

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLEN SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Innehåll</u>
Österrike	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Artok	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Lornox	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Artok	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo Rapid	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
Belgien	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo Acute	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
Bulgarien	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
Tjeckiska republiken	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Innehåll</u>
Tjeckiska republiken	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
Danmark	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo Rapid	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
Estland	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
Tyskland	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleißheim, Germany	Telos	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Innehåll</u>
Tyskland	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Germany	Telos	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
Grekland	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece	Xefo	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece	Xefo	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece	Xefo Rapid	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece	Xefo	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
Ungern	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
Italien	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italy	Taigalor	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italy	Xefo	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italy	Taigalor	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italy	Xefo	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
Lettland	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Pölva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Innehåll</u>
Litauen	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Pölva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
Luxemburg	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo Acute	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
Portugal	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva no16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva no16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva no16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva no16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva no16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel Rapid	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva no16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon Rapid	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva no16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva no16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Innehåll</u>
Rumänien	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
Spanien	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spain	Bosporon	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spain	Bosporon	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel Rapid	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spain	Bosporon Rapid	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
Sverige	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Sweden	Xefo	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Sweden	Xefo	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Sweden	Xefo Akut	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Sweden	Xefo	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg
Storbritannien	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, United Kingdom	Xefo	4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	4 mg

	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, United Kingdom	Xefo	8 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	8 mg
<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Innehåll</u>
Storbritannien	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, United Kingdom	Xefo	4 mg/ml	Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning	Intravenös användning Intramuskulär användning	8 mg

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV XEFO MED SYNONYMER (se bilaga 1)

Lornoxikam (Xefo med synonymer) är ett icke-steroidalt antiinflammatoriskt läkemedel (NSAID) som tillhör oxikamgruppen, vilket godkänts och marknadsförs för behandling av måttlig till svår smärta. Lornoxikam finns som filmdragerade tabletter 4 mg och 8 mg, snabbfrisättande filmdragerade tabletter 8 mg och som pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 4 mg/ml för intramuskulär och intravenös injektion.

Ovannämnda produkt Xefo och dess synonymer har inte samma produktinformation (produktresumé, bipacksedel och märkning) i alla EU-medlemsstater med avseende på t.ex. indikationer, dosering, kontraindikationer, biverkningar och avsnitt som behandlar rekommenderad användning.

På grund av de olika nationella beslut som fattats av medlemsstaterna beträffande godkännandet av ovannämnda produkt hänsköt Nycomed Danmark ApS ärendet till EMEA enligt artikel 30 direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse för att lösa skiljaktigheter mellan nationellt godkänd produktinformation (produktresuméer, bipacksedlar och märkningar) för ovannämnda produkt och därmed harmonisera produktinformationen (produktresuméer, bipacksedlar och märkningar) och kvalitetsdokumentationen inom EU.

- **Kvalitetsfrågor**

För att dessutom nå en överenskommelse om den huvudsakliga kvalitetsdelen i produktresumén (hållbarhet, förvaringsanvisningar) tog CHMP även tillfället i akt att harmonisera kvalitetsdokumentationen beträffande ett antal mindre frågor som rörde läkemedelssubstansen och den färdiga produktens tillverkning och kontroll.

- **Effektfrågor**

Terapeutiska indikationer – smärta

Det kliniska utvecklingsprogrammet för effekten hos lornoxikam mot smärta bestod av 27 studier. Inlämnade effektivitetsdata om smärtfokus i metaanalyser från 12 placebokontrollerade smärtstudier (inklusive delvis även aktiva kontroller) [\[se nedanstående tabell\]](#).

Tabell 4 Studier som ingick i metaanalyserna

Studiens referensnr	Administrerings-sätt	Använda parametrar			Ingick i analys		
		TOTPAR	SPID	IMP	1.	2.	3.
CT01	Oral användning	X	X	X	X	X	X
CT02	Oral användning	X	X	X		X	X
CT03	Oral användning	X	X	X		X	X
CT14	Oral användning	X	X	X	X	X	X
CT25-2	IM			X			X
CT32	Oral användning	X		X		X	X
CT50	Oral användning			X			X
CT51	Oral användning			X			X
CT70	IV		X	X			X
CT78	Oral användning	X	X	X	X	X	X
CT85	IM/oral användning	X	X			X	X
CT87	IM	X	X	X			X

TOTPAR = total smärtlindring, SPID = summan av skillnader i smärtintensitet, IMP = helhetsintryck

En metaanalys bestående av tre delar utfördes för bedömning av den totala analgetiska effekten av lornoxikam. Som beskrivits av innehavaren av godkännandet för försäljning begränsades denna metaanalys till placebokontrollerade studier eftersom syftet med analysen var att uppskatta en skillnad mot placebo [tabell 4].

Allmän diskussion om metaanalyserna

Metaanalys 1

Metaanalysen omfattade endast 3 studier av visdomstandskirurgi (CT01, CT14, CT78) med oralt givet lornoxikam. Två studier av visdomstandskirurgi uteslöts från metaanalys 1. Anledningen till att studie CT32 uteslöts är inte klar (den ingick i metaanalys 2, enkeldoser användes efter operation). Studie CTX 87 uteslöts eftersom enkeldoser på 4-20 mg LNX administrerades i.m.

För dosförhållandet upp till 32 mg användes doserna 16 mg och 32 mg endast i en enda studie (CT78), vilket minskar relevansen för dosförhållandet; dosresponsförhållandet över 8 mg LNX p.o. baseras på en enda studie.

Effekten när det gällde TOTPAR och PPRA med 2 mg och 4 mg i studie CT01 skilde sig inte signifikant från placebo. En tydlig minskning av smärtintensitet kontra placebo erhöles först vid ≥ 8 mg LNX p.o. (8 mg dos i studie CT01). Inga skillnader observerades beträffande SPID-parametern.

Metaanalys 2

Den andra metaanalysen omfattade sju studier (CT01, CT02, CT03, CT14, CT32, CT78 och CT85) med oralt givet lornoxikam och omfattade totalt 1 581 patienter. I 4 av 7 studier undersöktes effektiviteten mot smärta vid visdomstandskirurgi (och tre av dessa studier ingick redan i metaanalys 1).

Endast i 2 av 7 studier användes en 16 mg dos och endast i 1 av 7 studier användes en 32 mg dos. Dosresponsförhållandet upp till 16 mg bygger på 2 studier. Studie CT85 använde endast en enda oral dos på 8 mg LNX p.o.

TOTPAR i metaanalysen skilde sig signifikant från placebo vid 4 mg LNX p.o. och doser >4 mg LNX p.o. Det bör dock noteras att i 2 av 7 studier (CT01, CT03) skilde sig effekten av 4 mg LNX på total

smärtlindring inte signifikant från placebogruppen. I studie CT02 fanns ingen signifikant skillnad i TOTPAR mellan grupperna i ITT-populationen, däremot mellan placebo och aktiv behandling i PP-populationen.

Någon jämförelse mellan signifikansnivåer i de ursprungliga uppgifterna och i metaanalys 2 utfördes inte och saknas i svaret.

Metaanalys 3:

Den tredje metaanalysen av helhetsintrycket av de 12 placebokontrollerade dubbelblinda effektivitetsstudierna av lornoxikam omfattade 1 studie med parenteral (i.m.) användning av LNX (CT87) och 2 studier med flera doser i.v. (CT25-2, CT70). På grund av olika farmakokinetik mellan oral användning och i.m.- eller i.v.-användning kan poolning av data ifrågasättas och stöder inte den orala användningen. Dessutom kan användningen av effektmåttet helhetsintryck, vilket användes som ett sekundärt effektmått i samtliga studier i metaanalys 3, inte övertygande stödja det synsätt som innehavaren av godkännande för försäljning framför för en allmän indikation för smärtlindring. Metaanalys 3 bidrar sålunda inte väsentligen till anspråket från innehavaren av godkännandet för försäljning på obegränsad användning av lornoxikam vid behandling av smärta.

Motiveringen för att kombinera data från lornoxikam som administrerats p.o. och i.m. i metaanalys 3 är svag. Eftersom lornoxikam absorberas snabbare och når högre C_{max} efter i.m.-användning än efter oral användning tycks en poolning av effektivitetsdata från i.m.- och p.o.-användning inte vara motiverad. Å andra sidan är parametern IMP (helhetsintryck) som analyseras i metaanalys 3 en svag effektivitetsparameter som endast kan anses understödja TOTPAR-analysen och bedömningen av effektivitet måste huvudsakligen grunda sig på metaanalys 1 och 2. Av denna anledning tillför en ny metaanalys 3 med enbart p.o.-data inte mycket till diskussionen.

Terapeutiska indikationer – reumatisk smärta (RA)

Elva studier med lornoxikam utfördes hos patienter som led av reumatoid artrit (RA), varav nio kontrollerade och 2 okontrollerade kliniska fas II- eller III-studier av RA-patienter.

Svårigheter med tolkning av uppgifterna på grund av skillnader i använd metodologi, till exempel dosregimer, utformning av studier och behandlingens längd, resulterade i att endast 4 av dessa studier anses tillämpliga för en vetenskapligt säker totalanalys av effektivitetsdata – metaanalys. Studier som inte undersökt de rekommenderade doserna på antingen 4 mg tre gånger dagligen eller 8 mg två gånger dagligen uteslöts från analysen.

Syftet med den övergripande analysen (metaanalysen) var att jämföra effektiviteten hos olika lornoxikamdoser med jämförelseläkemedel eller placebo i en kohort RA-patienter.

Allmän diskussion om RA

Med avseende på RA kan följande summeras:

Lornoxikam vid doseringar på 4 mg tre gånger dagligen och 8 mg två gånger dagligen är effektivt vid symtomatisk behandling av RA.

En effektivitetsplatå erhöles med 8 mg två gånger dagligen. Denna dosregim anses sålunda vara maximal dos för lornoxikam vid RA.

Lornoxikam 4 mg tre gånger dagligen eller 8 mg två gånger dagligen är minst lika effektivt som diklofenak 50 mg tre gånger dagligen och naproxen 500 mg två gånger dagligen.

Behandling av reumatoid artrit har godkänts av 16 av 16 medlemsstater (AT, BE, CZ, DE, DK, EE, ES, GR, HU, IT, LT, LV, PT, SE, UK). Dosrekommendationerna i produktresumén för 8 mg filmdragerade tabletter stöds av de framlagda uppgifterna.

Terapeutiska indikationer – osteoartrit (OA)

Åtta placebo- och/eller referensläkemedelskontrollerade kliniska studier utfördes hos patienter som led av OA. På grund av skillnader i studiernas utformning och doseringsregimer valdes endast 4 av dessa studier (CT18, CT33, CT63, CT80) ut för en retrospektiv omfattande utvärdering. Varaktigheten av blindad behandling var 4 veckor för studierna CT18 och CT80 samt 12 veckor för CT33 och CT63. Den statistiska analysen begränsades därför till en 4 veckors behandlingsfas som, baserat på internationella riktlinjer, är lämplig för bedömning av terapeutisk effektivitet för NSAID-preparat vid OA. I de fall då studien avbröts i förtid valdes uppgifter för den senaste observationen.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ansåg att studie CT80, som jämförde 4 mg två gånger dagligen och 8 mg två gånger dagligen med placebo, och studie CT63, som jämförde 4 mg tre gånger dagligen med 8 mg två gånger dagligen, och med 50 mg diklofenak tre gånger dagligen, var pivotala.

Allmän diskussion om OA

Med avseende på OA kan följande summeras:

Lornoxikam 8 mg två gånger dagligen (16 mg) är effektivare än placebo.

Lornoxikam 8 mg två gånger dagligen är minst lika effektivt som diklofenak 50 mg tre gånger dagligen och naproxen 500 mg två gånger dagligen.

Behandling av osteoartrit har godkänts av 14 av 16 medlemsstater (AT, BE, CZ, DE, DK, ES, GR, HU, LT, LV, PT, SE, UK). Behandling av osteoartrit har inte godkänts av 2 av 16 medlemsstater (EE, IT). Dosrekommendationerna i produktresumén för 8 mg filmdragerade tabletter stöds av de framlagda uppgifterna.

Rekommendationer i produktresumén

Terapeutiska indikationer – avsnitt 4.1 i produktresumén

De terapeutiska indikationerna överensoms för följande farmaceutiska former och styrkor av lornoxikam

- **Lornoxikam, 4 mg och 8mg, filmdragerade tabletter**
 - Kortvarig lindring av akut mild till måttlig smärta
 - Symtomatisk lindring av smärta och inflammation vid osteoartrit
 - Symtomatisk lindring av smärta och inflammation vid reumatoid artrit

- **Lornoxikam, 8 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning**

Kortvarig lindring av akut mild till måttlig smärta

- **Lornoxikam *Rapid*, 8 mg, filmdragerade tabletter**

Kortvarig lindring av akut mild till måttlig smärta

Dosering och administreringssätt – avsnitt 4.2

- **Lornoxikam, 4 och 8 mg, filmdragerade tabletter**

8-16 mg lornoxikam dagligen uppdelat på 2 eller 3 doser. Maximalt rekommenderad daglig dos är 16 mg.

- **Lornoxikam, 8 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning**

Rekommenderad dos: 8 mg intravenöst eller intramuskulärt. Den dagliga dosen ska inte överskrida 16 mg. Vissa patienter kan behöva ytterligare 8 mg som tillförs under de första 24 timmarna.

- **Lornoxikam *Rapid*, 8 mg, filmdragerade tabletter**

Dosrekommendationen för lornoxikam med snabb frisättning (LNX-QR) baseras enligt följande på resultaten från studier av intramuskulär administration av LNX och den jämförande studien med diklofenak-kalium vid akut smärta i ländryggen, LO-030-IN. Det är vanlig praxis när behandling mot akut smärta inleds med NSAID-preparat att behandlingen startas med en hög första dos (t.ex. dubbel dos) för att erhålla en signifikant minskning av smärtan från början av behandlingen.

Att en inledande dos av lornoxikam (med snabb frisättning) på 16 mg följt av 8 mg 12 timmar senare den första behandlingsdagen är signifikant bättre än att ge lornoxikam (med snabb frisättning) 8 mg två gånger dagligen har inte påvisats fullständigt. (Den farmakokinetiska profilen för en enstaka dos på 8 mg lornoxikam i.m. är jämförbar med profilen för en oral dos på 8 mg lornoxikam – snabb frisättning).

En inledande dos på 16 mg lornoxikam som tillförs i.m. följt av en efterföljande dos på 8 mg har visat sig vara effektiv och säker hos patienter med postoperativ smärta (studie CT89). På liknande sätt följdes en inledande oral dos på 16 mg lornoxikam som gavs i studie LD-030-IN av 8 mg som en andra dos dag ett och befanns vara effektiv och säker hos patienter med akut smärta i ländryggen. Baserat på dessa data tycks det som om en högre inledande dos lornoxikam (snabb frisättning) kan vara motiverad. Svaret från innehavaren av godkännandet för försäljning anses godtagbart och inga ytterligare data begärs.

Den överenskomna doseringen för akut smärta är:

8–16 mg lornoxikam som tillförs i doser på 8 mg. En inledande dos på 16 mg följt av 8 mg 12 timmar senare kan ges den första behandlingsdagen. Efter den första behandlingsdagen är maximal rekommenderad daglig dos 16 mg.

Lornoxikam Rapid filmdragerade tabletter tillhandahålls för oral administration och ska tas med ett glas vatska.

▪ *För samtliga farmaceutiska former och styrkor av lornoxikam*

Följande ordalydelse har medtagits enligt överenskommelse av arbetsgruppen för biverkningsbevakning (PhVWP) i januari 2007:

Biverkningarna kan minskas genom att den lägsta effektiva dosen används under den kortaste tid som erfordras för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Varningar och försiktighet – avsnitt 4.4

▪ *För samtliga farmaceutiska former och styrkor av lornoxikam*

Följande ordalydelse har medtagits enligt överenskommelse av PhVWP i oktober 2005 och januari 2007:

Biverkningarna kan minskas genom att den lägsta effektiva dosen används under den kortaste tid som erfordras för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 samt GI- och kardiovaskulära risker nedan).

Gastrointestinal blödning, sår och perforation: GI-blödning, sår eller perforation, som kan vara fatalt, har rapporterats med alla NSAID-preparat när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga GI-händelser i anamnesen.

Risken för GI-blödning, sår eller perforation är högre med ökande NSAID-doser, hos patienter med sår i anamnesen, i synnerhet om komplikationer uppstått med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) och hos äldre personer. Dessa patienter ska börja behandlingen på den lägsta tillgängliga dosen. Kombinationsterapi med skyddande medel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) ska övervägas för dessa patienter och även för patienter som kräver åtföljande låg dos av acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som sannolikt ökar den gastrointestinala risken (se nedan och avsnitt 4.5). Regelbunden klinisk övervakning rekommenderas.

Patienter med GI-toxicitet i anamnesen, i synnerhet när de är äldre, ska rapportera alla ovanliga buksymtom (i synnerhet GI-blödning), speciellt under de inledande behandlingsstadierna.

Försiktighet ska tillrådas hos patienter som parallellt får läkemedel som skulle kunna öka risken för sår eller blödning som till exempel perorala kortikosteroider, antikoagulatia som till exempel warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocytaggregationshämmande medel som till exempel acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Om GI-blödning eller sår förekommer hos patienter som erhåller lornoxikam ska behandlingen sättas ut.

NSAID-preparat ska ges med försiktighet till patienter med gastrointestinal sjukdom i anamnesen (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom deras tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Äldre personer har en ökad frekvens biverkningar för NSAID-preparat, i synnerhet gastrointestinal blödning och perforation, vilket kan vara fatalt (se avsnitt 4.3).

.....

Lämplig övervakning och rådgivning erfordras för patienter med hypertoni och/eller mild till måttlig kronisk hjärtinsufficiens i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-terapi.

Uppgifter från kliniska prövningar och epidemiologiska uppgifter tyder på att användning av vissa NSAID-preparat (i synnerhet i höga doser och vid långvarig behandling) kan förknippas med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel myokardinfarkt eller stroke). Det finns otillräckliga uppgifter för att utesluta en sådan risk för lornoxikam.

Patienter med okontrollerad hypertoni, kronisk hjärtinsufficiens, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska behandlas med lornoxikam endast efter noggrant övervägande. Liknande övervägande ska göras innan mera långvarig behandling inleds av patienter med riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning).

