschap bent

Wees extra voorzichtig met Xefo Rapid

- als uw nieren niet goed werken
- als u vroeger een te hoge bloeddruk en/of hartlijden hebt gehad met vochtretentie en oedeem
- als u lijdt aan etterige ontsteking van de dikke darm of de ziekte van Crohn
- als u aanleg hebt voor bloedingen

Als u lijdt aan bloedstollingsproblemen, een verminderde leverwerking hebt, een oudere persoon bent of gedurende meer dan 3 maanden behandeld zult worden met Xefo Rapid, kan uw arts regelmatig laboratoriumonderzoeken laten uitvoeren om uw toestand op te volgen.

Als u tegelijk behandeld moet worden met heparine of tacrolimus en met Xefo Rapid, licht dan uw arts in over uw huidige geneesmiddelen.

Xefo Rapid mag niet gelijktijdig gebruikt worden met andere NSAID's zoals acetylsalicylzuur, ibuprofen en COX-2 remmers. Raadpleeg uw arts of apotheker als u niet zeker bent.

Als u ongewone buiksymptomen hebt zoals bloedingen in de buik, huidreacties zoals huiduitslag, letsels van de slijmvliezen of andere tekenen van overgevoeligheid, moet u het gebruik van Xefo Rapid stopzetten en onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Geneesmiddelen zoals Xefo kunnen geassocieerd worden met een geringe stijging van het risico op een hartaanval ("myocardinfarct"). Het risico is groter met hoge dosissen en bij langdurige behandelingen. Overschrijdt de aanbevolen dosis en behandelingsduur niet.

Als u hartproblemen hebt, ooit een hartaanval hebt gehad of denkt dat u hiervoor risico loopt (bijvoorbeeld als u een hoge bloeddruk hebt, suikerziekte of een hoge cholesterol of een roker bent), dan moet u uw behandeling bespreken met uw arts of apotheker.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Xefo Rapid kan andere geneesmiddelen beïnvloeden of erdoor beïnvloed worden.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer u één van de volgende producten gebruikt:

- Cimetidine
- Antistollingsmiddelen zoals heparine, fenprocoumon
- Corticosteroiden
- Methotrexaat
- Lithium
- Stoffen die het natuurlijk afweersysteem onderdrukken, zoals cyclosporine, tacrolimus
- Geneesmiddelen voor het hart zoals digoxine, ACE-remmers, bètablokkers
- Urineafdrijvende middelen
- Quinolone-antibiotica
- Bloedplaatjesremmers
- NSAID's zoals ibuprofen, acetylsalicylzuur
- SSRI
- Sulfonylurea
- Stoffen die de aanmaak van CYP2C9 iso-enzymen stimuleren, bevorderen of remmen

Gebruik van Xefo Rapid met voedsel en drank

Xefo Rapid filmomhulde tabletten zijn bestemd voor inname via de mond en moeten vóór de maaltijd ingenomen worden met voldoende vloeistof.

Gelijktijdige inname van voedsel kan de opname van het geneesmiddel verminderen.

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Xefo Rapid mag niet worden gebruikt tijdens de eerste zes maanden van de zwangerschap en door vrouwen die borstvoeding geven. U mag Xefo gedurende de laatste drie maanden van uw zwangerschap niet innemen.

Door het gebruik van Xefo kan de vruchtbaarheid gestoord worden en is daarom niet aanbevolen bij vrouwen die proberen om zwanger te worden. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te

worden, of die onvruchtbaarheidsonderzoeken ondergaan moet overwogen worden om de behandeling met Xefo stop te zetten.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Xefo Rapid heeft weinig of geen invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen

3. HOE WORDT XEFO RAPID INGENOMEN

Volg bij het innemen van Xefo Rapid nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Volwassenen: De gebruikelijke dosering is 8-16 mg, gespreid over doses van 8 mg tweemaal daags. Op de eerste dag van de behandeling kan een aanvangsdosis van 16 mg worden gegeven, gevolgd door 8 mg 12 uur later. Na de eerste dag van de behandeling is de maximale aanbevolen dagelijkse dosis 16 mg.

