Xefo 8 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 8 mg Lornoxicam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 90 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

Schmerzen

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

Osteoarthritis und rheumatoide Arthritis

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

Zusätzliche Angaben für spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Beeinträchtigte Nierenfunktion

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

Beeinträchtigte Leberfunktion

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

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

Art der Anwendung

Xefo 8 mg-Filmtabletten sind zur oralen Anwendung vorgesehen und sollten mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- Eingeschränkte Nierenfunktion: Lornoxicam muss bei Patienten mit leichter (Serumkreatinin 150 – 300 µmol/l) bis mäßig starker Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin 300 – 700 µmol/l) aufgrund

der Abhängigkeit von den renalen Prostaglandinen bei der Erhaltung des renalen Blutflusses mit Vorsicht angewendet werden. Falls sich die Nierenfunktion während der Behandlung verschlechtert, ist die Behandlung mit Lornoxicam abzubrechen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und Heparin im Zusammenhang mit einer Spinal- oder Epiduralan-

ästhesie erhöht das Risiko von spinalen/epiduralen Hämatomen (siehe Abschnitt 4.5).
Schwerwiegende, manchmal tödlich verlaufende Hautreaktionen, einschließlich exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse wurden sehr selten in Verbindung mit der Anwendung von NSAR beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Das höchste Risiko für solche Reaktionen dürfte zu Beginn der Therapie bestehen, wobei diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten. Lornoxicam sollte beim ersten Auftreten von Hautausschlag, Schleimhautläsionen oder anderen Zeichen einer Überempfindlichkeit abgesetzt werden.
Vorsicht ist geboten bei der Anwendung an Patienten, die an Asthma bronchiale leiden oder mit einer Asthma-Anamnese, da berichtet wurde, dass NSAR Bronchospasmen bei solchen Patienten auslösen können.
Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) und Mischkollagenosen können ein erhöhtes Risiko für eine aseptische Meningitis haben.
Lornoxicam vermindert die Thrombozytenaggregation und verlängert die Blutungszeit; es ist daher bei einer Anwendung bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung entsprechende Vorsicht geboten.
Eine gleichzeitige Behandlung mit NSAR und Tacrolimus kann aufgrund der reduzierten Synthese von Prostacyclin in den Nieren das Risiko für eine Nephrotoxizität erhöhen. Bei Patienten, die eine solche Kombinationstherapie erhalten, ist daher die Nierenfunktion engmaschig zu überwachen.
Wie mit den meisten anderen NSAR wurden gelegentlich Erhöhungen der Serumtransaminasen, Erhöhungen des Serumbilirubins oder anderer Leberfunktionswerte sowie Erhöhungen von Serumkreatinin und Blutharnstickstoff (BUN) sowie andere Laborwertanomalien beschrieben. Falls solche Anomalien signifikante Ausmaße annehmen oder weiter bestehen, sollte die Anwendung von Lornoxicam abgebrochen und entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
Die Anwendung von Lornoxicam kann, wie jedes Arzneimittel mit bekannter Inhibition der Cyclooxygenase / Prostaglandin-Synthese, die Fertilität beeinträchtigen und ist deshalb für Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen. Das Absetzen von Lornoxicam sollte bei Frauen, die Empfängnisschwierigkeiten haben bzw. sich Fertilitätstests unterziehen, in Betracht gezogen werden.
In Ausnahmefällen kann das Auftreten von Varizellen zu ernsthaften, infektiösen Haut- und Weichteil-Komplikationen führen.
Bislang kann nicht ausgeschlossen werden, dass NSAR in Zusammenhang mit der Verschlimmerung dieser Infektionen stehen. Daher ist es ratsam, die Anwendung von Lornoxicam bei Varizellen zu vermeiden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung von Lornoxicam und