Graviditet och amning – avsnitt 4.6

Det överenskomms att följande uppgifter skulle medtas:

Lornoxikam är kontraindicerat under den tredje graviditetstrimestern och ska inte användas vid graviditet under de första och andra trimesterna och förlossning eftersom det inte finns tillgång till kliniska uppgifter om exponerade graviditeter.

Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner – avsnitt 4.7

Det överenskomms att följande uppgifter skulle medtas:

Patienter som uppvisar yrsel och/eller sömnhet under behandling med lornoxikam ska avstå från att framföra fordon eller använda maskiner.

Farmakodynamiska egenskaper – avsnitt 5.1

Skiljaktigheterna mellan medlemsstaterna i ordalydelsen av beskrivningen av de farmakodynamiska egenskaperna har harmoniserats.

Farmakokinetiska egenskaper – avsnitt 5.2

Skiljaktigheterna mellan medlemsstaterna i ordalydelsen av beskrivningen av de farmakokinetiska egenskaperna har harmoniserats. Ackumulering av lornoxikam hos patienter med kronisk leversjukdom vid högre doser (12 mg/dag eller 16 mg/dag) som observerats i studie CT13 har beskrivits i produktresumén:

Det finns ingen signifikant ändring i den kinetiska profilen för lornoxikam hos patienter med njur- eller leverinsufficiens förutom beträffande ackumulering hos patienter med kronisk leversjukdom efter 7 dagars behandling med dagliga doser på 12 och 16 mg.

Prekliniska säkerhetsuppgifter – avsnitt 5.3

Skiljaktigheterna mellan medlemsstaterna har harmoniserats.

- **Säkerhetsfrågor**

Säkerhetsdatabas, antal patienter och exponering

Säkerhetsdatabasen (SDB) inbegrep alla lornoxikamstudier under ledning av Nycomed Pharma (studier utförda av tredje part utesluts) och omfattade totalt 12 570 patienter av vilka 7 427 erhöll lornoxikam.

Uppgifter från 103 kliniska studier ingick i säkerhetsdatabasen, bland annat 57 dubbelblindstudier, 4 enkelblindstudier och 50 öppna studier av vilka 8 var uppföljning till randomiserade studier.

Mer än 12 000 patienter ingick i de 103 studierna av vilka 43 var klassificerade som fas I med 810 patienter. Lornoxikam testades i 34 smärtstudier med 7 761 patienter. De klassiska reumatologiska

sjukdomarna undersöktes i 26 studier med 3 621 patienter: 12 studier av reumatoid artrit (RA), 8 studier av osteoartrit (OA), 3 av båda indikationerna och 3 av övriga reumatologiska indikationer (dvs. Bechterews sjukdom, icke-artritisk reumatism and akut gikt). Av det totala antalet patienter erhöll 57,8 % (7 046 av 12 192) lornoxikam (se tabell nedan).

Tabell Antal patienter efter indikation och behandling

Indikation	Lornoxikam	Placebo	Jämförelseläkemedel	Totalt
Fas I (43)	626	62	122	810
Smärta (34)	4065	718	2978	7761
Reumatologi (26)	2355	474	792	3621
Totalt (103)	7046	1254	3892	12192

Uppgifter från bilaga, tabell 2.7.4.1.1

Biverkningar

I nedanstående tabell redovisas den procentuella andelen patienter med biverkningar efter incidens enligt systemorganklass (SOC, WHO), lornoxikamdosis och indikation. Totalt 21 % av patienterna upplevde minst en biverkning. Incidensen per dos var: 17,0 % (8 mg), 27,0 % (12 mg) och 22,7 % (16 mg). Liksom för alla NSAID-preparat var gastro-intestinala (GI) händelser mest frekventa (14 %) följt av centrala nervsystemet (CNS), perifera nervsystemet (PNS), psykiatriska (Psyk) (6 %), övriga (2 %), helkropp (2 %) och hud (1 %). Reaktioner som hänförde sig till övriga organsystem (SOC) förekom hos mindre än 1 % av patienterna.

Tabell Incidens av biverkningar som rapporterats för lornoxikam efter organsystem, indikation och dos

Indikation lornoxikamdos	Smärta						Reumatologi						Totalt
	Låg	8 mg	12 mg	16 mg	Hög	Totalt	Låg	8 mg	12 mg	16 mg	Hög	Totalt	Totalt
Exponerat antal patienter	604	1 265	587	1 054	467	3 908	285	841	575	698	167	2 352	6 260
% av patienter med biverkningar	14	14	24	21	22	18	20	22	30	26	22	26	21
Gastro-intestinala	5	7	19	14	15	11	12	15	21	21	15	18	14
CNS, PNS, psyk.	9	5	6	6	4	6	6	6	8	3	1	6	6
Övriga	1	1	1	2	4	2	0,4	1	2	2	3	2	2
Helkropp	3	2	2	2	1	2	2	1	2	1	2	2	2
Hud	0,2	0,6	0,3	1	1	0,7	3	2	3	2	4	3	1
Hjärta-kärl	0,5	0,6	0,3	0,4	0,2	0,4		0,5	1	0,6		0,5	0,5
Hematologi	0,2	0,2	0,2	0,1	0,4	0,2	0,4	0,2	0,5	1		0,6	0,4
Urinvägar		0,1	0,2	0,4	0,2	0,2		0,8	0,9	0,3		0,6	0,3
Metabola/endokrina			0,2			0,0	0,7	0,6	1	0,6	0,6	0,8	0,3
Luftvägarna	0,3		0,2	0,2	0,2	0,2		0,4	0,7	0,4	0,6	0,5	0,3
Levern		0,2				0,1		0,5	0,7	0,1	0,6	0,4	0,2

Uppgifter från tabell 2.13 i Klinisk säkerhetsrapport av den 21 december 2001

Allvarlig biverkning/dödsfall/övriga signifikanta händelser

■ Allvarliga läkemedelsbiverkningar

Den totala incidensen allvarliga biverkningar för lornoxikam var 0,6 %. Den ökade med behandlingens varaktighet (0,3 %, 0,5 % respektive 1,9 % för kort-, medel- och långvarig behandling) och påverkades av sårbarheten hos patienter med kroniska sjukdomar vid långvarig behandling: Merparten av patienterna som upplevde allvarlig biverkning hade RA eller var äldre patienter som medtagits i studier av postoperativ smärta efter till exempel höftoperationer.

I litteraturen varierar incidenserna för allvarliga biverkningar av NSAID-preparat mellan 0,3 % och 4,7 %, vilket tyder på att risken för att utveckla allvarliga biverkningar med lornoxikam liknar övriga NSAID-preparat.

Även om det hittills är ett betydande antal patienter som behandlats med lornoxikam, har endast få av de kända allvarliga biverkningarna av andra NSAID-preparat rapporterats för lornoxikam. Allvarliga urinvägs- CNS- och hudreaktioner har inte rapporterats. Samtliga lever- och hematologireaktioner har varit lindriga.

■ Dödsfall

Åtta patienter dog efter lornoxikambehandling och tre patienter efter behandling med jämförelseläkemedel och inget fall har rapporterats efter parenteralt lornoxikam. Dödsfallsfrekvensen per patientår för lornoxikam var 0,007. Motsvarande siffra för aktiv behandling med jämförelseläkemedel var nästan tre gånger så hög (0,020).

Tre av lornoxikampatienterna deltog i en studie som undersökte effektiviteten för lornoxikam mot smärta på grund av benmetastaser vid prostatacancer, vilket var dödsorsaken för två. Den tredje dog av myokardinfarkt. Ytterligare tre fall orsakades av kardiovaskulära händelser och inträffade hos patienter med reumatologiska sjukdomar som deltog i långvariga studier. Inget av de rapporterade dödsfallen för lornoxikam ansågs relaterat till behandlingen av den ansvariga provaren, vilket kan avspegla multimorbiditet hos patienter som deltar i dessa studier.

Rekommendationer i produktresumén

Kontraindikationer – avsnitt 4.3

■ För samtliga farmaceutiska former och styrkor av lornoxikam

Det överenskomms att följande kontraindikationer skulle medtas:

- Graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.6)

Dessutom har följande ordalydelse medtagits enligt överenskommelse av PhVWP i oktober 2005 och januari 2007:

- Gastrointestinal blödning eller perforation i anamnesen som kan hänföras till tidigare behandling med NSAID-preparat
- *Aktivt eller tidigare recidiverande peptiskt sår/blödning (två eller flera olika episoder med bevisad sårbildning eller blödning)*
- Allvarlig hjärtsvikt

Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner – avsnitt 4.5

För flera läkemedel som orsakar interaktion och som möjligen ökar risken för toxicitet i kombination med NSAID-preparat/lornoxikam har rekommendationen beträffande läkemedelsövervakning (för metotrexat, litium och cyklosporin) medtagits i produktresumén.

- *För samtliga farmaceutiska former och styrkor av lornoxikam*

Det överenskomms att följande skulle medtas:

- *Metotrexat: Ökad koncentration av metotrexat i serum. Ökad toxicitet kan bli följden. Om åtföljande behandling måste användas ska noggrann övervakning ske.*
- *Litium: NSAID-preparat hämmar njurclearance av litium, varför litiumkoncentrationen i serum kan öka över toxicitetsgränserna. Därför måste litiumnivåerna i serum övervakas, i synnerhet under behandlingens början, justering och utsättning.*
- *Cyklosporin: Ökad koncentration av cyklosporin i serum. Nefrotoxicitet för cyklosporin kan förstärkas via effekter som medieras av renala prostaglandiner. Njurfunktionen ska övervakas under kombinationsbehandling.*

Biverkningar – avsnitt 4.8

- *För samtliga farmaceutiska former och styrkor av lornoxikam*

Det överenskomms att följande ytterligare biverkningar skulle medtas: viktförändringar, ekkymos, förlängd blödningstid, bronkialspasm, rinit, perforerat peptiskt sår, purpura, ökning av ureakväve i blodet och kreatininnivåer.

Dessutom har följande ordalydelse medtagits enligt överenskommelse av PhVWP i oktober 2005 och januari 2007:

De vanligast observerade biverkningarna av NSAID-preparat är av gastrointestinal natur. Peptiska sår, perforation eller GI-blödning, ibland fatal, i synnerhet hos äldre personer, kan förekomma (se avsnitt 4.4).

Ödem, hypertoni och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Uppgifter från kliniska prövningar och epidemiologiska uppgifter tyder på att användning av vissa NSAID-preparat (i synnerhet i höga doser och vid långvarig behandling) kan förknippas med en ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel myokardinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

• Slutsatser

Totalt sett har den sökande svarat på de frågor som uppstått under förfarandet på ett tillfredsställande sätt, även om det finns mindre brister i innehavaren av godkännandet för försäljnings databas rörande effekt och säkerhet, som huvudsakligen hänför sig till små kortvariga kliniska studier som utförts för 15–20 år sedan.

Innehavaren av godkännandet för försäljning har tillämpat PhVWP-kärninformationen för NSAID-preparat när det gäller gastrointestinal säkerhet, hudreaktioner och kardiovaskulär säkerhet (oktober 2005). Hänsyn har även tagits till den senare PhVWP-kärninformationen beträffande kardiovaskulär säkerhet för NSAID-preparat (januari 2007).

SKÅLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

CHMP förordar ändring av de godkännanden för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III för Xefo med synonymer (se bilaga I) av följande skäl:

- Det hänskjutna ärendet avsåg harmonisering av produktresuméerna, märkningen och bipacksedeln.
- De produktresuméer, märkning och bipacksedel som föreslagits av innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts på grundval av den dokumentation som redovisats och den vetenskapliga diskussionen i CPMP.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xefo 4 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 4 mg lornoxikam.

Hjälpämnen: Laktos 94 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Vit till gulaktig, avlång och filmdragerad tablett, präglad med ”L04”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Korttidsbehandling av mild till måttlig akut smärta.
- Symtomatisk behandling av smärta och inflammation vid artros.
- Symtomatisk behandling av smärta och inflammation vid reumatoid artrit.

4.2 Dosering och administreringsätt

För samtliga patienter gäller att lämplig dosering ska baseras på individuellt behandlingssvar.

Smärta

8–16 mg lornoxikam dagligen uppdelat på 2 eller 3 doser. Den maximala rekommenderade dagliga dosen är 16 mg.

Artros och reumatoid artrit

Initial rekommenderad dos är 12 mg lornoxikam dagligen uppdelat på 2 eller 3 doser. Underhållsdosen bör inte överstiga 16 mg lornoxikam dagligen.

Xefo filmdragerade tabletter är avsedda för oral administrering och ska tas med tillräcklig mängd vätska.

Ytterligare information för särskilda populationer

Barn och ungdomar

Lornoxikam rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år eftersom det saknas data om säkerhet och effekt.

Äldre

Inga särskilda dosjusteringar krävs för patienter över 65 år såvida inte njur- eller leverfunktionen är nedsatt. Lornoxikam ska administreras med försiktighet eftersom gastrointestinala biverkningar tolereras mindre bra i denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion är den maximala rekommenderade dagliga dosen 12 mg uppdelat på 2 eller 3 doser (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är den maximala rekommenderade dagliga dosen 12 mg uppdelat på 2 eller 3 doser (se avsnitt 4.4).

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot lornoxikam eller mot något hjälpämne.
- Trombocytopeni.
- Överkänslighet (symtom såsom astma, rinit, angioödem eller urtikaria) mot andra NSAID-preparat inklusive acetylsalicylsyra.
- Svår hjärtsvikt.
- Gastrointestinal blödning, cerebrovaskulär blödning eller andra blödningsrubbningsrubbningar.
- Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation relaterad till behandling med NSAID.
- Aktivt eller anamnes på återkommande magsår eller blödning (d.v.s. två eller flera åtskilda episoder av diagnostiserad ulceration eller blödning).
- Gravyt nedsatt leverfunktion.
- Gravyt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 700 µmol/l).
- Graviditet i tredje trimestern (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid följande tillstånd bör lornoxikam administreras först efter noggrann risk/nytta-bedömning:

- Nedsatt njurfunktion: Lornoxikam ska administreras med försiktighet till patienter med lätt (serumkreatinin 150–300 µmol/l) till måttligt (serumkreatinin 300–700 µmol/l) nedsatt njurfunktion på grund av att det krävs renala prostaglandiner för att bibehålla renalt blodflöde. Behandling med lornoxikam bör sättas ut om njurfunktionen försämras under behandling.
- Njurfunktionen ska kontrolleras hos patienter som genomgår större operation, patienter med hjärtsvikt, patienter som behandlas med diuretika och patienter som får samtidig behandling med läkemedel som misstänks eller är kända för att orsaka njurskada.
- Patienter med blodkoagulationsrubbningar: Noggrann klinisk kontroll och laboratoriebedömning rekommenderas (t.ex. APTT).
- Nedsatt leverfunktion (t.ex. levercirros): Regelbundna kliniska kontroller och laboratoriebedömningar bör övervägas hos patienter med nedsatt leverfunktion eftersom ackumulering av lornoxikam (ökning av AUC) kan förekomma efter behandling med dagliga doser på 12–16 mg. Bortsett från det tycks inte nedsatt leverfunktion påverka de farmakokinetiska parametrarna för lornoxikam jämfört med friska försökspersoner.
- Långvarig behandling (längre än 3 månader): Regelbundna laboratoriebedömningar av hematologi (hemoglobin), njurfunktion (kreatinin) och leverenzym rekommenderas.
- Äldre patienter över 65 år: Kontroll av njur- och leverfunktion rekommenderas. Försiktighet rekommenderas för äldre postoperativa patienter.

Samtidig användning av lornoxikam och andra NSAID-preparat, inklusive selektiva COX-2-hämmare ska undvikas.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och effekter på magtarmkanal och hjärta/kärl nedan).

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation: Alla NSAID-preparat har rapporter om potentiellt livshotande GI-blödning, ulceration eller perforation som har inträffat när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga GI-händelser.

Risken för GI-blödning, ulceration eller perforation är högre med ökande NSAID-doser, hos patienter med tidigare magsår, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) och hos äldre. Patienter med nämnda riskfaktorer bör inleda behandlingen med lägsta möjliga dos.

Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas till de här patienterna samt till patienter som samtidigt behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.5). Regelbundna kliniska kontroller rekommenderas.

Patienter med tidigare GI-toxicitet, i synnerhet äldre personer, bör rapportera alla ovanliga buksymtom (speciellt GI-blödning), särskilt i början av behandlingen.

Försiktighet bör rekommenderas till patienter vilka samtidigt får läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning som orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI-preparat) eller trombocyttaggregationshämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Om patienter som behandlas med lornoxikam drabbas av GI-blödning eller ulceration ska behandlingen avbrytas.

NSAID-preparat ska ges med försiktighet till patienter med tidigare gastrointestinal sjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom deras tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Äldre personer har en ökad frekvens av biverkningar av NSAID-preparat, speciellt gastrointestinal blödning och perforation som kan vara fatala (se avsnitt 4.3).

Försiktighet krävs hos patienter med tidigare hypertoni och/eller hjärtsvikt eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertension och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska provningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Tillgängliga data är otillräckliga för att utesluta en sådan risk för lornoxikam.

Patienter med okontrollerad hypertension, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med lornoxikam efter noggrant övervägande. Liknande övervägande bör göras innan längre tids behandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertension, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) påbörjas.

Samtidig behandling med NSAID-preparat och heparin vid spinal eller epidural anestesi ökar risken för spinalt/epiduralt hematoma (se avsnitt 4.5).

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Risken att drabbas av sådana reaktioner tycks vara störst i början av behandlingen, de flesta rapporterade hudreaktionerna har inträffat under behandlingens första månad. Behandlingen med lornoxikam ska avbrytas vid första tecken på hudreaktion, slemhinneförändring eller andra tecken på överkänslighetsreaktion.

Lornoxikam minskar trombocyttaggregation och förlänger blödningstiden och följaktligen bör försiktighet iakttas vid administrering till patienter med ökad blödningstendens.

Samtidig behandling med NSAID-preparat och takrolimus kan öka risken för nefrotoxicitet på grund av nedsatt prostacyklinsyntes i njuren. Njurfunktionen måste således kontrolleras noggrant hos patienter som får kombinationsbehandling.

