

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA(DELLE) FORMA(E)
FARMACEUTICA(CHE), DEI (DEL) DOSAGGI(O), DELLA(DELLE) VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE, DEL(DEI) RICHIEDENTE(I), DEL (DEI) TITOLARE(I) DELL'
AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (Concentrazione)</u>
Austria	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Artok	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Lornox	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Artok	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo Rapid	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
Belgium	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo Acute	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Christians, Gentssesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
Bulgaria	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
Czech Republic	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto</u> <u>(Concentrazione)</u>
Denmark	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo Rapid	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Xefo	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
Estonia	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
Germany	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
Germany	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Germany	Telos	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Denmark	Lornoxicam "Nycomed"	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Germany	Telos	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
Greece	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece	Xefo	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece	Xefo	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece	Xefo Rapid	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Athens, Greece	Xefo	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto</u> <u>(Concentrazione)</u>
Hungary	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
Italia	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italy	Taigalor	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italy	Xefo	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italy	Taigalor	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Italy	Xefo	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
Latvia	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
Lithuania	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estonia	Xefo Rapid	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
Luxemburg	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo Acute	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Brussels, Belgium	Xefo	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto</u> <u>(Concentrazione)</u>
Portugal	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
Portugal	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel Rapid	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon Rapid	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n°16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
Romania	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Austria	Xefo	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
Spain	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spain	Bosporon	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spain	Bosporon	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel Rapid	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Spain	Bosporon Rapid	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Spain	Acabel	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
Sweden	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Sweden	Xefo	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasi Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (Concentrazione)</u>
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Sweden	Xefo	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Sweden	Xefo Akut	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Stockholm, Sweden	Xefo	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg
United Kingdom	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, United Kingdom	Xefo	4 mg	Compressa rivestita con film	Orale	4 mg
	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, United Kingdom	Xefo	8 mg	Compressa rivestita con film	Orale	8 mg
	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, United Kingdom	Xefo	4 mg/ml	Polvere e solvente per soluzione iniettabile	Uso endovenoso / Uso intramuscolare	8 mg

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI XEFO E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Lornoxicam (Xefo e denominazioni associate) è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) della classe degli oxicami, approvato e immesso in commercio per il trattamento del dolore da moderato a grave. Lornoxicam è disponibile sotto forma di compresse rivestite da 4 mg e 8 mg, compresse rivestite a rilascio rapido da 8 mg e polvere e solvente per soluzione iniettabile da 4 mg/ml per somministrazione intramuscolare ed endovenosa.

Il medicinale Xefo e denominazioni associate non dispone delle stesse informazioni sul prodotto (riassunto delle caratteristiche del prodotto, foglio illustrativo ed etichettatura) in tutti gli Stati membri dell'Unione europea relativamente a, per esempio, indicazioni, posologia, controindicazioni, effetti indesiderati e paragrafi dedicati alle raccomandazioni per l'uso.

A causa di decisioni nazionali non uniformi prese dagli Stati membri in merito all'autorizzazione per il medicinale sopraccitato, la Nycomed Danmark SpA ha notificato all'EMA un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, per ovviare alle divergenze sulle informazioni sul prodotto autorizzate a livello nazionale (riassunto delle caratteristiche del prodotto, foglio illustrativo ed etichettatura) per il prodotto citato sopra e per armonizzare quindi le informazioni sul prodotto (riassunto delle caratteristiche del prodotto, foglio illustrativo ed etichettatura) e la documentazione relativa alla qualità in tutta l'Unione europea.

- **Qualità**

Oltre a raggiungere un accordo sulla parte principale del riassunto delle caratteristiche del prodotto relativa alla qualità (periodo di validità, condizioni di conservazione), il CHMP ha anche colto l'opportunità di armonizzare la documentazione sulla qualità a proposito di alcune questioni di minor rilievo circa la produzione e il controllo del principio attivo e del prodotto finito.