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

– ***Bekannte Induktoren und Inhibitoren der CYP2C9 Isoenzyme:*** Lornoxicam (wie auch andere von Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9 Isoenzym) abhängige NSAR) zeigt Wechselwirkungen mit bekannten Induktoren und Inhibitoren von CYP2C9 Isoenzymen (siehe Abschnitt 5.2 Biotransformation).
– ***Tacrolimus:*** Erhöht aufgrund der reduzierten Synthese von Prostacyclin in den Nieren das Risiko für Nephrotoxizität. Bei gemeinsamer Anwendung sollte die Nierenfunktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
– ***Pemetrexed:*** NSAR können die renale Pemetrexed-Clearance vermindern und dadurch die renale und gastrointestinale Toxizität erhöhen und zu Myelosuppression führen.

Xefo-Filmtabletten zeigen eine verzögerte Lornoxicam-Aufnahme, wenn sie gemeinsam mit Nahrung verabreicht werden. Daher sollten Xefo-Filmtabletten nicht mit einer Mahlzeit eingenommen werden, wenn ein rascher Wirkungseintritt (Schmerzlinderung) erforderlich ist.
Eine Mahlzeit kann die Resorption um etwa 20% reduzieren und die T_{max} erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Lornoxicam ist im dritten Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft und während der Entbindung nicht angewendet werden, da keine klinischen Daten zur Behandlung während einer Schwangerschaft vorliegen.
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Lornoxicam bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die Entwicklung des Embryo/Fötus beeinträchtigen. Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und kardiale Missbildungen nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers während der frühen Schwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass sich das Risiko mit steigender Dosis und Dauer der Behandlung erhöht. Bei Tieren zeigte sich, dass die Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu vermehrten Prä- und Postimplantationsverlusten und vermehrter Letalität des Embryos oder Fötus führte. Prostaglandinsynthese-Hemmer sollten daher während des ersten und zweiten Trimenons der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich.
Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft können Prostaglandinsynthese-Hemmer beim Fötus zu einer kardiopulmonalen Toxizität (mit vorzeitigem Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und pulmonaler Hypertonie) führen und eine Nierenfunktionsstörung hervorrufen, die bis zu Nierenversagen mit Oligohydramnion fortschreiten kann. Bei Mutter und Neugeborenem kann bei Schwangerschaftsende eine mögliche Verlängerung der Blutungszeit auftreten sowie eine Hemmung der Uteruskontraktionen verursacht werden, die zu einem verzögerten oder verlängerten Geburtsvorgang führen kann. Die Anwendung von Lornoxicam ist daher während des dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von NSAR sind gastrointestinaler Art. Peptische Ulzera, Perforationen oder gastrointestinale Blutungen, die manchmal, vor allem bei älteren Patienten, tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.4), Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Melaena, Hämatemesis, ulzerative Stomatitis, Exazerbationen von Colitis und Morbus Crohn (siehe Abschnitt 4.4) wurden nach der Anwendung von NSAR berichtet. Weniger häufig wurde Gastritis beobachtet.
Nebenwirkungen sind bei etwa 20% aller mit Lornoxicam behandelten Patienten zu erwarten. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Lornoxicam zählen Übelkeit, Dyspepsie, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Erbrechen und Diarrhoe. Diese Symptome traten in den vorliegenden Studien im Allgemeinen bei weniger als 10% der Patienten auf.
Ödeme, Hypertonie und Herzinsuffizienz wurden im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung berichtet.
Klinische Studien und epidemiologische Daten legen nahe, dass die Anwendung von einigen NSARs (insbesondere bei hoher Dosierung und im Rahmen einer Langzeitbehandlung) möglicherweise mit einem geringfügig erhöhten Risiko von arteriellen thrombotischen Ereignissen (z.B.: Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden ist (siehe Abschnitt 4.4).
Bei Varizellen können in Ausnahmefällen ernsthafte, infektiöse Haut- und Weichteil-Komplikationen auftreten.
Nachstehend werden die Nebenwirkungen angeführt, die in klinischen Studien der Phasen II, III und IV bei mehr als 0,05% der 6.417 Patienten hauptsächlich auftraten.
Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis

<1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Pharyngitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, verlängerte Blutungszeit

Sehr selten: Ekchymose. Es wurde berichtet, dass NSAR potentiell schwere hämatologische Erkrankungen als Klasseneffekte verursachen können, wie Neutropenie, Agranulozytose, aplastische Anämie und hämolytische Anämie.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeit, anaphylaktoide Reaktion und Anaphylaxie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie, Gewichtsveränderungen

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit, Depression

Selten: Verwirrung, Nervosität, Agitiertheit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: leichte und vorübergehende Kopfschmerzen, Schwindel

Selten: Somnolenz, Parästhesie, Dysgeusie, Tremor, Migräne

Sehr selten: aseptische Meningitis bei Patienten mit SLE und Mischkollagenosen (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Konjunktivitis

Selten: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo, Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, Tachykardie, Ödeme, Herzinsuffizienz

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Flush, Ödem

Selten: Hypertonie, Hitzewallung, Blutung, Hämatom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Rhinitis

Selten: Dyspnoe, Husten, Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Diarrhoe, Erbrechen

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

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

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Sehr selten: Hepatotoxizität, die z.B. zu Leberversagen, Hepatitis, Gelbsucht und Cholestase führt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Selten: Dermatitis und Ekzem, Purpura

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Arthralgie

Selten: Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Selten: Nykturie, Miktionsstörungen, Erhöhungen von BUN und Kreatinin

Sehr selten: Lornoxicam kann akutes Nierenversagen bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionseinschränkung auslösen, die von renalen Prostaglandinen für die Erhaltung des renalen Blutflusses abhängig sind (siehe Abschnitt 4.4). Verschiedene Formen der Nephrotoxizität inklusive Nephritis und nephrotisches Syndrom wurden mit NSAR als Klasseneffekt in Verbindung gebracht.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Unwohlsein, Gesichtsödem

Selten: Asthenie

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Derzeit gibt es noch keine Erfahrungen mit akuter Überdosierung von Lornoxicam, um die Folgen einer Überdosierung zu beschreiben oder spezielle Maßnahmen zu empfehlen. Es können jedoch nach einer Überdosierung mit Lornoxicam folgende Symptome erwartet werden: Übelkeit und Erbrechen, zerebrale Symptome (Schwindel, Sehstörungen). Ernste Symptome sind Ataxie bis zu Koma und Krämpfen, Leber- und Nierenschäden und möglicherweise Koagulationsstörungen.
Im Falle einer tatsächlichen oder vermuteten Überdosierung ist das Arzneimittel abzusetzen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit wird Lornoxicam rasch ausgeschieden. Lornoxicam ist nicht dialysierbar. Ein spezifisches Antidot ist derzeit nicht bekannt. Zur Behandlung der Überdosierung sind die üblichen Notfallmaßnahmen, einschließlich Magenspülung, angezeigt. Grundsätzlich kann die Verabreichung von Aktivkohle nur unmittelbar nach der Einnahme von Lornoxicam die Resorption des Wirkstoffes vermindern. Gastrointestinale Störungen können mit Prostaglandin-Analoga oder Ranitidin behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die analgetischen Eigenschaften von Lornoxicam konnten während der Entwicklung des Arzneimittels in mehreren klinischen Studien erfolgreich nachgewiesen werden.
Aufgrund einer lokalen gastrointestinalen Reizung und eines systemischen ulzerogenen Effekts, der mit der Hemmung der Prostaglandinsynthese in Zusammenhang steht, sind wie bei anderen NSAR gastrointestinale Folgeerscheinungen häufige Nebenwirkungen der Behandlung mit Lornoxicam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lornoxicam wird rasch und fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ungefähr 1 – 2 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Lornoxicam beträgt 90 – 100%. Ein First-Pass-Effekt wurde nicht beobachtet. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt 3 bis 4 Stunden.
Die gleichzeitige Einnahme von Lornoxicam mit Mahlzeiten reduziert die C_{max} um ungefähr 30% und T_{max} erhöht sich von 1,5 auf 2,3 Stunden. Die Resorption von Lornoxicam (berechnet anhand der AUC) kann sich um bis zu 20% reduzieren.