Precis som för de flesta NSAID-preparat har en ökning av serumtransaminasnivån, serumbilirubin eller andra leverfunktionsparametrar, öknings av serumkreatinin och ureakväve i blod, samt andra laboratorieavvikelser rapporterats. Om en sådan avvikelse skulle visa sig vara signifikant eller kvarstå ska behandlingen med lornoxikam avbrytas och lämpliga undersökningar utföras.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Användningen av lornoxikam kan, likt alla andra läkemedel vilka hämmar cyclooxygenas/prostaglandinsyntesen, minska fertiliteten och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Utsättande av lornoxikam bör tas i beaktande vid behandling av kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsutredning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av lornoxikam och

- Cimetidin: Ökade plasmakoncentrationer av lornoxikam (ingen interaktion mellan lornoxikam och ranitidin, eller lornoxikam och antacida har påvisats).
- Antikoagulantia: NSAID-preparat kan öka effekterna av antikoagulantia, såsom warfarin (se avsnitt 4.4). PK-INR måste kontrolleras noggrant.
- Fenprocoumon: Minskad effekt av fenprocoumonbehandling.
- Heparin: NSAID-preparat ökar risken för spinalt eller epiduralt hematoma när de ges samtidigt med heparin vid spinal eller epidural anestesi.
- ACE-hämmare: Den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare kan minska.
- Diuretika: Minskad diuretisk och antihypertensiv effekt av loopdiuretika och tiaziddiuretika.
- Beta-receptorblockerare: Nedsatt antihypertensiv effekt.
- Digoxin: Nedsatt njurclearance av digoxin.
- Kortikosteroider: Ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt 4.4).
- Kinolonantibiotika: Ökad risk för kramper.
- Trombocytaggregationshämmare: Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).
- Andra NSAID-preparat: Ökad risk för gastrointestinal blödning.
- Metotrexat: Ökad serumkoncentration av metotrexat. Följden kan bli ökad toxicitet. Om samtidig behandling måste ges ska patienten kontrolleras noggrant.
- Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat): Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).
- Litium: NSAID-preparat hämmar njurclearance av litium, vilket innebär att serumkoncentrationerna av litium kan överskrida toxicitetsgränser. Serumlitium måste således kontrolleras, speciellt under inledning, justering och utsättning av behandling.
- Ciklosporin: Ökad serumkoncentration av ciklosporin. Nefrotoxicitet av ciklosporin kan öka via renala prostaglandinmedierade effekter. Njurfunktionen ska kontrolleras vid kombinationsbehandling.
- Sulfonureider: Ökad risk för hypoglykemi.
- Kända inducerare och hämmare av CYP2C9 isoenzymer: Lornoxikam (liksom andra NSAID-preparat som är beroende av cytokrom P450 2C9 (CYP2C9 isoenzym)) har interaktioner med kända inducerare och hämmare av CYP2C9 isoenzymer (se avsnitt 5.2, Biotransformation).
- Takrolimus: Ökad risk för nefrotoxicitet på grund av nedsatt prostacyklinsyntes i njuren. Njurfunktionen ska kontrolleras vid kombinationsbehandling.

Mat kan minska absorptionen med cirka 20 % och öka T_{max} .

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Lornoxikam är kontraindicerat under graviditetens tredje trimester och ska inte användas under graviditetens första och andra trimester och vid förlossning då kliniska data på exponerade graviditeter saknas.

Det finns inga adekvata data om användningen av lornoxikam hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha en negativ effekt på graviditeten och/eller embryot/fosterutvecklingen. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall och hjärtmissbildning efter användning av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Risken tros öka med dos och behandlingens varaktighet. Hos djur har administrering av en prostaglandinsynteshämmare visat sig leda till ökad pre- och postimplantationsförlust samt embryofetal dödlighet. Under graviditetens första och andra trimester ska prostaglandinsynteshämmare användas endast då det är absolut nödvändigt.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta:

Fostret för:

- Kardiopulmonell toxicitet (prematur slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertoni).
- Störd njurfunktion som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten.

Modern och fostret, i slutet av graviditeten, för:

- Ökad blödningstid.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

Lornoxikam är således kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Amning

Det finns inga data avseende utsöndring i bröstmjölk hos människa. Lornoxikam utsöndras i relativt höga koncentrationer i mjölk hos lakterande råttor. Lornoxikam bör därför inte användas av ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som uppvisar yrsel och/eller sömnhet vid behandling med lornoxikam bör avstå från att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste observerade biverkningarna av NSAID-preparat är av gastrointestinal natur. Peptiska sår, perforation eller GI-blödning, ibland fatala, särskilt bland äldre, kan uppstå (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkning, diarré, gasbildning, förstoppning, dyspepsi, buksmärtor, melena, hematemes, ulcerös stomatit, försämring av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter administrering av NSAID-preparat. Gastrit har observerats mindre ofta.

Cirka 20 % av patienterna som behandlas med lornoxikam kan förväntas få biverkningar. De vanligaste biverkningarna av lornoxikam inkluderar illamående, dyspepsi, matsmältningsbesvär, buksmärtor, kräkning och diarré. Dessa symtom har generellt drabbat mindre än 10% av patienterna i tillgängliga studier.

Ödem, hypertension och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke, se avsnitt 4.4).

Nedan anges biverkningar som generellt förekom hos fler än 0,05% av de 6 417 patienter som behandlats i kliniska fas II-, III- och IV-studier.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Infektioner och infestationer

Sällsynta: Faryngit.

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Anemi, trombocytopeni, leukopeni, förlängd blödningstid.

Mycket sällsynta: Ekkymos.

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighet.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Anorexi, viktförändringar.

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Sömnlöshet, depression.

Sällsynta: Förvirring, nervositet, agitation.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Lätt och övergående huvudvärk, yrsel.

Sällsynta: Somnolens, parestesi, dysgeusi, tremor, migrän.

Ögon

Mindre vanliga: Konjunktivit.

Sällsynta: Synstörningar.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Vertigo, tinnitus.

Hjärtat

Mindre vanliga: Palpitationer, takykardi, ödem, hjärtsvikt.

Blodkärl

Mindre vanliga: Blodvallning, ödem.

Sällsynta: Hypertoni, värmevallning, blödning, hematom.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Rinit.

Sällsynta: Dyspné, hosta, bronkospasm.

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, buksmärta, dyspepsi, diarré, kräkning.

Mindre vanliga: Förstoppning, gasbildning, rapning, muntorrhet, gastrit, magsår, smärta i övre delen av buken, duodenalsår, sår i munnen.

Sällsynta: Melena, hematemes, stomatit, esofagit, gastroesofageal reflux, dysfagi, aftös stomatit, glossit, perforerat peptiskt sår.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Förhöjda leverfunktionstester, SGPT (ALAT) eller SGOT (ASAT).

Sällsynta: Onormal leverfunktion.

Mycket sällsynta: Hepatocellulär skada.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Utslag, pruritus, hyperhidros, erytematösa utslag, urtikaria, alopeci.

Sällsynta: Dermatit, purpura.

Mycket sällsynta: Ödem och bullösa reaktioner, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Artralgi

Sällsynta: Skelettsmärta, muskelspasmer, myalgi.

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Nokturi, miktionsstörningar, förhöjda nivåer av ureakväve i blod, förhöjda kreatininnivåer.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Diffust obehag, ansiktsödem.

Sällsynta: Asteni.

4.9 Överdoser

I nuläget finns ingen erfarenhet av överdosering för att kunna fastställa följderna av en överdos, eller för att föreslå specifika behandlingar. Efter en överdos av lornoxikam kan emellertid följande symtom förväntas uppträda: Illamående, kräkning, cerebrala symtom (yrsel, synstörningar). Allvarliga symtom är ataxi som kan förvärras till koma och kramper, lever- och njurskador och möjligen koagulationsrubbnings.

Vid faktisk eller misstänkt överdos, ska läkemedlet sättas ut. Tack vare den korta halveringstiden utsöndras lornoxikam snabbt. Lornoxikam är inte dialyserbart. I nuläget finns ingen känd antidot. Normala akutåtgärder inklusive magsköljning ska övervägas. I princip kan administrering av endast aktivt kol omedelbart efter intaget av lornoxikam leda till minskad absorption av preparatet. Gastrointestinala störningar kan exempelvis behandlas med en prostaglandinanalogue eller ranitidin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID, oxikamer
ATC-kod: M01AC05

Lornoxikam är ett icke-steroid antiinflammatoriskt läkemedel med analgetiska egenskaper som tillhör gruppen oxikamer. Lornoxikams verkningsmekanism är i huvudsak relaterad till hämning av prostaglandinsyntesen (hämning av enzymet cyklooxygenas) vilket leder till desensitisering av perifera nociceptorer och följaktligen till att inflammationen hämmas. En central effekt på nociception som tycks vara oberoende av antiinflammatoriska effekter har också föreslagits.

Lornoxikam har ingen effekt på vitala tecken (t.ex. kroppstemperatur, andningsfrekvens, hjärtfrekvens, blodtryck, EKG, spirometri).

Lornoxikams analgetiska egenskaper har med framgång visats i flera kliniska studier under utvecklingen av läkemedlet.

På grund av en lokal gastrointestinal irritation och en systemisk ulcerogen effekt relaterad till hämningen av prostaglandinsyntesen, är gastrointestinala följsjukdomar vanliga biverkningar efter behandling med lornoxikam, precis som med andra NSAID-preparat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lornoxikam absorberas snabbt och nästan fullständigt från magtarmkanalen. Maximala plasmakoncentrationer uppnås efter cirka 1–2 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för lornoxikam är 90–100 %. Ingen första passageeffekt har observerats. Elimineringshalveringstiden är 3–4 timmar.

Intag av lornoxikam vid måltider minskar $C_{\max}$ med cirka 30% och ökar $T_{\max}$ från 1,5 till 2,3 timmar. Absorptionen av lornoxikam (beräknat på AUC) kan reduceras upp till 20%.

Distribution

Lornoxikam återfinns i plasma i oförändrad form och som dess hydroxylerade metabolit. Plasmaproteinbindingen för lornoxikam är 99% och inte koncentrationsberoende.

Biotransformation

Lornoxikam metaboliseras i stor omfattning i levern, primärt till inaktivt 5-hydroxylornoxikam via hydroxylering. CYP2C9 är inblandat i biotransformationen av lornoxikam. På grund av genetisk polymorfism finns långsamma och snabba metaboliserare för detta enzym vilket kan leda till tydligt förhöjda plasmanivåer av lornoxikam hos långsamma metaboliserare. Den hydroxylerade metaboliten uppvisar ingen farmakologisk aktivitet. Lornoxikam metaboliseras fullständigt och cirka 2/3 elimineras via levern och 1/3 via njurarna som inaktiv substans.

Vid test i djurmodeller inducerade lornoxikam inte leverenzymerna. Data från kliniska studier visar inga tecken på ackumulering av lornoxikam efter upprepade administreringar av läkemedlet när det ges i rekommenderad dos. Dessa resultat stöds av läkemedelskontrolldata från ettårsstudier.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för modersubstansen är 3–4 timmar. Efter oral administrering utsöndras cirka 50% i faeces och 42% via njurarna, i huvudsak som 5-hydroxylornoxikam. Elimineringshalveringstiden för 5-hydroxylornoxikam är cirka 9 timmar efter en parenteral enkel dos eller dosering två gånger dagligen.

Clearance hos äldre patienter, över 65 år, är 30–40 % lägre. Förutom reducerad clearance finns ingen signifikant förändring av den farmakokinetiska profilen för lornoxikam hos äldre patienter.

Det är ingen signifikant förändring av den farmakokinetiska profilen för lornoxikam hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, förutom ackumulering hos patienter med kronisk leversjukdom efter 7 dagars behandling med dagliga doser på 12 och 16 mg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse prekliniska studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Lornoxikam orsakade njurtoxicitet och gastrointestinal ulceration vid enkel och upprepad dosering på flera arter.

Hos djur har administrering av prostaglandinsynteshämmare visat sig leda till ökad pre- och postimplantationsförlust och embryofetal dödlighet. Dessutom har ökad incidens av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära, rapporterats hos djur som fått prostaglandinsynteshämmare under den organogenetiska perioden.

Hos råttor ledde lornoxikam till nedsatt fertilitet (effekter på ovulation och implantation) och påverkade dräktigheten och förlossningen. Hos kanin och råttor orsakade lornoxikam prematur slutning av ductus arteriosus på grund av hämning av cyklooxygenas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Povidon K 30

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Makrogol

Titandioxid (E171)

Talk

Hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blister: Förvaras vid högst 30 °C.

Tablettburk: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister:

Genomskinlig PVC/aluminium. Varje blisterremsa innehåller 10 filmdragerade tabletter.

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 50 och 100 filmdragerade tabletter.

Tablettburk:

Bärnstensfärgat glas, klass III (hydrolytiskt) med skruvkork av aluminium.

Förpackningsstorlekar: 250 och 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xefo 8 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 8 mg lornoxikam

Hjälpämnen: Laktos 90 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit till gulaktig, avlång och filmdragerad tablett, präglad med ”L08”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Korttidsbehandling av mild till måttlig akut smärta.
- Symtomatisk behandling av smärta och inflammation vid artros.
- Symtomatisk behandling av smärta och inflammation vid reumatoid artrit.

4.2 Dosering och administreringssätt

För samtliga patienter gäller att lämplig dosering ska baseras på individuellt behandlingssvar.

Smärta

8–16 mg lornoxikam dagligen uppdelat på 2 eller 3 doser. Den maximala rekommenderade dagliga dosen är 16 mg.

Artros och reumatoid artrit

Initial rekommenderad dos är 12 mg lornoxikam dagligen uppdelat på 2 eller 3 doser. Underhållsdosen bör inte överstiga 16 mg lornoxikam dagligen.

Xefo filmdragerade tabletter är avsedda för oral administrering och ska tas med tillräcklig mängd vätska.

Ytterligare information för särskilda populationer

Barn och ungdomar

Lornoxikam rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år eftersom det saknas data om säkerhet och effekt.

Äldre

Inga särskilda dosjusteringar krävs för patienter över 65 år såvida inte njur- eller leverfunktionen är nedsatt. Lornoxikam ska administreras med försiktighet eftersom gastrointestinala biverkningar tolereras mindre bra i denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion är den maximala rekommenderade dagliga dosen 12 mg uppdelat på 2 eller 3 doser (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är den maximala rekommenderade dagliga dosen 12 mg uppdelat på 2 eller 3 doser (se avsnitt 4.4).

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot lornoxikam eller mot något hjälpämne.
- Trombocytopeni.
- Överkänslighet (symtom såsom astma, rinit, angioödem eller urtikaria) mot andra NSAID-preparat inklusive acetylsalicylsyra.
- Svår hjärtsvikt.
- Gastrointestinal blödning, cerebrovaskulär blödning eller andra blödningsrubbningsrubbningar
- Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation relaterad till behandling med NSAID.
- Aktivt eller anamnes på återkommande magsår eller blödning (d.v.s. två eller flera åtskilda episoder av diagnostiserad ulceration eller blödning).
- Gravyt nedsatt leverfunktion.
- Gravyt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 700 µmol/l).
- Graviditet i tredje trimestern (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Vid följande tillstånd bör lornoxikam administreras först efter noggrann risk/nytta-bedömning:

- Nedsatt njurfunktion: Lornoxikam ska administreras med försiktighet till patienter med lätt (serumkreatinin 150–300 µmol/l) till måttligt (serumkreatinin 300–700 µmol/l) nedsatt njurfunktion på grund av att det krävs renala prostaglandiner för att bibehålla renalt blodflöde. Behandling med lornoxikam bör sättas ut om njurfunktionen försämras under behandling.
- Njurfunktionen ska kontrolleras hos patienter som genomgår större operation, patienter med hjärtsvikt, patienter som behandlas med diuretika och patienter som får samtidig behandling med läkemedel som misstänks eller är kända för att orsaka njurskada.
- Patienter med blodkoagulationsrubbningar: Noggrann klinisk kontroll och laboratoriebedömning rekommenderas (t.ex. APTT).
- Nedsatt leverfunktion (t.ex. levercirros): Regelbundna kliniska kontroller och laboratoriebedömningar bör övervägas hos patienter med nedsatt leverfunktion eftersom ackumulering av lornoxikam (ökning av AUC) kan förekomma efter behandling med dagliga doser på 12–16 mg. Bortsett från det tycks inte nedsatt leverfunktion påverka de farmakokinetiska parametrarna för lornoxikam jämfört med friska försökspersoner.
- Långvarig behandling (längre än 3 månader): Regelbundna laboratoriebedömningar av hematologi (hemoglobin), njurfunktion (kreatinin) och leverenzym rekommenderas.
- Äldre patienter över 65 år: Kontroll av njur- och leverfunktion rekommenderas. Försiktighet rekommenderas för äldre postoperativa patienter.

Samtidig användning av lornoxikam och andra NSAID-preparat, inklusive selektiva COX-2-hämmare ska undvikas.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och effekter på magtarmkanal och hjärta/kärl nedan).

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation: Alla NSAID-preparat har rapporter om potentiellt livshotande GI-blödning, ulceration eller perforation som har inträffat när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga GI-händelser.

Risken för GI-blödning, ulceration eller perforation är högre med ökande NSAID-doser, hos patienter med tidigare magsår, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) och hos äldre. Patienter med nämnda riskfaktorer bör inleda behandlingen med lägsta möjliga dos. Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller

protonpumpshämmare) bör övervägas till de här patienterna samt till patienter som samtidigt behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.5). Regelbundna kliniska kontroller rekommenderas.

Patienter med tidigare GI-toxicitet, i synnerhet äldre personer, bör rapportera alla ovanliga buksymtom (speciellt GI-blödning), särskilt i början av behandlingen.

Försiktighet bör rekommenderas till patienter vilka samtidigt får läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning som orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat) eller trombocyttaggregationshämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Om patienter som behandlas med lornoxikam drabbas av GI-blödning eller ulceration ska behandlingen avbrytas.

NSAID-preparat ska ges med försiktighet till patienter med tidigare gastrointestinal sjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom deras tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Äldre personer har en ökad frekvens av biverkningar av NSAID-preparat, speciellt gastrointestinal blödning och perforation som kan vara fatala (se avsnitt 4.3).

Försiktighet krävs hos patienter med tidigare hypertoni och/eller hjärtsvikt eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertension och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska provningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Tillgängliga data är otillräckliga för att utesluta en sådan risk för lornoxikam.