- **Efficacia**

Indicazione terapeutica: dolore

Il programma di sviluppo clinico sugli effetti di lornoxicam nella terapia del dolore consisteva di 27 studi clinici. I dati di efficacia presentati sul dolore erano relativi a metanalisi di 12 studi clinici sul dolore controllati con placebo (che in parte comprendevano anche controlli attivi) [\[cfr. la tabella seguente\]](#).

Tabella 4: Studi clinici inseriti nelle metanalisi

Numero di riferimento dello studio	Via di somministrazione	Parametri utilizzati			Inclusi nell'analisi		
		TOTPAR	SPID	IMP	1.	2.	3.
CT01	Orale	X	X	X	X	X	X
CT02	Orale	X	X	X		X	X
CT03	Orale	X	X	X		X	X
CT14	Orale	X	X	X	X	X	X
CT25-2	IM			X			X
CT32	Orale	X		X		X	X
CT50	Orale			X			X
CT51	Orale			X			X
CT70	EV		X	X			X
CT78	Orale	X	X	X	X	X	X
CT85	IM/orale	X	X			X	X
CT87	IM	X	X	X			X

TOTPAR = risoluzione completa del dolore, SPID = somma delle differenze di intensità di dolore, IMP = impressione globale

È stata effettuata una metanalisi in tre parti per valutare l'effetto analgesico globale di lornoxicam. Come sottolineato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio questa metanalisi è stata limitata a studi controllati con placebo, dato che lo scopo della metanalisi stessa era quello di valutare differenze con il placebo [Tab. 4].

Discussione generale sulle metanalisi

Metanalisi 1

La metanalisi comprendeva soltanto 3 studi sulla chirurgia del III molare (CT01, CT14, CT78) con somministrazione orale di lornoxicam. Due studi sulla chirurgia del III molare sono stati esclusi dalla metanalisi 1. Il motivo dell'esclusione dello studio CT32 non è chiaro (è stato incluso nella metanalisi 2; dopo l'intervento chirurgico sono state somministrate dosi singole). Lo studio CTX 87 è stato escluso perché singole dosi di lornoxicam (LNX) da 4-20 mg sono state somministrate per via intramuscolare (i.m.).

Per il rapporto di dosaggio fino a 32 mg un solo studio (CT78) ha valutato le dosi di 16 mg e 32 mg, un fatto questo che riduce la rilevanza dei rapporti di dosaggio; in altri termini, la relazione dose-risposta al di sopra di 8 mg di LNX per os si basa su un singolo studio.

L'effetto sui parametri TOTPAR e PPRA con 2 mg e 4 mg nello studio CT01 non presentava differenze significative rispetto al placebo. Una netta riduzione dell'intensità del dolore rispetto al placebo è stata ottenuta solo con dosi ≥ 8 mg di LNX per os (dosi da 8 mg nello studio CT01). Non sono state osservate differenze relative al parametro SPID.

Metanalisi 2

La seconda metanalisi comprendeva sette studi (CT01, CT02, CT03, CT14, CT32, CT78 e CT85) effettuati con lornoxicam somministrato per via orale, nei quali sono stati inclusi, in totale, 1 581 pazienti. Quattro studi su 7 hanno valutato l'efficacia sul dolore nella chirurgia del III molare (e tre di questi studi erano già stati inseriti nella metanalisi 1).

Soltanto 2 studi su 7 hanno utilizzato dosaggi da 16 mg e soltanto 1 studio su 7 ha utilizzato un dosaggio da 32 mg. La definizione di un rapporto di dipendenza dalla dose fino a 16 mg dipende da 2 studi. Lo studio CT85 ha utilizzato solo una dose orale singola da 8 mg di LNX. Il parametro TOTPAR nella metanalisi era significativamente diverso rispetto al placebo alla dose di 4 mg di LNX per os e a dosi >4 mg di LNX per os; va tuttavia notato che in 2 studi su 7 (CT01, CT03) l'effetto di 4 mg di LNX sul sollievo totale del dolore non era

significativamente diverso rispetto al gruppo placebo. Nello studio CT02 non si è osservata una differenza significativa del parametro TOTPAR tra i gruppi nella popolazione considerata secondo il principio dell'intenzione a trattare (ITT), ma tra il placebo e il trattamento attivo nella popolazione considerata secondo il protocollo (PP).