Xefo Rapid tabletten moeten ingeslikt worden met een voldoende hoeveelheid vloeistof. De tabletten moeten vóór de maaltijden worden ingenomen.

Bij gebrek aan gegevens is Xefo Rapid niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Wat u moet doen als u meer van Xefo Rapid heeft ingenomen dan u zou mogen

Neem contact op met uw arts of apotheker als u meer Xefo Rapid hebt ingenomen dan werd voorgeschreven.

Als u te veel hebt gebruikt, mag u de volgende symptomen verwachten: nausea, braken, hersensymptomen (duizeligheid, gezichtsstoornissen).

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Xefo Rapid in te nemen

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u nog vragen heeft over het innemen van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Xefo Rapid bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Geneesmiddelen zoals Xefo kunnen geassocieerd worden met een kleine stijging van het risico op een hartaanval ("myocardinfarct").

De meest voorkomende bijwerkingen van Xefo zijn misselijkheid, slechte spijsvertering, buikpijn, braken en diarree.

Vaak (bij minder dan 1 op 10, maar meer dan 1 op 100 behandelde patiënten)

Lichte en voorbijgaande hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, buikpijn, slechte spijsvertering, diarree, braken.

Soms (bij minder dan 1 op 100, maar meer dan 1 op 1000 behandelde patiënten)

Magerzucht, slapeloosheid, depressie, oogbindvliesontsteking, duizeligheid, oorsuizingen, hartkloppingen, hartversnelling, opvliegingen, constipatie, winderigheid, oprispingen, droge mond, maagontsteking, maagzweer, pijn in de bovenbuik, zweer in de twaalfvingerige darm, mondzweren, verhoogde leverwaarden, SGPT (ALT) of SGOT (AST), huiduitslag, jeuk, overmatig zweten, rode

huiduitslag, netelroos, haaruitval, gewrichtspijn, reumatoïde artritis, osteoartritis, algemene malaise, gelaatsoedeem, gewichtsveranderingen, oedeem, rinitis.

Zelden (bij minder dan 1 op 1000, maar meer dan 1 op 10.000 behandelde patiënten)

Keelontsteking, bloedarmoede, trombocytopenie, leukopenie, overgevoeligheid, verwardheid, zenuwachtigheid, rusteloosheid, slaperigheid, stoornis in de gevoelswaarneming, stoornis in de smaakgevaarwording, beven, migraine, gezichtsstoornissen, te hoge bloeddruk, warmte-opwellingen (flush), bloeding, hematoom, kortademigheid, hoesten, teerleurige ontlasting, bloedbraken, mondholteontsteking, slokdarmontsteking, gastro-oesofagale reflux, slikstoornis, mondholteontsteking met afters, tongontsteking, abnormale werking van de lever, huidontsteking, botpijn, spierkrampen, spierpijn, verhoogde urinelozing 's nachts, stoornissen bij de urinelozing, krachteloosheid, verlengde bloedingstijd, purpura, bronchospasme, verhoging van de hoeveelheid bloedureumstikstof en van de creatininenwaarde, geperforeerde maagzweer.

Zeer zelden (minder dan 1 op 10.000 behandelde patiënten)

Hepatocellulaire schade, ecchymose, oedeem en blaasvormige reacties, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U XEFO RAPID

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

Bewaren beneden 30°C.

Gebruik Xefo Raid niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Xefo Rapid

- Het werkzaam bestanddeel is lornoxicam.
- Eén filmomhulde tablet bevat 8 mg lornoxicam.
- De andere bestanddelen zijn:
Kern: Microkristallijne cellulose, Natriumbicarbonaat, Calciumwaterstoffosfaat, watervrij, Laag-gesubstitueerd hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Calciumstearaat
Omhuiling: Titaandioxide (E171), Talk, Propyleenglycol, Hypromellose

Hoe ziet Xefo Rapid er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Xefo Rapid 8 mg filmomhulde tablet is een witte tot geelachtige, ronde, biconvexe filmomhulde tablet.