Patienter med okontrollerad hypertension, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med lornoxikam efter noggrant övervägande. Liknande övervägande bör göras innan längre tids behandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertension, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) påbörjas.

Samtidig behandling med NSAID-preparat och heparin vid spinal eller epidural anestesi ökar risken för spinalt/epiduralt hematom (se avsnitt 4.5).

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolis, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Risken att drabbas av sådana reaktioner tycks vara störst i början av behandlingen, de flesta rapporterade hudreaktionerna har inträffat under behandlingens första månad. Behandlingen med lornoxikam ska avbrytas vid första tecken på hudreaktion, slemhinneförändring eller andra tecken på överkänslighetsreaktion.

Lornoxikam minskar trombocyttaggregation och förlänger blödningstiden och följaktligen bör försiktighet iakttas vid administrering till patienter med ökad blödningstendens.

Samtidig behandling med NSAID-preparat och takrolimus kan öka risken för nefrotoxicitet på grund av nedsatt prostacyklinsyntes i njuren. Njurfunktionen måste således kontrolleras noggrant hos patienter som får kombinationsbehandling.

Precis som för de flesta NSAID-preparat har en ökning av serumtransaminasnivån, serumbilirubin eller andra leverfunktionsparametrar, öknings av serumkreatinin och ureakväve i blod, samt andra laboratorieavvikelser rapporterats. Om en sådan avvikelse skulle visa sig vara signifikant eller kvarstå ska behandlingen med lornoxikam avbrytas och lämpliga undersökningar utföras.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Användningen av lornoxikam kan, likt alla andra läkemedel vilka hämmar cyclooxygenas/prostaglandinsyntesen, minska fertiliteten och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Utsättande av lornoxikam bör tas i beaktande vid behandling av kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsutredning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av lornoxikam och

- Cimetidin: Ökade plasmakoncentrationer av lornoxikam (ingen interaktion mellan lornoxikam och ranitidin, eller lornoxikam och antacida har påvisats).
- Antikoagulantia: NSAID-preparat kan öka effekterna av antikoagulantia, såsom warfarin (se avsnitt 4.4). PK-INR måste kontrolleras noggrant.
- Fenprocoumon: Minskad effekt av fenprocoumonbehandling.
- Heparin: NSAID-preparat ökar risken för spinalt eller epiduralt hematoma när de ges samtidigt med heparin vid spinal eller epidural anestesi.
- ACE-hämmare: Den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare kan minska.
- Diuretika: Minskad diuretisk och antihypertensiv effekt av loopdiuretika och tiaziddiuretika.
- Beta-receptorblockerare: Nedsatt antihypertensiv effekt.
- Digoxin: Nedsatt njurclearance av digoxin.
- Kortikosteroider: Ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt 4.4).
- Kinolonantibiotika: Ökad risk för kramper.
- Trombocytageragationshämmare: Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).
- Andra NSAID-preparat: Ökad risk för gastrointestinal blödning.
- Metotrexat: Ökad serumkoncentration av metotrexat. Följden kan bli ökad toxicitet. Om samtidig behandling måste ges ska patienten kontrolleras noggrant.
- Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat): Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).
- Litium: NSAID-preparat hämmar njurclearance av litium, vilket innebär att serumkoncentrationerna av litium kan överskrida toxicitetsgränser. Serumlitium måste således kontrolleras, speciellt under inledning, justering och utsättning av behandling.
- Ciklosporin: Ökad serumkoncentration av ciklosporin. Nefrotoxicitet av ciklosporin kan öka via renala prostaglandinmedierade effekter. Njurfunktionen ska kontrolleras vid kombinationsbehandling.
- Sulfonureider: Ökad risk för hypoglykemi.
- Kända inducerare och hämmare av CYP2C9 isoenzymer: Lornoxikam (liksom andra NSAID-preparat som är beroende av cytokrom P450 2C9 (CYP2C9 isoenzym)) har interaktioner med kända inducerare och hämmare av CYP2C9 isoenzymer (se avsnitt 5.2, Biotransformation).
- Takrolimus: Ökad risk för nefrotoxicitet på grund av nedsatt prostacyklinsyntes i njuren. Njurfunktionen ska kontrolleras vid kombinationsbehandling.

Mat kan minska absorptionen med cirka 20 % och öka T_{max} .

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Lornoxikam är kontraindicerat under graviditetens tredje trimester och ska inte användas under graviditetens första och andra trimester och vid förlossning då kliniska data på exponerade graviditeter saknas.

Det finns inga adekvata data om användningen av lornoxikam hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha en negativ effekt på graviditeten och/eller embryot/fosterutvecklingen. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall och hjärtmissbildning efter användning av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Risken tros öka med dos och behandlingens varaktighet. Hos djur har administrering av en prostaglandinsynteshämmare visat sig leda till ökad pre- och postimplantationsförlust samt embryofetal dödlighet. Under graviditetens första och andra trimester ska prostaglandinsynteshämmare användas endast då det är absolut nödvändigt.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta:

Fostret för:

- Kardiopulmonell toxicitet (prematur slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertoni).
- Störd njurfunktion som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten.

Modern och fostret, i slutet av graviditeten, för:

- Ökad blödningstid.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/förlängd förlossning.

Lornoxikam är således kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Amning

Det finns inga data avseende utsöndring i bröstmjölk hos människa. Lornoxikam utsöndras i relativt höga koncentrationer i mjölk hos lakterande råttor. Lornoxikam bör därför inte användas av ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som uppvisar yrsel och/eller sömnhet vid behandling med lornoxikam bör avstå från att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste observerade biverkningarna av NSAID-preparat är av gastrointestinal natur. Peptiska sår, perforation eller GI-blödning, ibland fatala, särskilt bland äldre, kan uppstå (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkning, diarré, gasbildning, förstoppning, dyspepsi, buksmärtor, melena, hematemes, ulcerös stomatit, försämring av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter administrering av NSAID-preparat. Gastrit har observerats mindre ofta.

Cirka 20 % av patienterna som behandlas med lornoxikam kan förväntas få biverkningar. De vanligaste biverkningarna av lornoxikam inkluderar illamående, dyspepsi, matsmältningsbesvär, buksmärtor, kräkning och diarré. Dessa symtom har generellt drabbat mindre än 10% av patienterna i tillgängliga studier.

Ödem, hypertension och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke, se avsnitt 4.4).

Nedan anges biverkningar som generellt förekom hos fler än 0,05% av de 6 417 patienter som behandlats i kliniska fas II-, III- och IV-studier.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/10\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Infektioner och infestationer

Sällsynta: Faryngit.

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Anemi, trombocytopeni, leukopeni, förlängd blödningstid.

Mycket sällsynta: Ekkymos.

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighet.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Anorexi, viktförändringar.

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Sömnlöshet, depression.

Sällsynta: Förvirring, nervositet, agitation.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Lätt och övergående huvudvärk, yrsel.

Sällsynta: Somnolens, parestesi, dysgeusi, tremor, migrän.

Ögon

Mindre vanliga: Konjunktivit.

Sällsynta: Synstörningar.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Vertigo, tinnitus.

Hjärtat

Mindre vanliga: Palpitationer, takykardi, ödem, hjärtsvikt.

Blodkär

Mindre vanliga: Blodvallning, ödem.

Sällsynta: Hypertoni, värmevallning, blödning, hematom.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Rinit.

Sällsynta: Dyspné, hosta, bronkospasm.

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, buksmärta, dyspepsi, diarré, kräkning.

Mindre vanliga: Förstoppning, gasbildning, rapning, muntorrhet, gastrit, magsår, smärta i övre delen av buken, duodenalsår, sår i munnen.

Sällsynta: Melena, hematemes, stomatit, esofagit, gastroesofageal reflux, dysfagi, aftös stomatit, glossit, perforerat peptiskt sår.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Förhöjda leverfunktionstester, SGPT (ALAT) eller SGOT (ASAT).

Sällsynta: Onormal leverfunktion.

Mycket sällsynta: Hepatocellulär skada.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Utslag, pruritus, hyperhidros, erytematösa utslag, urtikaria, alopeci.

Sällsynta: Dermatit, purpura.

Mycket sällsynta: Ödem och bullösa reaktioner, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Artralgi

Sällsynta: Skelettsmärta, muskelspasmer, myalgi.

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Nokturi, miktionsstörningar, förhöjda nivåer av ureakväve i blod, förhöjda kreatininnivåer.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Diffust obehag, ansiktsödem.

Sällsynta: Asteni.

4.9 Överdoser

I nuläget finns ingen erfarenhet av överdosering för att kunna fastställa följderna av en överdos, eller för att föreslå specifika behandlingar. Efter en överdos av lornoxikam kan emellertid följande symtom förväntas uppträda: Illamående, kräkning, cerebrala symtom (yrsel, synstörningar). Allvarliga symtom är ataxi som kan förvärras till koma och kramper, lever- och njurskador och möjligen koagulationsrubbnings.

Vid faktisk eller misstänkt överdos, ska läkemedlet sättas ut. Tack vare den korta halveringstiden utsöndras lornoxikam snabbt. Lornoxikam är inte dialyserbart. I nuläget finns ingen känd antidot. Normala akutåtgärder inklusive magsköljning ska övervägas. I princip kan administrering av endast aktivt kol omedelbart efter intaget av lornoxikam leda till minskad absorption av preparatet. Gastrointestinala störningar kan exempelvis behandlas med en prostaglandinanalogue eller ranitidin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID, oxikamer
ATC-kod: M01AC05

Lornoxikam är ett icke-steroid antiinflammatoriskt läkemedel med analgetiska egenskaper som tillhör gruppen oxikamer. Lornoxikams verkningsmekanism är i huvudsak relaterad till hämning av prostaglandinsyntesen (hämning av enzymet cyklooxygenas) vilket leder till desensitisering av perifera nociceptorer och följaktligen till att inflammationen hämmas. En central effekt på nociception som tycks vara oberoende av antiinflammatoriska effekter har också föreslagits.

Lornoxikam har ingen effekt på vitala tecken (t.ex. kroppstemperatur, andningsfrekvens, hjärtfrekvens, blodtryck, EKG, spirometri).

Lornoxikams analgetiska egenskaper har med framgång visats i flera kliniska studier under utvecklingen av läkemedlet.

På grund av en lokal gastrointestinal irritation och en systemisk ulcerogen effekt relaterad till hämningen av prostaglandinsyntesen, är gastrointestinala följsjukdomar vanliga biverkningar efter behandling med lornoxikam, precis som med andra NSAID-preparat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lornoxikam absorberas snabbt och nästan fullständigt från magtarmkanalen. Maximala plasmakoncentrationer uppnås efter cirka 1–2 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för lornoxikam är 90–100 %. Ingen första passageeffekt har observerats. Elimineringshalveringstiden är 3–4 timmar.

Intag av lornoxikam vid måltider minskar $C_{\max}$ med cirka 30% och ökar $T_{\max}$ från 1,5 till 2,3 timmar. Absorptionen av lornoxikam (beräknat på AUC) kan reduceras upp till 20%.

Distribution

Lornoxikam återfinns i plasma i oförändrad form och som dess hydroxylerade metabolit. Plasmaproteinbindingen för lornoxikam är 99% och inte koncentrationsberoende.

Biotransformation

Lornoxikam metaboliseras i stor omfattning i levern, primärt till inaktivt 5-hydroxylornoxikam via hydroxylering. CYP2C9 är inblandat i biotransformationen av lornoxikam. På grund av genetisk polymorfism finns långsamma och snabba metaboliserare för detta enzym vilket kan leda till tydligt förhöjda plasmanivåer av lornoxikam hos långsamma metaboliserare. Den hydroxylerade metaboliten uppvisar ingen farmakologisk aktivitet. Lornoxikam metaboliseras fullständigt och cirka 2/3 elimineras via levern och 1/3 via njurarna som inaktiv substans.

Vid test i djurmodeller inducerade lornoxikam inte leverenzymerna. Data från kliniska studier visar inga tecken på ackumulering av lornoxikam efter upprepade administreringar av läkemedlet när det ges i rekommenderad dos. Dessa resultat stöds av läkemedelskontrolldata från ettårsstudier.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för modersubstansen är 3–4 timmar. Efter oral administrering utsöndras cirka 50% i faeces och 42% via njurarna, i huvudsak som 5-hydroxylornoxikam. Elimineringshalveringstiden för 5-hydroxylornoxikam är cirka 9 timmar efter en parenteral enkel dos eller dosering två gånger dagligen.

Clearance hos äldre patienter, över 65 år, är 30–40 % lägre. Förutom reducerad clearance finns ingen signifikant förändring av den farmakokinetiska profilen för lornoxikam hos äldre patienter.

Det är ingen signifikant förändring av den farmakokinetiska profilen för lornoxikam hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, förutom ackumulering hos patienter med kronisk leversjukdom efter 7 dagars behandling med dagliga doser på 12 och 16 mg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse prekliniska studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Lornoxikam orsakade njurtoxicitet och gastrointestinal ulceration vid enkel och upprepade dosering på flera arter.

Hos djur har administrering av prostaglandinsynteshämmare visat sig leda till ökad pre- och postimplantationsförlust och embryofetal dödlighet. Dessutom har ökad incidens av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära, rapporterats hos djur som fått prostaglandinsynteshämmare under den organogenetiska perioden.

Hos råttor ledde lornoxikam till nedsatt fertilitet (effekter på ovulation och implantation) och påverkade dräktigheten och förlossningen. Hos kanin och råttor orsakade lornoxikam prematur slutning av ductus arteriosus på grund av hämning av cyklooxygenas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Povidon K 30

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Filmdragering:
Makrogol
Titandioxid (E171)
Talk
Hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.4 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister:

Genomskinlig PVC/aluminium. Varje blisterremsa innehåller 10 filmdragerade tabletter.

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 50 och 100 filmdragerade tabletter.

Tablettburk:

Bärnstensfärgat glas, klass III (hydrolytiskt) med skruvkork av aluminium.

Förpackningsstorlekar: 250 och 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xefo Akut 8 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 8 mg lornoxikam.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit till gulaktig, rund, bikonvex, filmdragerad tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Korttidsbehandling av mild till måttlig akut smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

För samtliga patienter gäller att lämplig dosering ska baseras på individuellt behandlingssvar.

Akut smärta

8–16 mg lornoxikam i doser om 8 mg. En initial dos på 16 mg följt av 8 mg 12 timmar senare kan ges den första behandlingsdagen. Efter den första behandlingsdagen är den maximala rekommenderade dagliga dosen 16 mg.

Xefo Akut filmdragerade tabletter är avsedda för oral administrering och ska tas med tillräcklig mängd vätska.

Ytterligare information för särskilda populationer

Barn och ungdomar

Lornoxikam rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år eftersom det saknas data om säkerhet och effekt.

Äldre

Inga särskilda dosjusteringar krävs för patienter över 65 år såvida inte njur- eller leverfunktionen är nedsatt. Lornoxikam ska administreras med försiktighet eftersom gastrointestinala biverkningar tolereras mindre bra i denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Dosen Xefo Akut bör minskas till en gång dagligen hos patienter som lider av nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Dosen Xefo Akut bör minskas till en gång dagligen hos patienter som lider av nedsatt leverfunktion.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot lornoxikam eller mot något hjälpämne.

- Trombocytopeni.
- Överkänslighet (symtom såsom astma, rinit, angioödem eller urtikaria) mot andra NSAID-preparat inklusive acetylsalicylsyra.
- Svår hjärtsvikt.
- Gastrointestinal blödning, cerebrovaskulär blödning eller andra blödningsrubbningsr.
- Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation relaterad till behandling med NSAID.
- Aktivt eller anamnes på återkommande magsår eller blödning (d.v.s. två eller flera åtskilda episoder av diagnostiserad ulceration eller blödning).
- Gravidt nedsatt leverfunktion.
- Gravidt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 700 µmol/l).
- Graviditet i tredje trimestern (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid följande tillstånd bör lornoxikam administreras först efter noggrann risk/nytta-bedömning:

- Nedsatt njurfunktion: Lornoxikam ska administreras med försiktighet till patienter med lätt (serumkreatinin 150–300 µmol/l) till måttligt (serumkreatinin 300–700 µmol/l) nedsatt njurfunktion på grund av att det krävs renala prostaglandiner för att bibehålla renalt blodflöde. Behandling med lornoxikam bör sättas ut om njurfunktionen försämras under behandling.
- Njurfunktionen ska kontrolleras hos patienter som genomgår större operation, patienter med hjärtsvikt, patienter som behandlas med diuretika och patienter som får samtidig behandling med läkemedel som misstänks eller är kända för att orsaka njurskada.
- Patienter med blodkoagulationsrubbningsr: Noggrann klinisk kontroll och laboratoriebedömning rekommenderas (t.ex. APTT).
- Nedsatt leverfunktion (t.ex. levercirros): Regelbundna kliniska kontroller och laboratoriebedömningar bör övervägas hos patienter med nedsatt leverfunktion eftersom ackumulering av lornoxikam (ökning av AUC) kan förekomma efter behandling med dagliga doser på 12–16 mg. Bortsett från det tycks inte nedsatt leverfunktion påverka de farmakokinetiska parametrarna för lornoxikam jämfört med friska försökspersoner.
- Långvarig behandling (längre än 3 månader): Regelbundna laboratoriebedömningar av hematologi (hemoglobin), njurfunktion (kreatinin) och leverenzym rekommenderas.
- Äldre patienter över 65 år: Kontroll av njur- och leverfunktion rekommenderas. Försiktighet rekommenderas för äldre postoperativa patienter.

Samtidig användning av lornoxikam och andra NSAID-preparat, inklusive selektiva COX-2-hämmare ska undvikas.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och effekter på magtarmkanal och hjärta/kärl nedan).

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation: Alla NSAID-preparat har rapporter om potentiellt livshotande GI-blödning, ulceration eller perforation som har inträffat när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga GI-händelser.

Risken för GI-blödning, ulceration eller perforation är högre med ökande NSAID-doser, hos patienter med tidigare magsår, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) och hos äldre. Patienter med nämnda riskfaktorer bör inleda behandlingen med lägsta möjliga dos. Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas till de här patienterna samt till patienter som samtidigt behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.5). Regelbundna kliniska kontroller rekommenderas.

Patienter med tidigare GI-toxicitet, i synnerhet äldre personer, bör rapportera alla ovanliga buksymtom (speciellt GI-blödning), särskilt i början av behandlingen.