Non è stato effettuato un confronto dei livelli di significatività nei dati originali e nella metanalisi 2; questo dato quindi manca nella risposta.

Metanalisi 3:

La terza metanalisi sull'impressione globale nei 12 studi di efficacia su lornoxicam controllati con placebo e in doppio cieco comprendeva 1 studio con somministrazione parenterale (i.m.) di LNX (CT87) e 2 studi con dosi endovenose (e.v.) multiple (CT25-2, CT70). Data la diversa farmacocinetica tra la somministrazione orale, i.m. ed e.v., il raggruppamento dei dati è discutibile e non sostiene la somministrazione orale. Inoltre l'utilizzo di un'impressione globale come endpoint, impiegata come endpoint secondario in tutti gli studi della metanalisi 3, non conforta in modo convincente l'approccio del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in favore di un'indicazione generale per il trattamento del dolore. La metanalisi 3 quindi non contribuisce sostanzialmente alla tesi del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su un utilizzo senza limitazioni di lornoxicam nella terapia del dolore.

La giustificazione per il raggruppamento dei dati su lornoxicam somministrato per os e i.m. nella metanalisi 3 è debole. Dato che lornoxicam è assorbito più rapidamente e raggiunge valori di Cmax maggiori dopo la somministrazione i.m. rispetto a quella orale, il raggruppamento dei dati di efficacia per le somministrazioni i.m. e orale non sembra giustificato. Inoltre, il parametro IMP (impressione generale) analizzato nella metanalisi 3 è un debole parametro di efficacia, che può essere considerato soltanto a supporto dell'analisi di TOTPAR, e il giudizio di efficacia deve basarsi essenzialmente sulle metanalisi 1 e 2. Per questo motivo una nuova metanalisi 3 con i soli dati di somministrazione per os non aggiungerebbe molto alla discussione.

Indicazione terapeutica: dolore reumatico (AR)

Con lornoxicam sono stati effettuati 11 studi clinici su pazienti sofferenti di artrite reumatoide (AR): 9 studi controllati e 2 non controllati di fase II o III in pazienti con AR.

Per le difficoltà incontrate nell'interpretazione dei dati, riconducibili alle differenze nella metodologia utilizzata (per esempio, nei regimi posologici, nel disegno dello studio e nella durata del trattamento), soltanto 4 di questi studi sono stati considerati validi per una solida analisi scientifica di metanalisi sui dati di efficacia. Gli studi che non hanno valutato le dosi raccomandate di 4 mg tre volte al giorno o 8 mg due volte al giorno sono stati esclusi dall'analisi.

Lo scopo dell'analisi globale (metanalisi) era quello di confrontare l'efficacia dei diversi dosaggi di lornoxicam con i farmaci di confronto o il placebo in una coorte di pazienti con AR.

Discussione generale sull'AR

Per quanto riguarda l'AR si possono riassumere le seguenti osservazioni:

Lornoxicam alle dosi di 4 mg tre volte al giorno e 8 mg due volte al giorno è efficace nella terapia sintomatica dell'AR.

L'efficacia ha raggiunto un livello di plateau con la dose di 8 mg due volte al giorno; questo regime posologico è quindi considerato la dose massima di lornoxicam nell'AR.

Lornoxicam a 4 mg tre volte al giorno o 8 mg due volte al giorno è efficace almeno come diclofenac 50 mg tre volte al giorno e naprossene 500 mg due volte al giorno.