Xefo Rapid wordt verdeeld in verpakkingsgroottes van 6, 10, 20, 30, 50, 100 en 250 filmomhulde tabletten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJ}

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Xefo en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 8 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Lornoxicam

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruiken van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Xefo en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Xefo gebruikt
3. Hoe wordt Xefo gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Xefo
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS XEFO EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Xefo is een niet-steroïdaal geneesmiddel tegen ontstekingen en reuma (NSAID) uit de groep van de oxicams. Het is bestemd voor de kortstondige behandeling van milde tot matige acute pijn wanneer orale toediening onvoldoende is.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U XEFO GEBRUIKT

Neem Xefo niet in

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor lornoxicam of voor één van de andere bestanddelen van Xefo poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.
- als u te weinig bloedplaatjes hebt (trombocytopenie)
- als u overgevoelig bent voor andere NSAID's, zoals acetylsalicylzuur
- als u aan een ernstige hartaandoening lijdt
- als u lijdt aan bloedingen van het maagdarmkanaal, hersenbloedingen, of andere bloedingen
- als u vroeger al bloedingen of perforatie van het maagdarmkanaal hebt gehad als gevolg van een vroegere behandeling met NSAID's
- als u een actieve maagzweer hebt of vroeger al terugkerende maagzweren hebt gehad
- als u aan een ernstige leveraandoening lijdt
- als u aan een ernstige nieraandoening lijdt
- als u in het laatste 3 maanden van uw zwangerschap bent

Wees extra voorzichtig met Xefo

- als uw nieren niet goed werken
- als u vroeger een te hoge bloeddruk en/of hartlijden hebt gehad met vochtretentie en oedeem
- als u lijdt aan etterige ontsteking van de dikke darm of de ziekte van Crohn
- als u aanleg hebt voor bloedingen

Als u lijdt aan bloedstollingsproblemen, een verminderde leverwerking hebt, een oudere persoon bent of gedurende meer dan 3 maanden behandeld zult worden met Xefo, kan uw arts regelmatig laboratoriumonderzoeken laten uitvoeren om uw toestand op te volgen.

Als u tegelijk behandeld moet worden met heparine of tacrolimus en met Xefo, licht dan uw arts in over uw huidige geneesmiddelen.

Xefo mag niet gelijktijdig gebruikt worden met andere NSAID's zoals acetylsalicylzuur, ibuprofen en COX-2 remmers. Raadpleeg uw arts of apotheker als u niet zeker bent.

Als u ongewone buiksymptomen hebt zoals bloedingen in de buik, huidreacties zoals huiduitslag, letsels van de slijmvliezen of andere tekenen van overgevoeligheid, moet u het gebruik van Xefo stopzetten en onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Geneesmiddelen zoals Xefo kunnen geassocieerd worden met een geringe stijging van het risico op een hartaanval ("myocardinfarct"). Het risico is groter met hoge dosissen en bij langdurige behandelingen. Overschrijdt de aanbevolen dosis en behandelingsduur niet.

Als u hartproblemen hebt, ooit een hartaanval hebt gehad of denkt dat u hiervoor risico loopt (bijvoorbeeld als u een hoge bloeddruk hebt, suikerziekte of een hoge cholesterol of een roker bent), dan moet u uw behandeling bespreken met uw arts of apotheker.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Xefo kan andere geneesmiddelen beïnvloeden of erdoor beïnvloed worden.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer u één van de volgende producten gebruikt:

- Cimetidine
- Antistollingsmiddelen zoals heparine, fenprocoumon
- Corticosteroiden
- Methotrexaat
- Lithium
- Stoffen die het natuurlijk afweersysteem onderdrukken, zoals cyclosporine, tacrolimus
- Geneesmiddelen voor het hart zoals digoxine, ACE-remmers, bètablokkers
- Urineafdrijvende middelen
- Quinolone-antibiotica
- Bloedplaatjesremmers
- NSAID's zoals ibuprofen, acetylsalicylzuur
- SSRI
- Sulfonylurea
- Stoffen die de aanmaak van CYP2C9 iso-enzymen stimuleren, bevorderen of remmen

Zwangerschap en borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Xefo mag niet worden gebruikt tijdens de eerste zes maanden van de zwangerschap en door vrouwen die borstvoeding geven. U mag Xefo gedurende de laatste drie maanden van uw zwangerschap niet innemen.

Door het gebruik van Xefo kan de vruchtbaarheid gestoord worden en is daarom niet aanbevolen bij vrouwen die proberen om zwanger te worden. Bij vrouwen die problemen hebben om zwanger te worden, of die onvruchtbaarheidsonderzoeken ondergaan moet overwogen worden om de behandeling met Xefo stop te zetten.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Xefo heeft weinig of geen invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen

3. HOE WORDT XEFO GEBRUIKT

Volg bij het innemen van Xefo nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Volwassenen: De aanbevolen dosering is 8 mg i.v. of i.m.. De maximale dagelijkse dosis mag 16 mg niet overschrijden. Sommige patiënten hebben nogmaals 8 mg nodig gedurende de eerste 24 uren. Xefo 8 mg poeder voor oplossing voor injectie moet vóór gebruik opgelost worden in de bijgevoegde 2 ml oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Xefo 4 mg/ml oplossing voor injectie is bestemd voor intramusculaire (i.m.) of intraveneuze (i.v.) injectie. De injectie moet traag toegediend worden gedurende minstens 15 seconden bij een i.v. injectie, en gedurende minstens 5 seconden bij i.m. injectie.

Tenzij verenigbaarheid aangetoond is, moet Xefo 4 mg/ml oplossing voor injectie altijd apart toegediend worden.

Wat u moet doen als u meer van Xefo heeft gebruikt dan u zou mogen

Neem contact op met uw arts of apotheker als u meer Xefo toegediend hebt gekregen dan werd voorgeschreven.

Als u te veel hebt gebruikt, mag u de volgende symptomen verwachten: nausea, braken, hersensymptomen (duizeligheid, gezichtsstoornissen).

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Xefo te gebruiken

Dien geen dubbele dosis toe om een vergeten dosis in te halen.

Als u nog vragen heeft over het innemen van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Xefo bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Geneesmiddelen zoals Xefo kunnen geassocieerd worden met een kleine stijging van het risico op een hartaanval ("myocardinfarct").

De meest voorkomende bijwerkingen van Xefo zijn misselijkheid, slechte spijsvertering, buikpijn, braken en diarree.

Vaak (bij minder dan 1 op 10, maar meer dan 1 op 100 behandelde patiënten)

Lichte en voorbijgaande hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, buikpijn, slechte spijsvertering, diarree, braken.

Soms (bij minder dan 1 op 100, maar meer dan 1 op 1000 behandelde patiënten)

Magerzucht, slapeloosheid, depressie, oogbindvliesontsteking, duizeligheid, oorsuizingen, hartkloppingen, hartversnelling, opvliegingen, constipatie, winderigheid, oprispingen, droge mond, maagontsteking, maagzweer, pijn in de bovenbuik, zweer in de twaalfvingerige darm, mondzweren, verhoogde leverwaarden, SGPT (ALT) of SGOT (AST), huiduitslag, jeuk, overmatig zweten, rode huiduitslag, netelroos, haaruitval, gewrichtspijn, reumatoïde artritis, osteoartritis, algemene malaise, gelaatsoedeem, gewichtsveranderingen, oedeem, rinitis.