Försiktighet bör rekommenderas till patienter vilka samtidigt får läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning som orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva

serotinåterupptagshämmare (SSRI-preparat) eller trombocyttaggregationshämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Om patienter som behandlas med lornoxikam drabbas av GI-blödning eller ulceration ska behandlingen avbrytas.

NSAID-preparat ska ges med försiktighet till patienter med tidigare gastrointestinal sjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom deras tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Äldre personer har en ökad frekvens av biverkningar av NSAID-preparat, speciellt gastrointestinal blödning och perforation som kan vara fatala (se avsnitt 4.3).

Försiktighet krävs hos patienter med tidigare hypertoni och/eller hjärtsvikt eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertension och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Tillgängliga data är otillräckliga för att utesluta en sådan risk för lornoxikam.

Patienter med okontrollerad hypertension, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med lornoxikam efter noggrant övervägande. Liknande övervägande bör göras innan längre tids behandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertension, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) påbörjas.

Samtidig behandling med NSAID-preparat och heparin vid spinal eller epidural anestesi ökar risken för spinalt/epiduralt hematoma (se avsnitt 4.5).

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolis, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Risken att drabbas av sådana reaktioner tycks vara störst i början av behandlingen, de flesta rapporterade hudreaktionerna har inträffat under behandlingens första månad. Behandlingen med lornoxikam ska avbrytas vid första tecken på hudreaktion, slemhinneförändring eller andra tecken på överkänslighetsreaktion.

Lornoxikam minskar trombocyttaggregation och förlänger blödningstiden och följaktligen bör försiktighet iakttas vid administrering till patienter med ökad blödningstendens.

Samtidig behandling med NSAID-preparat och takrolimus kan öka risken för nefrotoxicitet på grund av nedsatt prostacyklinsyntes i njuren. Njurfunktionen måste således kontrolleras noggrant hos patienter som får kombinationsbehandling.

Precis som för de flesta NSAID-preparat har en ökning av serumtransaminasnivån, serumbilirubin eller andra leverfunktionsparametrar, ökning av serumkreatinin och ureakväve i blod, samt andra laboratorieavvikelser rapporterats. Om en sådan avvikelse skulle visa sig vara signifikant eller kvarstå ska behandlingen med lornoxikam avbrytas och lämpliga undersökningar utföras.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Användningen av lornoxikam kan, likt alla andra läkemedel vilka hämmar cyclooxygenas/prostaglandinsyntesen, minska fertiliteten och rekommenderas inte till kvinnor som

försöker bli gravida. Utsättande av lornoxikam bör tas i beaktande vid behandling av kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsutredning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av lornoxikam och

- Cimetidin: Ökade plasmakoncentrationer av lornoxikam (ingen interaktion mellan lornoxikam och ranitidin, eller lornoxikam och antacida har påvisats).
- Antikoagulantia: NSAID-preparat kan öka effekterna av antikoagulantia, såsom warfarin (se avsnitt 4.4). PK-INR måste kontrolleras noggrant.
- Fenprocoumon: Minskad effekt av fenprocoumonbehandling.
- Heparin: NSAID-preparat ökar risken för spinalt eller epiduralt hematoma när de ges samtidigt med heparin vid spinal eller epidural anestesi.
- ACE-hämmare: Den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare kan minska.
- Diuretika: Minskad diuretisk och antihypertensiv effekt av loopdiuretika och tiaziddiuretika.
- Beta-receptorblockerare: Nedsatt antihypertensiv effekt.
- Digoxin: Nedsatt njurclearance av digoxin.
- Kortikosteroider: Ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt 4.4).
- Kinolonantibiotika: Ökad risk för kramper.
- Trombocytaggregationshämmare: Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).
- Andra NSAID-preparat: Ökad risk för gastrointestinal blödning.
- Metotrexat: Ökad serumkoncentration av metotrexat. Följden kan bli ökad toxicitet. Om samtidig behandling måste ges ska patienten kontrolleras noggrant.
- Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat): Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).
- Litium: NSAID-preparat hämmar njurclearance av litium, vilket innebär att serumkoncentrationerna av litium kan överskrida toxicitetsgränser. Serumlitium måste således kontrolleras, speciellt under inledning, justering och utsättning av behandling.
- Ciklosporin: Ökad serumkoncentration av ciklosporin. Nefrotoxicitet av ciklosporin kan öka via renala prostaglandinmedierade effekter. Njurfunktionen ska kontrolleras vid kombinationsbehandling.
- Sulfonureider: Ökad risk för hypoglykemi.
- Kända inducerare och hämmare av CYP2C9 isoenzymer: Lornoxikam (liksom andra NSAID-preparat som är beroende av cytochrom P450 2C9 (CYP2C9 isoenzym)) har interaktioner med kända inducerare och hämmare av CYP2C9 isoenzymer (se avsnitt 5.2, Biotransformation).
- Takrolimus: Ökad risk för nefrotoxicitet på grund av nedsatt prostacyklinsyntes i njuren. Njurfunktionen ska kontrolleras vid kombinationsbehandling.

Mat kan minska absorptionen med cirka 20 % och öka T_{max} .

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Lornoxikam är kontraindicerat under graviditetens tredje trimester och ska inte användas under graviditetens första och andra trimester och vid förlossning då kliniska data på exponerade graviditeter saknas.

Det finns inga adekvata data om användningen av lornoxikam hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha en negativ effekt på graviditeten och/eller embryot/fosterutvecklingen. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall och hjärtmissbildning efter användning av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Risken tros öka med dos och behandlingens varaktighet. Hos djur har administrering av en prostaglandinsynteshämmare visat sig leda till ökad pre- och postimplantationsförlust samt embryofetal dödlighet. Under graviditetens första och andra trimester ska prostaglandinsynteshämmare användas endast då det är absolut nödvändigt.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta:

Fostret för:

- Kardiopulmonell toxicitet (prematur slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertoni).
- Störd njurfunktion som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten.

Modern och fostret, i slutet av graviditeten, för:

- Ökad blödningstid.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/ förlängd förlossning.

Lornoxikam är således kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Amning

Det finns inga data avseende utsöndring i bröstmjölk hos människa. Lornoxikam utsöndras i relativt höga koncentrationer i mjölk hos lakterande råttor. Lornoxikam bör därför inte användas av ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som uppvisar yrsel och/eller sömnhet vid behandling med lornoxikam bör avstå från att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste observerade biverkningarna av NSAID-preparat är av gastrointestinal natur. Peptiska sår, perforation eller GI-blödning, ibland fatala, särskilt bland äldre, kan uppstå (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkning, diarré, gasbildning, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, melena, hematemes, ulcerös stomatit, försämring av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter administrering av NSAID-preparat. Gastrit har observerats mindre ofta.

Cirka 20% av patienterna som behandlas med lornoxikam kan förväntas få biverkningar. De vanligaste biverkningarna av lornoxikam inkluderar illamående, dyspepsi, matsmältningsbesvär, buksmärta, kräkning och diarré. Dessa symtom har generellt drabbat mindre än 10% av patienterna i tillgängliga studier.

Ödem, hypertension och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke, se avsnitt 4.4).

Nedan anges biverkningar som generellt förekom hos fler än 0,05% av de 6 417 patienter som behandlats i kliniska fas II-, III- och IV-studier.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Infektioner och infestationer

Sällsynta: Faryngit.

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Anemi, trombocytopeni, leukopeni, förlängd blödningstid.

Mycket sällsynta: Ekkymos.

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighet.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Anorexi, viktförändringar.

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Sömnlöshet, depression.

Sällsynta: Förvirring, nervositet, agitation.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Lätt och övergående huvudvärk, yrsel.

Sällsynta: Somnolens, parestesi, dysgeusi, tremor, migrän.

Ögon

Mindre vanliga: Konjunktivit.

Sällsynta: Synstörningar.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Vertigo, tinnitus.

Hjärtat

Mindre vanliga: Palpitationer, takykardi, ödem, hjärtsvikt.

Blodkärler

Mindre vanliga: Blodvallning, ödem.

Sällsynta: Hypertoni, värmevallning, blödning, hematom.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Rinit.

Sällsynta: Dyspné, hosta, bronkospasm.

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, buksmärta, dyspepsi, diarré, kräkning.

Mindre vanliga: Förstoppning, gasbildning, rapning, muntorrhet, gastrit, magsår, smärta i övre delen av buken, duodenalsår, sår i munnen.

Sällsynta: Melena, hematemes, stomatit, esofagit, gastroesofageal reflux, dysfagi, aftös stomatit, glossit, perforerat peptiskt sår.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Förhöjda leverfunktionstester, SGPT (ALAT) eller SGOT (ASAT).

Sällsynta: Onormal leverfunktion.

Mycket sällsynta: Hepatocellulär skada.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Utslag, pruritus, hyperhidros, erytematösa utslag, urtikaria, alopeci.

Sällsynta: Dermatit, purpura.

Mycket sällsynta: Ödem och bullösa reaktioner, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Artralgi

Sällsynta: Skelettsmärta, muskelspasmer, myalgi.

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Nokturi, miktionsstörningar, förhöjda nivåer av ureakväve i blod, förhöjda kreatininnivåer.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Diffust obehag, ansiktsödem.

Sällsynta: Asteni.

4.9 Överdoser

I nuläget finns ingen erfarenhet av överdosering för att kunna fastställa följderna av en överdos, eller för att föreslå specifika behandlingar. Efter en överdos av lornoxikam kan emellertid följande symtom förväntas uppträda: Illamående, kräkning, cerebrala symtom (yrsel, synstörningar). Allvarliga symtom är ataxi som kan förvärras till koma och kramper, lever- och njurskador och möjligen koagulationsrubbningar.

Vid faktisk eller misstänkt överdos, ska läkemedlet sättas ut. Tack vare den korta halveringstiden utsöndras lornoxikam snabbt. Lornoxikam är inte dialyserbart. I nuläget finns ingen känd antidot. Normala akutåtgärder inklusive magsköljning ska övervägas. I princip kan administrering av endast aktivt kol omedelbart efter intaget av lornoxikam leda till minskad absorption av preparatet. Gastrointestinala störningar kan exempelvis behandlas med en prostaglandinanalogue eller ranitidin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID, oxikamer
ATC-kod: M01AC05

Lornoxikam är ett icke-steroid antiinflammatoriskt läkemedel med analgetiska egenskaper som tillhör gruppen oxikamer. Lornoxikams verkningsmekanism är i huvudsak relaterad till hämning av prostaglandinsyntesen (hämning av enzymet cyklooxygenas) vilket leder till desensitisering av perifera nociceptorer och följaktligen till att inflammationen hämmas. En central effekt på nociception som tycks vara oberoende av antiinflammatoriska effekter har också föreslagits.

Lornoxikam har ingen effekt på vitala tecken (t.ex. kroppstemperatur, andningsfrekvens, hjärtfrekvens, blodtryck, EKG, spirometri).

Lornoxikams analgetiska egenskaper har med framgång visats i flera kliniska studier under utvecklingen av läkemedlet.

På grund av en lokal gastrointestinal irritation och en systemisk ulcerogen effekt relaterad till hämningen av prostaglandinsyntesen, är gastrointestinala följsjukdomar vanliga biverkningar efter behandling med lornoxikam, precis som med andra NSAID-preparat.

I en klinisk studie hos patienter med smärta efter kirurgiskt borttagande av en retinerad tredje molar visade Xefo Akut filmdragerade tabletter snabbare anslag jämfört med Xefo filmdragerade tabletter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lornoxikam absorberas snabbt och nästan fullständigt från magtarmkanalen. Maximala plasmakoncentrationer uppnås efter cirka 30 minuter. C_{max} för Xefo Akut filmdragerade tabletter är högre än C_{max} för Xefo filmdragerade tabletter och ekvivalent med C_{max} för parenteralberedningsform av lornoxikam. Den absoluta biotillgängligheten för Xefo Akut filmdragerade tabletter är 90–100 % vilket är ekvivalent med Xefo filmdragerad tablett. Ingen första passageeffekt har observerats. Elimineringshalveringstiden är 3–4 timmar.

Det saknas data om samtidigt intag av Xefo Akut filmdragerade tabletter med måltider, men baserat på data för Xefo filmdragerade tabletter kan en minskning av C_{max} , en ökning av T_{max} , och en minskning av absorptionen (AUC) av lornoxikam förväntas.

Distribution

Lornoxikam återfinns i plasma i oförändrad form och som dess hydroxylerade metabolit. Plasmaproteinbindningen för lornoxikam är 99% och inte koncentrationsberoende.

Biotransformation

Lornoxikam metaboliseras i stor omfattning i levern, primärt till inaktivt 5-hydroxylornoxikam via hydroxylering. CYP2C9 är inblandat i biotransformationen av lornoxikam. På grund av genetisk polymorfism finns långsamma och snabba metaboliserare för detta enzym vilket kan leda till tydligt förhöjda plasmanivåer av lornoxikam hos långsamma metaboliserare. Den hydroxylerade metaboliten uppvisar ingen farmakologisk aktivitet. Lornoxikam metaboliseras fullständigt och cirka 2/3 elimineras via levern och 1/3 via njurarna som inaktiv substans.

Vid test i djurmodeller inducerade lornoxikam inte leverenzymerna. Data från kliniska studier visar inga tecken på ackumulering av lornoxikam efter upprepade administreringar av läkemedlet när det ges i rekommenderad dos. Dessa resultat stöds av läkemedelskontrolldata från ettårsstudier.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för modersubstansen är 3–4 timmar. Efter oral administrering utsöndras cirka 50% i faeces och 42% via njurarna, i huvudsak som 5-hydroxylornoxikam. Elimineringshalveringstiden för 5-hydroxylornoxikam är cirka 9 timmar efter en parenteral enkel dos eller dosering två gånger dagligen.

Clearance hos äldre patienter, över 65 år, är 30–40 % lägre. Förutom reducerad clearance finns ingen signifikant förändring av den farmakokinetiska profilen för lornoxikam hos äldre patienter.

Det är ingen signifikant förändring av den farmakokinetiska profilen för lornoxikam hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, förutom ackumulering hos patienter med kronisk leversjukdom efter 7 dagars behandling med dagliga doser på 12 och 16 mg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse prekliniska studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Lornoxikam orsakade njurtoxicitet och gastrointestinal ulceration vid enkel och upprepad dosering på flera arter.

Hos djur har administrering av prostaglandinsynteshämmare visat sig leda till ökad pre- och postimplantationsförlust och embryofetal dödlighet. Dessutom har ökad incidens av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära, rapporterats hos djur som fått prostaglandinsynteshämmare under den organogenetiska perioden.

Hos råttor ledde lornoxikam till nedsatt fertilitet (effekter på ovulation och implantation) och påverkade dräktigheten och förlossningen. Hos kanin och råttor orsakade lornoxikam prematur slutning av ductus arteriosus på grund av hämning av cyklooxygenas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Mikrokristallin cellulosa
Natriumhydrogenkarbonat
Vattenfri kalciumhydrogenfosfat
Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa
Hydroxipropylcellulosa
Kalciumstearat

Filmdragering:

Titandioxid (E171)
Talk

Propylenglykol
Hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminiumblistor.

Förpackningsstorlekar: 6, 10, 20, 30, 50, 100, 250 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xefo 8 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 8 mg lornoxikam. Ger 4 mg lornoxikam per ml vid beredning enligt rekommendation.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Pulver: Gul, fast substans

Spädningsvätska: Genomskinlig lösning.

Den spädda lösningens osmolaritet är cirka 328 mosmol/kg och pH-värdet är cirka 8,7

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Korttidsbehandling av mild till måttlig akut smärta.

4.2 Dosering och administreringsätt

För samtliga patienter gäller att lämplig dosering ska baseras på individuellt behandlingssvar.

Smärta

Rekommenderad dos: 8 mg intravenöst eller intramuskulärt. Den dagliga dosen ska inte överstiga 16 mg. Vissa patienter kan behöva ytterligare 8 mg under de första 24 timmarna.

Administreringsvägen är intravenös (i.v.) eller intramuskulär (i.m.) injektion. Vid administrering som intravenös injektion ska injektionstiden vara minst 15 sekunder, och vid intramuskulär injektion minst 5 sekunder.

Nålen ska bytas efter preparation av lösningen. En nål som är tillräckligt lång för en djup intramuskulär injektion ska användas vid i.m. injektion.

Ytterligare anvisningar om hantering av produkten före administrering, se avsnitt 6.6.

Läkemedlet är endast avsett för engångsbruk

Ytterligare information för särskilda populationer

Barn och ungdomar

Lornoxikam rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år eftersom det saknas data om säkerhet och effekt.

Äldre

Inga särskilda dosjusteringar krävs för patienter över 65 år såvida inte njur- eller leverfunktionen är nedsatt. Lornoxikam ska administreras med försiktighet eftersom gastrointestinala biverkningar tolereras mindre bra i denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion bör dosjustering övervägas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion bör dosjustering övervägas (se avsnitt 4.4).

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot lornoxikam eller mot något hjälpämne.
- Trombocytopeni.
- Överkänslighet (symtom såsom astma, rinit, angioödem eller urtikaria) mot andra NSAID-preparat inklusive acetylsalicylsyra.
- Svår hjärtsvikt.
- Gastrointestinal blödning, cerebrovaskulär blödning eller andra blödningsrubbningsrubbningar.
- Anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation relaterad till behandling med NSAID.
- Aktivt eller anamnes på återkommande magsår eller blödning (d.v.s. två eller flera åtskilda episoder av diagnostiserad ulceration eller blödning).
- Gravyt nedsatt leverfunktion.
- Gravyt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 700 µmol/l).
- Graviditet i tredje trimestern (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid följande tillstånd bör lornoxikam administreras först efter noggrann risk/nytta-bedömning:

- Nedsatt njurfunktion: Lornoxikam ska administreras med försiktighet till patienter med lätt (serumkreatinin 150–300 µmol/l) till måttligt (serumkreatinin 300–700 µmol/l) nedsatt njurfunktion på grund av att det krävs renala prostaglandiner för att bibehålla renalt blodflöde. Behandling med lornoxikam bör sättas ut om njurfunktionen försämras under behandling.
- Njurfunktionen ska kontrolleras hos patienter som genomgår större operation, patienter med hjärtsvikt, patienter som behandlas med diuretika och patienter som får samtidig behandling med läkemedel som misstänks eller är kända för att orsaka njurskada.
- Patienter med blodkoagulationsrubbningar: Noggrann klinisk kontroll och laboratoriebedömning rekommenderas (t.ex. APTT).
- Nedsatt leverfunktion (t.ex. levercirros): Regelbundna kliniska kontroller och laboratoriebedömningar bör övervägas hos patienter med nedsatt leverfunktion eftersom ackumulering av lornoxikam (ökning av AUC) kan förekomma efter behandling med dagliga doser på 12–16 mg. Bortsett från det tycks inte nedsatt leverfunktion påverka de farmakokinetiska parametrarna för lornoxikam jämfört med friska försökspersoner.
- Långvarig behandling (längre än 3 månader): Regelbundna laboratoriebedömningar av hematologi (hemoglobin), njurfunktion (kreatinin) och leverenzym rekommenderas.
- Äldre patienter över 65 år: Kontroll av njur- och leverfunktion rekommenderas. Försiktighet rekommenderas för äldre postoperativa patienter.