La terapia dell'artrite reumatoide è stata approvata in 16 Stati membri su 16 (AT, BE, CZ, DE, DK, EE, ES, GR, HU, IT, LT, LV, PT, SE, UK). Le raccomandazioni posologiche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per le compresse rivestite da 8 mg sono sostenute dai dati presentati.

Indicazione terapeutica: osteoartrosi (OA)

In pazienti sofferenti di OA sono stati effettuati 8 studi clinici controllati con placebo e/o con il farmaco di riferimento. A causa delle differenze riscontrate a livello di disegni degli studi e regimi posologici, solo 4 di

questi studi (CT18, CT33, CT63, CT80) sono stati scelti per una valutazione retrospettiva completa. La durata del trattamento in cieco era di 4 settimane negli studi CT18 e CT80 e di 12 settimane negli studi CT33 e CT63. L'analisi statistica è stata quindi limitata a una fase di trattamento di 4 settimane, che in base alle linee guida internazionali è appropriata per la valutazione dell'efficacia dei FANS nell'OA. In caso di interruzione prematura sono stati scelti i dati dell'ultima osservazione.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha considerato come studi cardine lo studio CT80, nel quale erano confrontate con placebo le dosi di 4 mg due volte al giorno e 8 mg due volte al giorno, e lo studio CT63, nel quale erano confrontate le dosi di 4 mg due volte al giorno e 8 mg due volte al giorno e diclofenac 50 mg tre volte al giorno.

Discussione generale sull'OA

Per quanto riguarda l'OA si possono riassumere le seguenti osservazioni:

Lornoxicam 8 mg due volte al giorno (16 mg) è più efficace rispetto al placebo.

Lornoxicam 8 mg due volte al giorno è efficace almeno come diclofenac 50 mg tre volte al giorno e naprossene 500 mg due volte al giorno.

La terapia dell'osteoartrosi è stata approvata in 14 Stati membri su 16 (AT, BE, CZ, DE, DK, ES, GR, HU, LT, LV, PT, SE, UK). Il trattamento dell'osteoartrosi non è stato approvato in 2 Stati membri su 16 (EE, IT). Le raccomandazioni posologiche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per le compresse rivestite da 8 mg sono sostenute dai dati presentati.

Raccomandazioni nel riassunto delle caratteristiche del prodotto

Indicazioni terapeutiche – Paragrafo 4.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto

Le indicazioni terapeutiche sono state accettate per i seguenti dosaggi e forme farmaceutiche di lornoxicam:

- **Lornoxicam, 4 mg e 8 mg, compresse rivestite**
 - *Trattamento a breve termine del dolore acuto da lieve a moderato*
 - *Trattamento sintomatico del dolore e dell'infiammazione nell'osteoartrosi.*
 - *Trattamento sintomatico del dolore e dell'infiammazione nell'artrite reumatoide.*

- **Lornoxicam, 8 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Trattamento a breve termine del dolore acuto da lieve a moderato

- **Lornoxicam Rapid, 8 mg, compresse rivestite**

Trattamento a breve termine del dolore acuto da lieve a moderato

Posologia – Paragrafo 4.2

- **Lornoxicam, 4 mg e 8 mg, compresse rivestite**

8-16 mg di lornoxicam al giorno diviso in 2 o 3 dosi. La dose massima giornaliera è di 16 mg.

- **Lornoxicam, 8 mg, polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Dose raccomandata: 8 mg per via endovenosa o intramuscolare. La dose quotidiana non deve superare i 16 mg. Durante le prime 24 ore alcuni pazienti possono richiedere un'ulteriore dose da 8 mg.

- **Lornoxicam Rapid, 8 mg, compresse rivestite**

La raccomandazione posologica per LNX-QR si basa sui risultati degli studi con somministrazione intramuscolare di LNX e dello studio di confronto con diclofenac potassico nel dolore da lombalgia acuta, LO-030-IN. È pratica comune, iniziando una terapia con FANS per il dolore acuto, cominciare il trattamento con una prima dose elevata (per esempio, una dose doppia) per ottenere una riduzione significativa del dolore fin dall'inizio del trattamento stesso.