Verteilung

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

Biotransformation

Lornoxicam unterliegt einer umfangreichen Metabolisierung in der Leber, vor allem mittels Hydroxylierung zum inaktiven Metaboliten 5-Hydroxylornoxicam. CY2C9 ist an dieser Biotransformation von Lornoxicam beteiligt. Aufgrund eines genetischen Polymorphismus gibt es für dieses Enzym langsame und schnelle Metabolisierer, was zu deutlich erhöhten Plasmaspiegeln von Lornoxicam bei langsamen Metabolisierern führen kann. Der hydroxylierte Metabolit zeigt keine pharmakologische Aktivität. Lornoxicam wird vollständig metabolisiert, ungefähr 2/3 werden über die Leber ausgeschieden und ungefähr 1/3 über die Nieren als inaktive Substanz.
Bei Tierversuchen führte Lornoxicam zu keiner Induktion der Leberenzyme. In klinischen Studien wurde keine Akkumulation von Lornoxicam nach wiederholter Verabreichung in empfohlenen Dosierungen beobachtet. Dieses Ergebnis wurde durch Daten aus der Arzneimittelüberwachung bei Ein-Jahres-Studien bestätigt.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertzeit der Muttersubstanz beträgt 3 bis 4 Stunden. Nach oraler Verabreichung werden etwa 50% mit den Faeces und 42% über die Nieren, vor allem in Form von 5-Hydroxylornoxicam ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertzeit von 5-Hydroxylornoxicam beträgt nach einmal oder zweimal täglicher parenteraler Dosis ungefähr 9 Stunden.
Bei älteren Patienten über 65 Jahre ist die Clearance um 30-40% reduziert. Abgesehen von dieser Reduktion der Clearance gibt es keine signifikanten Veränderungen im kinetischen Profil von Lornoxicam bei älteren Patienten.
Es gibt keine signifikanten Veränderungen des kinetischen Profils von Lornoxicam bei Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz abgesehen von einer Akkumulation bei Patienten mit chronischer Leberkrankheit nach 7 Tagen Behandlung mit täglichen Dosen von 12 mg und 16 mg.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Bei Studien mit Einzeldosis oder wiederholter Gabe bei mehreren Tierspezies führte Lornoxicam zu renaler Toxizität und gastrointestinaler Ulzeration.
Bei Tieren zeigte sich, dass die Anwendung eines Prostaglandinsynthese-Hemmers zu vermehrten Prä- und Postimplantationsverlusten und vermehrter Letalität des Embryos oder Fötus führte. Zusätzlich wurden bei Tieren, die während der Organogenese einen Prostaglandinsynthese-Hemmer erhielten, erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, beschrieben.
Bei Ratten beeinträchtigte Lornoxicam die Fertilität (Auswirkungen auf Ovulation und Implantation) und beeinflusste die Schwangerschaft und den Geburtsvorgang. Bei Kaninchen und Ratten führte Lornoxicam aufgrund einer Hemmung der Cyclooxygenase zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat,
Mikrokristalline Cellulose,
Povidon K 30,
Croscarmellose-Natrium,
Magnesiumstearat.
Filmüberzug:
Macrogol 6000,
Titandioxid (E 171),
Talkum,
Hypromellose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opakes PVC/Aluminium. Jede Blisterpackung enthält 10 Filmtabletten.
Packungsgrößen: 10, 20, 30, 50 und 100 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz

8. Zulassungsnummer

1–21852

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. Februar 1997 / 17. Jänner 2011.

10. Stand der Information

März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.
Verfügbare Packungsgrößen in Österreich:

10, 30 und 50 Filmtabletten.