Samtidig användning av lornoxikam och andra NSAID-preparat, inklusive selektiva COX-2-hämmare ska undvikas.

Risken för biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga behandlingstid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och effekter på magtarmkanal och hjärta/kärl nedan).

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation: Alla NSAID-preparat har rapporter om potentiellt livshotande GI-blödning, ulceration eller perforation som har inträffat när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga GI-händelser.

Risken för GI-blödning, ulceration eller perforation är högre med ökande NSAID-doser, hos patienter med tidigare magsår, särskilt om det komplicerats med blödning eller perforation, (se avsnitt 4.3), och hos äldre. Patienter med nämnda riskfaktorer bör inleda behandlingen med lägsta möjliga dos. Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas till de här patienterna samt till patienter som samtidigt

behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.5). Regelbundna kliniska kontroller rekommenderas.

Patienter med tidigare GI-toxicitet, i synnerhet äldre personer, bör rapportera alla ovanliga buksymtom (speciellt GI-blödning), särskilt i början av behandlingen.

Försiktighet bör rekommenderas till patienter vilka samtidigt får läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning som orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat) eller trombocytaggregationshämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Om patienter som behandlas med lornoxikam drabbas av GI-blödning eller ulceration ska behandlingen avbrytas.

NSAID-preparat ska ges med försiktighet till patienter med tidigare gastrointestinal sjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) eftersom deras tillstånd kan förvärras (se avsnitt 4.8).

Äldre personer har en ökad frekvens av biverkningar av NSAID-preparat, speciellt gastrointestinal blödning och perforation som kan vara fatala (se avsnitt 4.3).

Försiktighet krävs hos patienter med tidigare hypertoni och/eller hjärtsvikt eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Adekvat monitorering och rådgivning krävs för patienter med hypertension och/eller mild till måttlig hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Tillgängliga data är otillräckliga för att utesluta en sådan risk för lornoxikam.

Patienter med okontrollerad hypertension, hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med lornoxikam efter noggrant övervägande. Liknande övervägande bör göras innan längre tids behandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertension, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) påbörjas.

Samtidig behandling med NSAID-preparat och heparin vid spinal eller epidural anestesi ökar risken för spinalt/epiduralt hematoma (se avsnitt 4.5).

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, såsom exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolis, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Risken att drabbas av sådana reaktioner tycks vara störst i början av behandlingen, de flesta rapporterade hudreaktionerna har inträffat under behandlingens första månad. Behandlingen med lornoxikam ska avbrytas vid första tecken på hudreaktion, slemhinneförändring eller andra tecken på överkänslighetsreaktion.

Lornoxikam minskar trombocytaggregation och förlänger blödningstiden och följaktligen bör försiktighet iaktas vid administrering till patienter med ökad blödningstendens.

Samtidig behandling med NSAID-preparat och takrolimus kan öka risken för nefrotoxicitet på grund av nedsatt prostacyklinsyntes i njuren. Njurfunktionen måste således kontrolleras noggrant hos patienter som får kombinationsbehandling.

Precis som för de flesta NSAID-preparat har en ökning av serumtransaminasnivån, serumbilirubin eller andra leverfunktionsparametrar, ökning av serumkreatinin och ureakväve i blod, samt andra

laboratorieavvikelser rapporterats. Om en sådan avvikelse skulle visa sig vara signifikant eller kvarstående behandlingen med lornoxikam avbrytas och lämpliga undersökningar utförs.

Användningen av lornoxikam kan, liksom alla andra läkemedel vilka hämmar cyclooxygenas/prostaglandinsyntesen, minska fertiliteten och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Utsättning av lornoxikam bör tas i beaktande vid behandling av kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsutredning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av lornoxikam och

- Cimetidin: Ökade plasmakoncentrationer av lornoxikam (ingen interaktion mellan lornoxikam och ranitidin, eller lornoxikam och antacida har påvisats).
- Antikoagulantia: NSAID-preparat kan öka effekterna av antikoagulantia, såsom warfarin (se avsnitt 4.4). PK-INR måste kontrolleras noggrant.
- Fenprocoumon: Minskad effekt av fenprocoumonbehandling.
- Heparin: NSAID-preparat ökar risken för spinalt eller epiduralt hematoma när de ges samtidigt med heparin vid spinal eller epidural anestesi.
- ACE-hämmare: Den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare kan minska.
- Diuretika: Minskad diuretisk och antihypertensiv effekt av loopdiuretika och tiaziddiuretika.
- Beta-receptorblockerare: Nedsatt antihypertensiv effekt.
- Digoxin: Nedsatt njurclearance av digoxin.
- Kortikosteroider: Ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning (se avsnitt 4.4).
- Kinolonantibiotika: Ökad risk för kramper.
- Trombocytaggregationshämmare: Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).
- Andra NSAID-preparat: Ökad risk för gastrointestinal blödning.
- Metotrexat: Ökad serumkoncentration av metotrexat. Följden kan bli ökad toxicitet. Om samtidig behandling måste ges ska patienten kontrolleras noggrant.
- Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat): Ökad risk för gastrointestinal blödning (se avsnitt 4.4).
- Litium: NSAID-preparat hämmar njurclearance av litium, vilket innebär att serumkoncentrationerna av litium kan överskrida toxicitetsgränser. Serumlitium måste således kontrolleras, speciellt under inledning, justering och utsättning av behandling.
- Ciklosporin: Ökad serumkoncentration av ciklosporin. Nefrotoxicitet av ciklosporin kan öka via renala prostaglandinmedierade effekter. Njurfunktionen ska kontrolleras vid kombinationsbehandling.
- Sulfonureider: Ökad risk för hypoglykemi.
- Kända inducerare och hämmare av CYP2C9 isoenzymer: Lornoxikam (liksom andra NSAID-preparat som är beroende av cytochrom P450 2C9 (CYP2C9 isoenzym)) har interaktioner med kända inducerare och hämmare av CYP2C9 isoenzymer (se avsnitt 5.2, Biotransformation).
- Takrolimus: Ökad risk för nefrotoxicitet på grund av nedsatt prostacyklinsyntes i njuren. Njurfunktionen ska kontrolleras vid kombinationsbehandling.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Lornoxikam är kontraindicerat under graviditetens tredje trimester och ska inte användas under graviditetens första och andra trimester och vid förlossning då kliniska data på exponerade graviditeter saknas.

Det finns inga adekvata data om användningen av lornoxikam hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha en negativ effekt på graviditeten och/eller embryot/fosterutvecklingen. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall och hjärtnisbildning efter användning av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Risken tros öka med dos och behandlingens varaktighet. Hos djur har administrering av en

prostaglandinsynteshämmare visat sig leda till ökad pre- och postimplantationsförlust samt embryofetal dödlighet. Under graviditetens första och andra trimester ska prostaglandinsynteshämmare användas endast då det är absolut nödvändigt.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta:

Fostret för:

- Kardiopulmonell toxicitet (prematur slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertoni).
- Störd njurfunktion som kan leda till njursvikt och därmed minskad mängd fostervatten.

Modern och fostret, i slutet av graviditeten, för:

- Ökad blödningsstid.
- Hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad/ förlängd förlossning.

Lornoxikam är således kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Amning

Det finns inga data avseende utsöndring i bröstmjolk hos människa. Lornoxikam utsöndras i relativt höga koncentrationer i mjölk hos lakterande råttor. Lornoxikam bör därför inte användas av ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som uppvisar yrsel och/eller sömnhet vid behandling med lornoxikam bör avstå från att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste observerade biverkningarna av NSAID-preparat är av gastrointestinal natur. Peptiska sår, perforation eller GI-blödning, ibland fatala, särskilt bland äldre, kan uppstå (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkning, diarré, gasbildning, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, melena, hematemes, ulcerös stomatit, försämring av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4) har rapporterats efter administrering av NSAID-preparat. Gastrit har observerats mindre ofta.

Cirka 20% av patienterna som behandlas med lornoxikam kan förväntas få biverkningar. De vanligaste biverkningarna av lornoxikam inkluderar illamående, dyspepsi, matsmältningsbesvär, buksmärta, kräkning och diarré. Dessa symtom har generellt drabbat mindre än 10% av patienterna i tillgängliga studier.

Ödem, hypertension och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Kliniska prövningar och epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt i höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke, se avsnitt 4.4).

Nedan anges biverkningar som generellt förekom hos fler än 0,05% av de 6 417 patienter som behandlats i kliniska fas II-, III- och IV-studier.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Infektioner och infestationer

Sällsynta: Faryngit.

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Anemi, trombocytopeni, leukopeni, förlängd blödningsstid.

Mycket sällsynta: Ekkymos.

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighet.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Anorexi, viktförändringar.

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Sömnlöshet, depression.

Sällsynta: Förvirring, nervositet, agitation.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Lätt och övergående huvudvärk, yrsel.

Sällsynta: Somnolens, parestesi, dysgeusi, tremor, migrän.

Ögon

Mindre vanliga: Konjunktivit.

Sällsynta: Synstörningar.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Vertigo, tinnitus.

Hjärtat

Mindre vanliga: Palpitationer, takykardi, ödem, hjärtsvikt.

Blodkärl

Mindre vanliga: Blodvallning, ödem.

Sällsynta: Hypertoni, värmevallning, blödning, hematom.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Rinit.

Sällsynta: Dyspné, hosta, bronkospasm.

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, buksmärta, dyspepsi, diarré, kräkning.

Mindre vanliga: Förstoppning, gasbildning, rapning, muntorrhet, gastrit, magsår, smärta i övre delen av buken, duodenalsår, sår i munnen.

Sällsynta: Melena, hematemes, stomatit, esofagit, gastroesofageal reflux, dysfagi, aftös stomatit, glossit, perforerat peptiskt sår.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Förhöjda leverfunktionstester, SGPT (ALAT) eller SGOT (ASAT).

Sällsynta: Onormal leverfunktion.

Mycket sällsynta: Hepatocellulär skada.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Utslag, pruritus, hyperhidros, erytematösa utslag, urtikaria, alopeci.

Sällsynta: Dermatit, purpura.

Mycket sällsynta: Ödem och bullösa reaktioner, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Artralgi

Sällsynta: Skelettsmärta, muskelspasmer, myalgi.

Njurar och urinvägar

Sällsynta: Nokturi, miktionsstörningar, förhöjda nivåer av ureakväve i blod, förhöjda kreatininnivåer.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Diffust obehag, ansiktsödem.

Sällsynta: Asteni.

4.9 Överdoser

I nuläget finns ingen erfarenhet av överdosering för att kunna fastställa följderna av en överdos, eller för att föreslå specifika behandlingar. Efter en överdos av lornoxikam kan emellertid följande symtom förväntas uppträda: Illamående, kräkning, cerebrala symtom (yrsel, synstörningar). Allvarliga symtom är ataxi som kan förvärras till koma och kramper, lever- och njurskador och möjligen koagulationsrubbningar.

Vid faktisk eller misstänkt överdos, ska läkemedlet sättas ut. Tack vare den korta halveringstiden utsöndras lornoxikam snabbt. Lornoxikam är inte dialyserbart. I nuläget finns ingen känd antidot. Gastrointestinala störningar kan exempelvis behandlas med en prostaglandinanalogue eller ranitidin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Icke-steroida antiinflammatoriska/antireumatiska medel, NSAID, oxikamer
ATC-kod: M01AC05

Lornoxikam är ett icke-steroid antiinflammatoriskt läkemedel med analgetiska egenskaper som tillhör gruppen oxikamer. Lornoxikams verkningsmekanism är i huvudsak relaterad till hämning av prostaglandinsyntesen (hämning av enzymet cyklooxygenas) vilket leder till desensitisering av perifera nociceptorer och följaktligen till att inflammationen hämmas. En central effekt på nociception som tycks vara oberoende av antiinflammatoriska effekter har också föreslagits.

Lornoxikam har ingen effekt på vitala tecken (t.ex. kroppstemperatur, andningsfrekvens, hjärtfrekvens, blodtryck, EKG, spirometri).

Lornoxikams analgetiska egenskaper har med framgång visats i flera kliniska studier under utvecklingen av läkemedlet.

På grund av en lokal gastrointestinal irritation och en systemisk ulcerogen effekt relaterad till hämningen av prostaglandinsyntesen, är gastrointestinala följdsjukdomar vanliga biverkningar efter behandling med lornoxikam, precis som med andra NSAID-preparat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lornoxikam 8 mg pulver till injektionsvätska är avsett för intravenös (i.v.) eller intramuskulär (i.m.) administrering. Efter i.m. injektion uppnås den maximala plasmakoncentrationen efter cirka 0,4 timmar. Den absoluta biotillgängligheten (beräknad på AUC) efter i.m. administrering är 97 %.

Distribution

Lornoxikam återfinns i plasma i oförändrad form och som dess hydroxylerade metabolit. Plasmaproteinbindningen för lornoxikam är 99% och inte koncentrationsberoende.

Biotransformation

Lornoxikam metaboliseras i stor omfattning i levern, primärt till inaktivt 5-hydroxylornoxikam via hydroxylering. CYP2C9 är inblandat i biotransformationen av lornoxikam. På grund av genetisk polymorfism finns långsamma och snabba metaboliserare för detta enzym vilket kan leda till tydligt

förhöjda plasmanivåer av lornoxikam hos långsamma metaboliserare. Den hydroxylerade metaboliten uppvisar ingen farmakologisk aktivitet. Lornoxikam metaboliseras fullständigt och cirka 2/3 elimineras via levern och 1/3 via njurarna som inaktiv substans.

Vid test i djurmodeller inducerade lornoxikam inte leverenzymmer. Data från kliniska studier visar inga tecken på ackumulering av lornoxikam efter upprepade administreringar av läkemedlet när det ges i rekommenderad dos. Dessa resultat stöds av läkemedelskontrolldata från ettårsstudier.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för modersubstansen är 3–4 timmar. Efter oral administrering utsöndras cirka 50% i faeces och 42% via njurarna, i huvudsak som 5-hydroxylornoxikam.

Elimineringshalveringstiden för 5-hydroxylornoxikam är cirka 9 timmar efter en parenteral enkel dos eller dosering två gånger dagligen.

Clearance hos äldre patienter, över 65 år, är 30–40 % lägre. Förutom reducerad clearance finns ingen signifikant förändring av den farmakokinetiska profilen för lornoxikam hos äldre patienter.

Det är ingen signifikant förändring av den farmakokinetiska profilen för lornoxikam hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion, förutom ackumulering hos patienter med kronisk leversjukdom efter 7 dagars behandling med dagliga doser på 12 och 16 mg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse prekliniska studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Lornoxikam orsakade njurtoxicitet och gastrointestinal ulceration vid enkel och upprepad dosering på flera arter.

Hos djur har administrering av prostaglandinsynteshämmare visat sig leda till ökad pre- och postimplantationsförlust och embryofetal dödlighet. Dessutom har ökad incidens av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära, rapporterats hos djur som fått prostaglandinsynteshämmare under den organogenetiska perioden.

Hos råttor ledde lornoxikam till nedsatt fertilitet (effekter på ovulation och implantation) och påverkade dräktigheten och förlossningen. Hos kanin och råttor orsakade lornoxikam prematur slutning av ductus arteriosus på grund av hämning av cyklooxygenas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Mannitol

Trometamol

Dinatriumedetat

Spädningsvätska:

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Beredd lösning: Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats under 24 timmar vid 21°C (±2 °C).

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8°C, om inte beredning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i ytterkartongen.

För förvaring efter beredning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 set innehåller:

Pulver till injektionsvätska, 8 mg: bärnstensfärgad injektionsflaska (klass I) (4R/8R) med gummipropp, försluten med knäpplock av aluminium.

Vatten för injektionsvätska, 2 ml: genomskinlig glasampull

Förpackningsstorlekar: 1, 5, 6 och 10 set.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen till injektionsvätskan bereds genom att innehållet i injektionsflaskan löses upp i den medföljande ampullen, omedelbart före användning. Efter beredning är produkten en gul, genomskinlig vätska.

Vid synliga tecken på försämring av läkemedlet, ska produkten kasseras enligt gällande anvisningar.

Lornoxikam har visat kompatibilitet med 0,9 % NaCl, 5 % dextros (glukos) och Ringers lösning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL BLISTER****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Xefo 4 mg filmdragerade tabletter

Lornoxikam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 4 mg lornoxikam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat

Se bipacksedeln för övriga hjälpämnen.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 filmdragerade tabletter

20 filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

50 filmdragerade tabletter

100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

-

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

-

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS
--

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

-

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG TILL TABLETTBURK OCH MÄRKNING PÅ TABLETTBURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xefo 4 mg filmdragerade tabletter

Lornoxikam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 4 mg lornoxikam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat

Se bipacksedeln för övriga hjälpämnen.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

250 filmdragerade tabletter

500 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

-

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

-

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

-

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS
--

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

-

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xefo 4 mg filmdragerade tabletter

Lornoxikam

2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Batch

5. ÖVRIGT

-

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL BLISTER****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Xefo 8 mg filmdragerade tabletter

Lornoxikam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 8 mg lornoxikam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat

Se bipacksedeln för övriga hjälpämnen.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 filmdragerade tabletter

20 filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

50 filmdragerade tabletter

100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

-

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

-

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

-

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS
--

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

-

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG TILL TABLETTBURK OCH MÄRKNING PÅ TABLETTBURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xefo 8 mg filmdragerade tabletter

Lornoxikam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 8 mg lornoxikam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Laktosmonohydrat

Se bipacksedeln för övriga hjälpämnen.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

250 filmdragerade tabletter

500 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS
ÖÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

-

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

-

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

-

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS
--

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

-

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xefo 8 mg filmdragerade tabletter

Lornoxikam

2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Batch

5. ÖVRIGT

-

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Xefo Akut 8 mg filmdragerade tabletter

Lornoxikam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 8 mg lornoxikam.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Se bipacksedeln för hjälpämnen

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

-

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

-

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS
--

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

-

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xefo Akut 8 mg filmdragerade tabletter

Lornoxikam

2. INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Batch

5. ÖVRIGT

-

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xefo 8 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Lornoxikam

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 8 mg lornoxikam.