Non è stato dimostrato in modo soddisfacente che una dose iniziale di 16 mg di lornoxicam rapid (QR), seguita da 8 mg 12 ore più tardi nella prima giornata di terapia, sia significativamente migliore rispetto alla somministrazione di lornoxicam rapid 8 mg due volte al giorno. (Il profilo di farmacocinetica di una dose singola da 8 mg di lornoxicam i.m. è simile a quello di una dose orale da 8 mg di lornoxicam – QR.)

Nei pazienti con dolore postchirurgico è stato dimostrato che una dose iniziale da 16 mg di lornoxicam somministrata per via i.m., seguita da una successiva dose da 8 mg, è efficace e sicura (studio CT89). Allo stesso modo una dose orale iniziale da 16 mg di lornoxicam somministrata nello studio LD-030-IN è stata seguita da 8 mg come seconda dose in prima giornata e si è dimostrata efficace in pazienti con dolore lombare acuto. Sulla base di questi dati sembra giustificata una dose iniziale maggiore di lornoxicam – QR. La risposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è considerata accettabile e non sono stati richiesti ulteriori dati.

La posologia concordata per il dolore acuto è:

8-16 mg di lornoxicam somministrato a dosi da 8 mg. Nella prima giornata di trattamento può essere somministrata una dose da 16 mg seguita da 8 mg 12 ore più tardi. Dopo il primo giorno di trattamento la massima dose giornaliera raccomandata è di 16 mg.

Lornoxicam Rapid compresse rivestite è disponibile per la somministrazione orale e va assunto con un bicchier d'acqua.

- Per tutte le forme farmaceutiche e i dosaggi di lornoxicam

La seguente precisazione è stata inserita come convenuto dal gruppo di lavoro sulla farmacovigilanza (PhVWP) nel gennaio 2007:

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo con l'utilizzo della minima dose efficace per il periodo più breve necessario al controllo dei sintomi (cfr. paragrafo 4.4).

Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego – Paragrafo 4.4

- Per tutte le forme farmaceutiche e i dosaggi di lornoxicam

La seguente precisazione è stata inserita come convenuto dal PhVWP nell'ottobre 2005 e nel gennaio 2007:

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti al minimo con l'utilizzo della minima dose efficace per il periodo più breve necessario al controllo dei sintomi (cfr. paragrafo 4.2 e rischi gastroenterico e cardiovascolare di seguito).

Emorragia, ulcera e perforazioni gastroenteriche (GE): con tutti i FANS sono stati segnalati casi di emorragia, ulcera e perforazioni GE, che possono essere fatali, in qualsiasi momento della terapia, con o senza sintomi premonitori o anamnesi di gravi eventi GE.

Il rischio di emorragie, ulcere o perforazioni GE è maggiore con l'aumento della dose di FANS, in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (cfr. paragrafo 4.3) e negli anziani. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la minima dose disponibile. L'associazione terapeutica con gastroprotettori (per esempio, misoprostol o inibitori della pompa protonica) va presa in considerazione in questi pazienti e anche nei pazienti che devono assumere acido acetilsalicilico a basse dosi o altri farmaci che potrebbero aumentare il rischio gastroenterico (cfr. qui di seguito e paragrafo 4.5). Si raccomanda il monitoraggio clinico a intervalli regolari.

I pazienti con anamnesi di tossicità GE, soprattutto se anziani, devono segnalare qualsiasi sintomo addominale insolito (soprattutto il sanguinamento GE) in particolare nelle fasi iniziali della terapia.

Va consigliata prudenza nei pazienti che, in associazione, assumono farmaci che potrebbero aumentare il rischio di ulcera o emorragia, quali corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o antiaggreganti piastrinici come l'acido acetilsalicilico (cfr. paragrafo 4.5).