Zelden (bij minder dan 1 op 1000, maar meer dan 1 op 10.000 behandelde patiënten)

Keelontsteking, bloedarmoede, trombocytopenie, leukopenie, overgevoeligheid, verwardheid, zenuwachtigheid, rusteloosheid, slaperigheid, stoornis in de gevoelswaarneming, stoornis in de smaakgevoelenswaarneming, beven, migraine, gezichtsstoornissen, te hoge bloeddruk, warmte-opwellingen (flush), bloeding, hematoom, kortademigheid, hoesten, teerkeurige ontlasting, bloedbraken, mondholtontsteking, slokdarmontsteking, gastro-oesofagale reflux, slikstoornis, mondholtontsteking

met aften, tongontsteking, abnormale werking van de lever, huidontsteking, botpijn, spierkrampen, spierpijn, verhoogde urinelozing 's nachts, stoornissen bij de urinelozing, krachteloosheid, verlengde bloedingstijd, purpura, bronchospasme, verhoging van de hoeveelheid bloedureumstikstof en van de creatiniewaarde, geperforeerde maagzweer.

Zeer zelden (minder dan 1 op 10.000 behandelde patiënten)

Hepatocellulaire schade, ecchymose, oedeem en blaasvormige reacties, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U XEFO

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

Bewaren beneden 25°C.

Het injectieflesje bewaren in de buitenverpakking.

Houdbaarheid na reconstitutie: 24 uur bij 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)

Als er tekenen van afbraak te zien zijn in het geneesmiddel, dan moet het product worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Chemische en fysische in-use stabiliteit van 24 uur bij 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) werd aangetoond.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, dan vallen de houdbaarheidstermijn en -condities, van de bereide oplossing vóór het gebruik, onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zal normaliter niet langer dan 24 uur zijn bewaard bij 2-8°C behalve wanneer de reconstitutie/verdunding plaats heeft gevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Gebruik Xefo niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Xefo 4 mg/ml oplossing voor injectie bevat

Het injectieflesje:

- Het werkzaam bestanddeel is lornoxicam.
 - Eén injectieflesje bevat 8 mg lornoxicam.
 - Gereconstitueerde oplossing: Eén ml bevat 4 mg lornoxicam.
- De andere bestanddelen zijn mannitol, trometamol, natriumedetaat

De ampul:

- Het oplosmiddel bevat water voor injectie

Hoe ziet Xefo er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Het poeder is een gele, vaste stof en het oplosmiddel is een heldere vloeistof.

Na reconstitutie is de oplossing voor injectie een gele, heldere vloeistof.

Xefo wordt verdeeld als een set die 1 injectieflesje met poeder voor oplossing voor injectie bevat 1 ampul met oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

De verpakkingsgroottes zijn 1, 5, 6 en 10 sets.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Xefo 8 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie:

- De actieve stof is lornoxicam
Eén injectieflesje met poeder bevat 8 mg lornoxicam
De gereconstitueerde oplossing: Eén ml bevat 4 mg lornoxicam.
- Andere hulpstoffen zijn mannitol, trometamol, natriumedetaat

Oplosmiddel:

Eén ampul bevat 2 ml water voor injectie

Instructies voor gebruik en verwerking

Xefo 4 mg/ml oplossing voor injectie wordt bereid door het poeder in het injectieflesje onmiddellijk vóór gebruik op te lossen met het 2 ml oplosmiddel in de ampul.

Het uitzicht van de gereconstitueerde oplossing is een gele, heldere vloeistof.

De naald vervangen na de bereiding van de oplossing,

Bij i.m.-injectie: Gebruik een voldoende lange naald voor een diepe intramusculaire injectie.

Verenigbaarheid

Xefo 4 mg/ml oplossing voor injectie is verenigbaar met

Ringer oplossing

0,9% natriumchloride-oplossing

5% dextrose (glucose)-oplossing