Beredd lösning: En ml innehåller 4 mg lornoxikam

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Pulver:

Mannitol, trometamol, dinatriumedetat.

Spädningsvätska:

Vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 set innehåller:

En injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning.

En ampull med spädningsvätska till injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar: 1, 5, 6, och 10 set.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Intramuskulär eller intravenös användning

Lös upp Xefo 8 mg pulver till injektionsvätska i medföljande 2 ml spädningsvätska före i.v. eller i.m. injektion. Den beredda produkten är en gul, genomskinlig vätska.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS OÅTKOMLIGT FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR NÖDVÄNDIGT

-

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR
--

Förvaras vid högst 25°C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

-

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS
--

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

-

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT
--

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKA FINNS PÅ MINDRE INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA AV GLAS FÖR LORNOXIKAM PULVER
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Xefo 8 mg pulver till injektionsvätska, lösning

Lornoxikam

i.v.

i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Pulvret måste lösas upp i den medföljande spädningsvätskan före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Batch

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCK I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

8 mg

6. ÖVRIGT

-

UPPGIFTER SOM SKA FINNS PÅ MINDRE INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**AMPULL MED SPÄDNINGSVÄTSKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Vätska till injektionsvätska, lösning
Vatten för injektionsvätskor

i.v.
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

-

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. NUMMER PÅ TILLVERKNINGSSATS

Batch

5. MÄNGDANGIVELSE UTTRYCK I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2 ml

6. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Xefo 4 mg filmdragerade tabletter

Lornoxikam

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Xefo är och vad det används för
2. Innan du tar Xefo
3. Hur du tar Xefo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xefo ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD XEFO ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Xefo är ett icke-steroid antiinflammatoriskt och antireumatiskt läkemedel (NSAID) som tillhör gruppen oxikamer. Det är avsett för korttidsbehandling av mild till måttlig akut smärta samt behandling av smärta och inflammation vid ledgångsreumatism (reumatoid artrit) och ledförändring (artros).

2. INNAN DU TAR XEFO

Ta inte Xefo

- om du är allergisk (överkänslig) mot lornoxikam eller något av övriga innehållsämnesämnen i Xefo 4 mg filmdragerade tabletter
- om du lider av minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- om du är överkänslig mot andra NSAID-preparat inklusive acetylsalicylsyra
- om du har svår hjärtsvikt
- om du lider av blödning i mag-tarmkanalen, blödning i hjärnans blodkärl (cerebrovaskulär blödning) eller andra blödningsrubbningsr
- om du har fått magsår eller tolvfingertarmsår vid behandling med lornoxikam eller liknande preparat (NSAID)
- om du har magsår eller tidigare har haft återkommande magsår
- om du har allvarligt nedsatt leverfunktion
- om du har allvarligt nedsatt njurfunktion
- under graviditetens sista 3 månader.

Var särskilt försiktig med Xefo

- om du har nedsatt njurfunktion
- om du tidigare har haft högt blodtryck och/eller hjärtsvikt med vätskeansamling i kroppen med bland annat svullnad (ödem) som följd
- om du lider av ulcerös kolit eller Crohns sjukdom
- om du tidigare har haft ökad blödningstendens.

Om du har sjukdomar som påverkar koagulationen (levringen) av blodet, nedsatt leverfunktion, är äldre eller kommer att behandlas med Xefo i mer än 3 månader, kan din läkare regelbundet kontrollera dina laboratorieprover.

Om du kommer att behandlas med heparin eller takrolimus samtidigt med Xefo, tala om för din läkare vilka läkemedel du tar samtidigt.

Använd aldrig Xefo samtidigt med andra NSAID-preparat såsom acetylsalicylsyra, ibuprofen och COX-2-hämmare utan att rådfråga läkare eller apotekspersonal.

Sluta ta Xefo och kontakta läkare omedelbart om du drabbas av ovanliga magsymtom såsom blödning i magen, hudreaktioner såsom hudutslag, slemhinneskador eller andra tecken på överkänslighet.

Läkemedel som Xefo kan medföra en liten ökad risk för hjärtinfarkt eller stroke. En sådan riskökning är mer sannolik vid användning av höga doser och vid långtidsbehandling. Överskrid ej rekommenderad dos eller behandlingstid.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om din behandling om du har hjärtproblem, om du tidigare har haft stroke eller om du tror att du har ökad risk för dessa tillstånd (till exempel om du har högt blodtryck, diabetes, högt kolesterolvärde eller om du röker).

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Xefo kan påverka andra läkemedel.

Var särskilt försiktig om du tar någon av följande substanser:

- cimetidin
- antikoagulantia såsom heparin och fenprocoumon
- kortikosteroider
- metotrexat
- litium
- immunsuppressiva medel som ciklosporin och takrolimus
- hjärtläkemedel som digoxin, ACE-hämmare och beta-receptorblockerande medel
- diuretika
- kinolonantibiotika
- trombocytaggregationshämmande medel
- NSAID-preparat såsom ibuprofen och acetylsalicylsyra
- SSRI-preparat
- sulfonureider
- inducerare och hämmare av CYP2C9 isoenzymer.

Intag av Xefo med mat och dryck

Xefo filmdragerade tabletter är avsedda för oral administrering och bör tas före måltid med tillräcklig mängd vätska.

Samtidigt intag av mat kan minska upptaget av läkemedlet.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Xefo ska inte tas under de första 6 månaderna av graviditeten eller av ammande kvinnor. Xefo får inte tas under de tre sista månaderna av graviditeten.

Användning av Xefo kan minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. Utsättning av Xefo bör övervägas för kvinnor som har svårt att bli gravida eller genomgår fertilitetsutredning.

Körförmåga och användning av maskiner

Xefo har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Viktig information om några av hjälpämnen i Xefo

Xefo 4 mg tabletter, innehåller laktosmonohydrat.

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. HUR DU TAR XEFO

Ta alltid Xefo enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vuxna: Vanlig dos är 8–16 mg uppdelat på 2 eller 3 doser. Maximal rekommenderad dos är 16 mg dagligen.

Xefo tabletter måste sväljas med tillräcklig mängd vätska. Tabletterna bör tas före måltid.

Xefo rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år på grund av avsaknad av data.

Om du har tagit för stor mängd Xefo

Kontakta din läkare eller apotekspersonal om du har tagit mer Xefo än vad som ordinerats.

Följande symtom kan förväntas vid en överdos: Illamående, kräkning, yrsel, synstörningar.

Om du har glömt att ta Xefo

Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd tablett.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Xefo orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Läkemedel som Xefo kan medföra en liten ökad risk för hjärtinfarkt eller stroke.

De vanligaste biverkningarna av Xefo inkluderar illamående, matsmältningsbesvär, magsmärta, kräkning och diarré.

Vanliga (mindre än 1 av 10, men fler än 1 av 100 behandlade patienter)

Lätt och övergående huvudvärk, yrsel, illamående, buksmärta, matsmältningsbesvär, diarré, kräkning.

Mindre vanliga (mindre än 1 av 100, men fler än 1 av 1000 behandlade patienter)

Aptitlöshet, sömnlöshet, depression, ögoninflammation, yrsel, tinnitus, hjärklappning, snabb hjärtrytm, blodvallning, förstoppning, gasbildning, rapning, muntorrhet, inflammation i magsäckens slemhinna, magsår, smärta i övre delen av buken, sår i tolvfingertarmen, sår i munnen, förhöjda värden i leverfunktionstester, hudutslag, klåda, ökad svettning, utslag i form av hudrodnad, nässelfeber, håravfall, ledvärk, ledgångsreumatism, ledförändring (artros), diffust obehag, viktförändringar, svullnad (ödem) till exempel i ansiktet, rinit.

Sällsynta (mindre än 1 av 1000, men fler än 1 av 10 000 behandlade patienter)

Inflammation i svalget, blodbrist, minskat antal blodplättar, minskat antal vita blodkroppar, överkänslighet, förvirring, nervositet, oro, dåsighet, onormala känsselförnimmelser, smakrubbning, skakningar, migrän, synstörningar, högt blodtryck, värmevallning, blödning, blåmärke, andnöd, hosta, mörkfärgad avföring på grund av blödning i mag- tarmkanalen, blodkräkning, inflammation i munslemhinnan ibland med sår, inflammation i matstrupen, sura uppstötningar, sväljningssvårigheter,

inflammation i tungan, onormal leverfunktion, hudinflammation, skelettsmärta, muskelkramper, muskelsmärta, nattlig urinträngning, störningar av urinavgång, kraftlöshet, förlängd blödningsstid, hudblödningar, kramp i luftvägarna, förhöjda nivåer av ureakväve i blod, förhöjda kreatininnivåer, perforerat magsår.

Mycket sällsynta (mindre än 1 av 10 000 behandlade patienter)

Levercellskada, blodutgjutning, ödem (svullnad), hud och slemhinnepåverkan, ibland allvarliga, såsom blåsor i huden, inflammation i hud och slemhinnor (Stevens-Johnsons syndrom) och hudavlossning (toxisk epidermal nekrolys).

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR DU FÖRVARAR XEFO

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Blister: Förvaras vid högst 30 °C.

Tablettburk: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte Xefo efter utgångsdatumet på förpackningen.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lornoxikam. En filmdragerad tablett innehåller 4 mg lornoxikam.
- Övriga innehållsämnen är:
Kärna: Laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, povidon, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat
Filmdragering: Makrogol, titandioxid (E171), talk, hypromellos

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xefo 4 mg filmdragerad tablett är en vit till gulaktig, avlång och filmdragerad tablett, präglad med "L04".

Xefo finns i förpackningsstorlekar om 10, 20, 30, 50, 100, 250 och 500 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Xefo 8 mg filmdragerade tabletter

Lornoxikam

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Xefo är och vad det används för
2. Innan du tar Xefo
3. Hur du tar Xefo
4. Eventuella biverkningar
7. Hur Xefo ska förvaras
8. Övriga upplysningar

2. VAD XEFO ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Xefo är ett icke-steroid antiinflammatoriskt och antireumatiskt läkemedel (NSAID) som tillhör gruppen oxikamer. Det är avsett för korttidsbehandling av mild till måttlig akut smärta samt behandling av smärta och inflammation vid ledgångsreumatism (reumatoid artrit) och ledförändring (artros).

4. INNAN DU TAR XEFO

Ta inte Xefo

- om du är allergisk (överkänslig) mot lornoxikam eller något av övriga innehållsämnesämnen i Xefo 8 mg filmdragerade tabletter
- om du lider av minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- om du är överkänslig mot andra NSAID-preparat inklusive acetylsalicylsyra
- om du har svår hjärtsvikt
- om du lider av blödning i mag-tarmkanalen, blödning i hjärnans blodkärl (cerebrovaskulär blödning) eller andra blödningsrubbningsr
- om du har fått magsår eller tolvfingertarmsår vid behandling med lornoxikam eller liknande preparat (NSAID)
- om du har magsår eller tidigare har haft återkommande magsår
- om du har allvarligt nedsatt leverfunktion
- om du har allvarligt nedsatt njurfunktion
- under graviditetens sista 3 månader.

Var särskilt försiktig med Xefo

- om du har nedsatt njurfunktion
- om du tidigare har haft högt blodtryck och/eller hjärtsvikt med vätskeansamling i kroppen med bland annat svullnad (ödem) som följd
- om du lider av ulcerös kolit eller Crohns sjukdom
- om du tidigare har haft ökad blödningstendens.

Om du har sjukdomar som påverkar koagulationen (levringen) av blodet, nedsatt leverfunktion, är äldre eller kommer att behandlas med Xefo i mer än 3 månader, kan din läkare regelbundet kontrollera dina laboratorieprover.

Om du kommer att behandlas med heparin eller takrolimus samtidigt med Xefo, tala om för din läkare vilka läkemedel du tar samtidigt.

Använd aldrig Xefo samtidigt med andra NSAID-preparat såsom acetylsalicylsyra, ibuprofen och COX-2-hämmare utan att rådfråga läkare eller apotekspersonal.

Sluta ta Xefo och kontakta läkare omedelbart om du drabbas av ovanliga magsymtom såsom blödning i magen, hudreaktioner såsom hudutslag, slemhinneskador eller andra tecken på överkänslighet.

Läkemedel som Xefo kan medföra en liten ökad risk för hjärtinfarkt eller stroke. En sådan riskökning är mer sannolik vid användning av höga doser och vid långtidsbehandling. Överskrid ej rekommenderad dos eller behandlingstid.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om din behandling om du har hjärtproblem, om du tidigare har haft stroke eller om du tror att du har ökad risk för dessa tillstånd (till exempel om du har högt blodtryck, diabetes, högt kolesterolvärde eller om du röker).

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Xefo kan påverka andra läkemedel.

Var särskilt försiktig om du tar någon av följande substanser:

- cimetidin
- antikoagulantia såsom heparin och fenprocoumon
- kortikosteroider
- metotrexat
- litium
- immunsuppressiva medel som ciklosporin och takrolimus
- hjärtläkemedel som digoxin, ACE-hämmare och beta-receptorblockerande medel
- diuretika
- kinolonantibiotika
- trombocytaggregationshämmande medel
- NSAID-preparat såsom ibuprofen och acetylsalicylsyra
- SSRI-preparat
- sulfonureider
- inducerare och hämmare av CYP2C9 isoenzymer.

Intag av Xefo med mat och dryck

Xefo filmdragerade tabletter är avsedda för oral administrering och bör tas före måltid med tillräcklig mängd vätska.

Samtidigt intag av mat kan minska upptaget av läkemedlet.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Xefo ska inte tas under de första 6 månaderna av graviditeten eller av ammande kvinnor. Xefo får inte tas under de tre sista månaderna av graviditeten.

Användning av Xefo kan minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. Utsättning av Xefo bör övervägas för kvinnor som har svårt att bli gravida eller genomgår fertilitetsutredning.

Körförmåga och användning av maskiner

Xefo har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Viktig information om några av hjälpämnen i Xefo

Xefo 8 mg tabletter innehåller laktosmonohydrat.

Om du vet att du är överkänslig mot vissa sockerarter ska du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

5. HUR DU TAR XEFO

Ta alltid Xefo enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vuxna: Vanlig dos är 8–16 mg uppdelat på 2 eller 3 doser. Maximal rekommenderad dos är 16 mg dagligen.

Xefo tabletter måste sväljas med tillräcklig mängd vätska. Tabletterna bör tas före måltid.

Xefo rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år på grund av avsaknad av data.

Om du har tagit för stor mängd Xefo

Kontakta läkare eller apotekspersonal om du har tagit mer Xefo än vad som ordinerats.

Följande symtom kan förväntas vid en överdos: Illamående, kräkning, yrsel, synstörningar.

Om du har glömt att ta Xefo

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Xefo orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Läkemedel som Xefo kan medföra en liten ökad risk för hjärtinfarkt eller stroke.

De vanligaste biverkningarna av Xefo inkluderar illamående, matsmältningsbesvär, magsmärta, kräkning och diarré.

Vanliga (mindre än 1 av 10, men fler än 1 av 100 behandlade patienter)

Lätt och övergående huvudvärk, yrsel, illamående, buksmärta, matsmältningsbesvär, diarré, kräkning.

Mindre vanliga (mindre än 1 av 100, men fler än 1 av 1000 behandlade patienter)

Aptitlöshet, sömnlöshet, depression, ögoninflammation, yrsel, tinnitus, hjärtklappning, snabb hjärtrytm, blodvallning, förstoppning, gasbildning, rapning, muntorrhet, inflammation i magsäckens slemhinna, magsår, smärta i övre delen av buken, sår i tolvfingertarmen, sår i munnen, förhöjda värden i leverfunktionstester, hudutslag, klåda, ökad svettning, utslag i form av hudrodnad, nässelfeber, håravfall, ledvärk, ledgångsreumatism, ledförändring (artros), diffust obehag, viktförändringar, svullnad (ödem) till exempel i ansiktet, rinit.

Sällsynta (mindre än 1 av 1000, men fler än 1 av 10 000 behandlade patienter)

Inflammation i svalget, blodbrist, minskat antal blodplättar, minskat antal vita blodkroppar, överkänslighet, förvirring, nervositet, oro, dåsigheit, onormala känsselförnimmelser, smakrubbning, skakningar, migrän, synstörningar, högt blodtryck, värmevallning, blödning, blåmärke, andnöd, hosta,

mörkfärgad avföring på grund av blödning i mag- tarmkanalen, blodkräkning, inflammation i munslemhinnan ibland med sår, inflammation i matstrupen, sura uppstötningar, sväljningssvårigheter,, inflammation i tungan, onormal leverfunktion, hudinflammation, skelettsmärta, muskelkramper, muskelsmärta, nattlig urinträngning, störningar av urinavgång, kraftlöshet, förlängd blödningstid, hudblödningar, kramp i luftrören, förhöjda nivåer av ureakväve i blod, förhöjda kreatininnivåer, perforerat magsår.

Mycket sällsynta (mindre än 1 av 10 000 behandlade patienter)

Levercellskada, blodutgjutning, ödem (svullnad), hud och slemhinnepåverkan, ibland allvarliga, såsom blåsor i huden, inflammation i hud och slemhinnor (Stevens-Johnsons syndrom) och hudavlossning (toxisk epidermal nekrolys).

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR DU FÖRVARAR XEFO

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte Xefo efter utgångsdatumet på förpackningen.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lornoxikam. En filmdragerad tablett innehåller 8 mg lornoxikam.
- Övriga innehållsämnen är:
Kärna: Laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, povidon, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat
Filmdragering: Makrogol, titandioxid (E171), talk, hypromellos

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xefo 8 mg filmdragerad tablett är en vit till gulaktig, avlång och filmdragerad tablett, präglad med "L08".