Quando si verifica un'emorragia o un'ulcera GE in pazienti trattati con lornoxicam, la terapia deve essere sospesa.

I FANS devono essere somministrati con prudenza in pazienti con malattie gastroenteriche in anamnesi (colite ulcerosa, morbo di Crohn), dato che è possibile un'esacerbazione della malattia (cfr. paragrafo 4.8).

Gli anziani hanno una frequenza maggiore di reazioni avverse ai FANS, soprattutto emorragia e perforazione a livello gastroenterico, che possono risultare fatali (cfr. paragrafo 4.3).

.....

Sono richiesti una consulenza e un monitoraggio adeguato nei pazienti con ipertensione e/o insufficienza cardiaca da lieve a moderata in anamnesi, poiché sono stati segnalati edemi e ritenzione idrica in associazione alle terapie a base di FANS.

Gli studi clinici e i dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di alcuni FANS (in particolare ad alte dosi e nelle terapie a lungo termine) può essere associato a un piccolo aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio, infarto miocardico o ictus). Non ci sono dati sufficienti per escludere questo rischio nel caso di lornoxicam.

I pazienti con ipertensione arteriosa non controllata, insufficienza cardiaca, cardiopatia ischemica diagnosticata, vasculopatie periferiche e/o malattie cerebrovascolari vanno trattati con lornoxicam solo dopo un'attenta valutazione. Considerazioni simili vanno fatte prima di iniziare una terapia a lungo termine in pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (per esempio, ipertensione arteriosa, iperlipidemia, diabete mellito, tabagismo).

Gravidanza ed allattamento – Paragrafo 4.6

È stato convenuto di inserire la seguente precisazione:

Lornoxicam è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza e non deve essere utilizzato nel primo e nel secondo trimestre e durante il parto, in quanto non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari – Paragrafo 4.7

È stato convenuto di inserire la seguente precisazione:

I pazienti con vertigini e/o sonnolenza durante la terapia con lornoxicam devono astenersi dal guidare e dall'utilizzare macchinari.

Proprietà farmacodinamiche – Paragrafo 5.1

Sono state armonizzate le divergenze tra le formulazioni della descrizione delle proprietà farmacodinamiche nei diversi Stati membri.

Proprietà farmacocinetiche – Paragrafo 5.2

Sono state armonizzate le divergenze tra le formulazioni della descrizione delle proprietà farmacocinetiche nei diversi Stati membri. Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato descritto l'accumulo di lornoxicam in pazienti con epatopatie croniche a dosaggi elevati (12 mg/die o 16 mg/die) osservato nello studio CT13:

Non c'è una significativa variazione del profilo farmacocinetico di lornoxicam in pazienti con insufficienza renale o epatica, fatta eccezione per l'accumulo in pazienti con epatopatia cronica dopo 7 giorni di terapia con dosi quotidiane da 12 e 16 mg.

Dati preclinici di sicurezza – Paragrafo 5.3

Le divergenze tra gli Stati membri sono state armonizzate.

- **Sicurezza**

Banca dati sulla sicurezza, il numero di pazienti e l'esposizione

La banca dati sulla sicurezza (SDB) comprendeva tutti gli studi su lornoxicam sotto il controllo di Nycomed Pharma (sono stati esclusi gli studi effettuati da terzi) e raccoglieva un totale di 12 570 pazienti, di cui 7 427 sono stati trattati con lornoxicam.

Sono stati inclusi nell'SDB i dati di 103 studi clinici, compresi 57 studi in doppio cieco, 4 studi in singolo cieco e 50 studi in aperto, di cui 8 rappresentavano un follow-up di studi randomizzati.