Xefo finns i förpackningsstorlekar om 10, 20, 30, 50, 100, 250 och 500 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Xefo Akut 8 mg filmdragerade tabletter

Lornoxikam

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Xefo Akut är och vad det används för
2. Innan du tar Xefo Akut
3. Hur du tar Xefo Akut
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xefo Akut ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD XEFO AKUT ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Xefo Akut är ett icke-steroid antiinflammatoriskt läkemedel och ett antireumatiskt läkemedel (NSAID) som tillhör gruppen oxikamer. Det är avsett för korttidsbehandling av mild till måttlig akut smärta.

2. INNAN DU TAR XEFO AKUT

Ta inte Xefo Akut

- om du är allergisk (överkänslig) mot lornoxikam eller något av övriga innehållsämnesämnen i Xefo Akut 8 mg filmdragerade tabletter
- om du lider av minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- om du är överkänslig mot andra NSAID-preparat inklusive acetylsalicylsyra
- om du har svår hjärtsvikt
- om du lider av blödning i mag-tarmkanalen, blödning i hjärnans blodkärl (cerebrovaskulär blödning) eller andra blödningsrubbningsr
- om du har fått magsår eller tolvfingertarmsår vid behandling med lornoxikam eller liknande preparat (NSAID)
- om du har magsår eller tidigare har haft återkommande magsår
- om du har allvarligt nedsatt leverfunktion
- om du har allvarligt nedsatt njurfunktion
- under graviditetens sista 3 månader.

Var särskilt försiktig med Xefo Akut

- om du har nedsatt njurfunktion
- om du tidigare har haft högt blodtryck och/eller hjärtsvikt med vätskeansamling i kroppen med bland annat svullnad (ödem) som följd
- om du lider av ulcerös kolit eller Crohns sjukdom
- om du tidigare har haft ökad blödningstendens.

Om du har sjukdomar som påverkar koagulationen (levringen) av blodet, nedsatt leverfunktion, är äldre eller kommer att behandlas med Xefo Akut i mer än 3 månader, kan din läkare regelbundet kontrollera dina laboratorieprover.

Om du kommer att behandlas med heparin eller takrolimus samtidigt med Xefo Akut, tala om för din läkare vilka läkemedel du tar samtidigt.

Använd aldrig Xefo Akut samtidigt med andra NSAID-preparat såsom acetylsalicylsyra, ibuprofen och COX-2-hämmare utan att rådfråga läkare eller apotekspersonal.

Sluta ta Xefo Akut och kontakta läkare omedelbart om du drabbas av ovanliga magsymtom såsom blödning i magen, hudreaktioner såsom hudutslag, slemhinneskador eller andra tecken på överkänslighet.

Läkemedel som Xefo Akut kan medföra en liten ökad risk för hjärtinfarkt eller stroke. En sådan riskökning är mer sannolik vid användning av höga doser och vid långtidsbehandling. Överskrid ej rekommenderad dos eller behandlingstid.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om din behandling om du har hjärtproblem, om du tidigare har haft stroke eller om du tror att du har ökad risk för dessa tillstånd (till exempel om du har högt blodtryck, diabetes, högt kolesterolvärde eller om du röker).

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Xefo Akut kan påverka andra läkemedel.

Var särskilt försiktig om du tar någon av följande substanser:

- cimetidin
- antikoagulantia såsom heparin och fenprocoumon
- kortikosteroider
- metotrexat
- litium
- immunsuppressiva medel som ciklosporin och takrolimus
- hjärtläkemedel som digoxin, ACE-hämmare och beta-receptorblockerande medel
- diuretika
- kinolonantibiotika
- trombocytaggregationshämmande medel
- NSAID-preparat såsom ibuprofen och acetylsalicylsyra
- SSRI-preparat
- sulfonureider
- inducerare och hämmare av CYP2C9 isoenzymer.

Intag av Xefo Akut med mat och dryck

Xefo Akut filmdragerade tabletter är avsedda för oral administrering och bör tas före måltid med tillräcklig mängd vätska.

Samtidigt intag av mat kan minska upptaget av läkemedlet.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Xefo Akut ska inte tas under de första 6 månaderna av graviditeten eller av ammande kvinnor. Xefo Akut får inte tas under de tre sista månaderna av graviditeten.

Användning av Xefo Akut kan minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. Utsättning av Xefo Akut bör övervägas för kvinnor som har svårt att bli gravida eller genomgår fertilitetsutredning.

Körförmåga och användning av maskiner

Xefo Akut har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

3. HUR DU TAR XEFO AKUT

Ta alltid Xefo Akut enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vuxna: Vanlig dos är 8–16 mg uppdelat i doser om 8 mg två gånger dagligen. En initial dos på 16 mg följt av 8 mg 12 timmar senare kan ges den första behandlingsdagen. Efter den första behandlingsdagen är den maximala rekommenderade dagliga dosen 16 mg.

Xefo Akut tabletter måste sväljas med tillräcklig mängd vätska. Tabletterna bör tas före måltid.

Xefo Akut rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år eftersom det saknas data.

Om du har tagit för stor mängd Xefo Akut

Kontakta din läkare eller apotekspersonal om du har tagit mer Xefo än vad som ordinerats.

Följande symtom kan förväntas vid en överdos: Illamående, kräkning, yrsel, synstörningar.

Om du har glömt att ta Xefo Akut

Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd tablett.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Xefo Akut orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Läkemedel som Xefo Akut kan medföra en liten ökad risk för hjärtinfarkt eller stroke.

De vanligaste biverkningarna av Xefo Akut inkluderar illamående, matsmältningsbesvär, magsmärta, kräkning och diarré.

Vanliga (mindre än 1 av 10, men fler än 1 av 100 behandlade patienter)

Lätt och övergående huvudvärk, yrsel, illamående, buksmärta, matsmältningsbesvär, diarré, kräkning.

Mindre vanliga (mindre än 1 av 100, men fler än 1 av 1000 behandlade patienter)

Aptitlöshet, sömnlöshet, depression, ögoninflammation, yrsel, tinnitus, hjärtklappning, snabb hjärtrytm, blodvallning, förstopning, gasbildning, rapning, muntorrhet, inflammation i magsäckens slemhinna, magsår, smärta i övre delen av buken, sår i tolvfingertarmen, sår i munnen, förhöjda värden i leverfunktionstester, hudutslag, klåda, ökad svettning, utslag i form av hudrodnad, nässelfeber, håravfall, ledvärk, ledgångsreumatism, ledförändring (artros), diffust obehag, viktförändring, svullnad (ödem) till exempel i ansiktet, rinit.

Sällsynta (mindre än 1 av 1000, men fler än 1 av 10 000 behandlade patienter)

Inflammation i svalget, blodbrist, minskat antal blodplättar, minskat antal vita blodkroppar, överkänslighet, förvirring, nervositet, oro, dåsighet, onormala känsselförnimmelser, smakrubbning, skakningar, migrän, synstörningar, högt blodtryck, värmevallning, blödning, blåmärke, andnöd, hosta, mörkfärgad avföring på grund av blödning i mag- tarmkanalen, blodkräkning, inflammation i munslemhinnan ibland med sår, inflammation i matstruben, sura uppstötningar, sväljningssvårigheter,, inflammation i tungan, onormal leverfunktion, hudinflammation, skelettsmärta, muskelkramp, muskelsmärta, nattlig urinträngning, störningar av urinavgång, kraflöshet, förlängd blödningstid, hudblödningar, kramp i lufttrören, förhöjda nivåer av ureakväve i blod, förhöjda kreatininnivåer, perforerat magsår.

Mycket sällsynta (mindre än 1 av 10 000 behandlade patienter)

Levercellskada, blodutgjutning, ödem (svullnad), hud och slemhinnepåverkan, ibland allvarliga, såsom blåsor i huden, inflammation i hud och slemhinnor (Stevens-Johnsons syndrom) och hudavlossning (toxisk epidermal nekrolys).

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR DU FÖRVARAR XEFO AKUT

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 30 °C.

Använd inte Xefo Akut efter utgångsdatumet på förpackningen.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lornoxikam.
- En filmdragerad tablett innehåller 8 mg lornoxikam.
- Övriga innehållsämnen är:
Kärna: Mikrokristallin cellulosa, natriumhydrogenkarbonat, vattenfri kalciumhydrogenfosfat, lågsobstituerad hydroxipropylcellulosa, hydroxipropylcellulosa, kalciumstearat
Filmdragering: Titandioxid (E171), talk, propylenglykol, hypromellos

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xefo Akut 8 mg filmdragerad tablett är en vit till gulvit, rund, bikonvex och filmdragerad tablett.

Xefo Akut finns i förpackningsstorlekar om 6, 10, 20, 30, 50, 100 och 250 filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Xefo 8 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

Lornoxikam

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Xefo är och vad det används för
2. Innan du tar Xefo
3. Hur du tar Xefo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xefo ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD XEFO ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Xefo är ett icke-steroid antiinflammatoriskt läkemedel och ett antireumatiskt läkemedel (NSAID) som tillhör gruppen oxikamer. Det är avsett för korttidsbehandling av mild till måttlig akut smärta när oral administrering är olämplig.

2. INNAN DU TAR XEFO

Ta inte Xefo

- om du är allergisk (överkänslig) mot lornoxikam eller något av övriga innehållsämnesämnen i Xefo 8 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
- om du lider av minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- om du är överkänslig mot andra NSAID-preparat inklusive acetylsalicylsyra
- om du har svår hjärtsvikt
- om du lider av blödning i mag-tarmkanalen, blödning i hjärnans blodkärl (cerebrovaskulär blödning) eller andra blödningsrubbningsr
- om du har fått magsår eller tolvfingertarmsår vid behandling med lornoxikam eller liknande preparat (NSAID)
- om du har magsår eller tidigare har haft återkommande magsår
- om du har allvarligt nedsatt leverfunktion
- om du har allvarligt nedsatt njurfunktion
- under graviditetens sista 3 månader.

Var särskilt försiktig med Xefo

- om du har nedsatt njurfunktion
- om du tidigare har haft högt blodtryck och/eller hjärtsvikt med vätskeansamling i kroppen med bland annat svullnad (ödem) som följd.
- om du lider av ulcerös kolit eller Crohns sjukdom
- om du tidigare har haft ökad blödningstendens.

Om du har sjukdomar som påverkar koagulationen (levringen) av blodet, nedsatt leverfunktion, är äldre eller kommer att behandlas med Xefo i mer än 3 månader, kan din läkare regelbundet kontrollera dina laboratorieprover.

Om du kommer att behandlas med heparin eller takrolimus samtidigt med Xefo, tala om för din läkare vilka läkemedel du tar samtidigt.

Använd aldrig Xefo samtidigt med andra NSAID-preparat såsom acetylsalicylsyra, ibuprofen och COX-2-hämmare utan att rådfråga läkare eller apotekspersonal.

Sluta ta Xefo och kontakta läkare omedelbart om du drabbas av ovanliga magsymtom såsom blödning i magen, hudreaktioner såsom hudutslag, slemhinneskador eller andra tecken på överkänslighet.

Läkemedel som Xefo kan medföra en liten ökad risk för hjärtinfarkt eller stroke. En sådan riskökning är mer sannolik vid användning av höga doser och vid långtidsbehandling. Överskrid ej rekommenderad dos eller behandlingstid.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om din behandling om du har hjärtproblem, om du tidigare har haft stroke eller om du tror att du har ökad risk för dessa tillstånd (till exempel om du har högt blodtryck, diabetes, högt kolesterolvärde eller om du röker).

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Xefo kan påverka andra läkemedel.

Var särskilt försiktig om du tar någon av följande substanser:

- cimetidin
- antikoagulantia såsom heparin och fenprocoumon
- kortikosteroider
- metotrexat
- litium
- immunsuppressiva medel som ciklosporin och takrolimus
- hjärtläkemedel som digoxin, ACE-hämmare och beta-receptorblockerande medel
- diuretika
- kinolonantibiotika
- trombocytaggregationshämmande medel
- NSAID-preparat såsom ibuprofen och acetylsalicylsyra
- SSRI-preparat
- sulfonureider
- inducerare och hämmare av CYP2C9 isoenzymer.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Xefo ska inte tas under de första 6 månaderna av graviditeten eller av ammande kvinnor. Xefo får inte tas under de tre sista månaderna av graviditeten.

Användning av Xefo kan minska fertiliteten och rekommenderas därför inte till kvinnor som försöker bli gravida. Utsättning av Xefo bör övervägas för kvinnor som har svårt att bli gravida eller genomgår fertilitetsutredning.

Körförmåga och användning av maskiner

Xefo har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

3. HUR DU TAR XEFO

Ta alltid Xefo enligt läkarens anvisningar. Kontrollera med din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Vuxna: Den rekommenderade dosen är 8 mg. Den maximala dagliga dosen ska inte överstiga 16 mg. Vissa patienter kan behöva ytterligare 8 mg den första behandlingsdagen.

Xefo 8 mg pulver till injektionsvätska måste lösas upp i medföljande 2 ml spädningsvätska före användning.

Xefo 4 mg/ml injektionsvätska, lösning är avsedd för injektion i ven (intravenöst) eller i muskel (intramuskulärt). Injektionen ska ges långsamt under minst 15 sekunder som intravenös injektion och under minst 5 sekunder som intramuskulär injektion.

Om inte blandbarhet är dokumenterad, ska Xefo 4 mg/ml injektionsvätska, lösning ges separat.

Om du har tagit för stor mängd Xefo

Kontakta läkare eller apotekspersonal om du har tagit mer Xefo än vad som ordinerats.

Följande symtom kan förväntas vid en överdos: Illamående, kräkning, yrsel, synstörningar.

Om du har glömt att ta Xefo

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Xefo orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Läkemedel som Xefo kan medföra en liten ökad risk för hjärtinfarkt eller stroke.

De vanligaste biverkningarna av Xefo inkluderar illamående, matsmältningsbesvär, magsmärta, kräkning och diarré.

Vanliga (mindre än 1 av 10, men fler än 1 av 100 behandlade patienter)

Lätt och övergående huvudvärk, yrsel, illamående, buksmärta, matsmältningsbesvär, diarré, kräkning.

Mindre vanliga (mindre än 1 av 100, men fler än 1 av 1000 behandlade patienter)

Aptitlöshet, sömnlöshet, depression, ögoninflammation, yrsel, tinnitus, hjärtklappning, snabb hjärtrytm, blodvallning, förstoppning, gasbildning, rapning, muntorrhet, inflammation i magsäckens slemhinna, magsår, smärta i övre delen av buken, sår i tolvfingertarmen, sår i munnen, förhöjda värden i leverfunktionstester, hudutslag, klåda, ökad svettning, utslag i form av hudrodnad, nässelfeber, håravfall, ledvärk, ledgångsreumatism, ledförändring (artros), diffust obehag, viktförändringar, svullnad (ödem) till exempel i ansiktet, rinit.

Sällsynta (mindre än 1 av 1000, men fler än 1 av 10 000 behandlade patienter)

Inflammation i svalget, blodbrist, minskat antal blodplättar, minskat antal vita blodkroppar, överkänslighet, förvirring, nervositet, oro, dåsighet, onormala känsselförnimmelser, smakrubbning, skakningar, migrän, synstörningar, högt blodtryck, värmevallning, blödning, blåmärke, andnöd, hosta, mörkfärgad avföring på grund av blödning i mag- tarmkanalen, blodkräkning, inflammation i munslemhinnan ibland med sår, inflammation i matstrupen, sura uppstötningar, sväljningssvårigheter,, inflammation i tungan, onormal leverfunktion, hudinflammation, skelettsmärta, muskelkramp, muskelsmärta, nattlig urinträngning, störningar av urinavgång, kraftlöshet, förlängd blödningstid, hudblödningar, kramp i lufttrören, förhöjda nivåer av ureakväve i blod, förhöjda kreatininnivåer, perforerat magsår.

Mycket sällsynta (mindre än 1 av 10 000 behandlade patienter)

Levercellskada, blodutgjutning, ödem (svullnad), hud och slemhinnepåverkan, ibland allvarliga, såsom blåsor i huden, inflammation i hud och slemhinnor (Stevens-Johnsons syndrom) och hudavlossning (toxisk epidermal nekrolys).

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR DU FÖRVARAR XEFO

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen.

Hållbarhet efter beredning: 24 timmar vid 21°C (±2 °C).

Vid synliga tecken på försämring av läkemedlet, ska produkten kasseras enligt gällande anvisningar.

Kemisk och fysikalisk stabilitet för beredd lösning har påvisats under 24 timmar vid 21°C (± 2°C). Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2–8°C, om inte beredning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Använd inte Xefo efter utgångsdatumet på förpackningen.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Injektionsflaskan:

- Den aktiva substansen är lornoxikam. En injektionsflaska innehåller 8 mg lornoxikam
- Övriga innehållsämnen är mannitol, trometamol, dinatriumedetat.

Ampullen:

- Spädningsvätskan innehåller vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pulvret är en gul, fast substans och spädningsvätskan en genomskinlig vätska.

Efter beredning är injektionsvätskan en gul, genomskinlig vätska.

Lornoxikam tillhandahålls i set som innehåller 1 injektionsflaska med pulver till injektionsvätska och 1 ampull med spädningsvätska till injektionsvätska.

Förpackningsstorlekarna är 1, 5, 6 och 10 set. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}

--
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Xefo 8 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning:

- Den aktiva substansen är lornoxikam
En injektionsflaska med pulver innehåller 8 mg lornoxikam
Efter beredning innehåller en ml 4 mg lornoxikam
- Övriga innehållsämnen är mannitol, trometamol, dinatriumedetat.

Spädningsvätska:

En ampull innehåller 2 ml vatten till injektionsvätskor.

Anvisningar för användning och hantering

Xefo 4 mg/ml injektionsvätska, lösning bereds genom att lösa upp pulvret i injektionsflaskan med 2 ml spädningsvätska från ampullen, omedelbart före användning.

Efter beredning ska produkten vara en gul, genomskinlig vätska.

Byt nål efter beredning av lösningen.

En nål som är tillräckligt lång för en djup intramuskulär injektion ska användas vid i.m. injektion.

Kompatibiliteter

Xefo 4 mg/ml injektionsvätska, lösning är kompatibel med:

Ringers lösning

0,9% natriumkloridlösning

5% dextros(glukos)lösningar