Nei 103 studi sono stati inclusi più di 12 000 pazienti; di questi studi, 43 sono stati classificati come studi di fase I con 810 pazienti. Lornoxicam è stato studiato in 34 studi sul dolore con 7 761 pazienti. Le classiche patologie

reumatologiche sono state valutate in 26 studi con 3 621 pazienti: 12 studi sull'artrite reumatoide (AR), 8 studi sull'osteoartrosi (OA), 3 per entrambe le indicazioni e 3 per altre indicazioni reumatologiche (cioè spondilite anchilosante [AKS], reumatismo non artrite e attacco gottoso acuto). Sul totale dei pazienti, il 57,8% (7 046/12 192) è stato trattato con lornoxicam (cfr. tabella qui di seguito).

Tabella Numero di pazienti secondo indicazione e terapia

Indicazione	(#)	Lornoxicam	Placebo	Farmaci di confronto	Totale
Fase 1	(43)	626	62	122	810
Dolore	(34)	4.065	718	2.973	7.761
Reumatologia	(26)	2.355	474	792	3.621
Totale	(103)	7.046	1.254	3.892	12.192

Dati dall'appendice - Tabella 2.7.4.1.1

Eventi avversi

La tabella seguente mostra le percentuali di pazienti con ADR in ordine di incidenza, classificati secondo sistema organico (SOC, OMS), dose di lornoxicam e indicazione. In totale il 21% dei pazienti ha avuto almeno una ADR. L'incidenza a seconda della dose è risultata: 17,0% (8 mg), 27,0% (12 mg) e 22,7% (16 mg). Per tutti i FANS, gli eventi gastroenterici (GE) sono risultati i più frequenti (14%), seguiti da quelli a livello di sistema nervoso centrale (SNC), sistema nervoso periferico (SNP), psichiatrici (Psich) (6%), altro (2%), corpo in toto (2%) e cute (1%). Le reazioni correlate ad altri sistemi organici (SOC) si sono verificate in meno dell'1% dei pazienti.

Tabella Incidenza di ADR segnalate per lornoxicam secondo SOC, indicazione e dosaggio

Indicazione dose di lornoxicam	Dolore						Reumatologia						Totale
	Bassa	8 mg	12 mg	16 mg	Alta	Totale	Bassa	8 mg	12 mg	16 mg	Alta	Totale	
N. di pazienti esposti	604	1.265	587	1.054	467	3 908	285	841	575	698	167	2 352	6 260
% di pazienti con ADR	14	14	24	21	22	18	20	22	30	26	22	26	21
Gastroenteriche	5	7	19	14	15	11	12	15	21	21	15	18	14
SNC, SNP, Psich.	9	5	6	6	4	6	6	6	8	3	1	6	6
Altro	1	1	1	2	4	2	0,4	1	2	2	3	2	2
Corpo in toto	3	2	2	2	1	2	2	1	2	1	2	2	2
Cute	0,2	0,6	0,3	1	1	0,7	3	2	3	2	4	3	1
Apparato cardiovascolare	0,5	0,6	0,3	0,4	0,2	0,4		0,5	1	0,6		0,5	0,5
Ematologia	0,2	0,2	0,2	0,1	0,4	0,2	0,4	0,2	0,5	1		0,6	0,4
Apparato urinario		0,1	0,2	0,4	0,2	0,2		0,8	0,9	0,3		0,6	0,3
Metabolismo/Sistema endocrino			0,2			0,0	0,7	0,6	1	0,6	0,6	0,8	0,3
Apparato respiratorio	0,3		0,2	0,2	0,2	0,2		0,4	0,7	0,4	0,6	0,5	0,3
Fegato		0,2				0,1		0,5	0,7	0,1	0,6	0,4	0,2

Dati dalla tabella 2.13 del *Clinical Safety Report*, datato 21 dicembre 2001

Eventi avversi gravi / morti / altri eventi avversi significativi

- Grave reazione avversa da farmaci

L'incidenza globale di ADR gravi (SADR) per il lornoxicam è risultata dello 0,6%. Essa aumentava con la durata della terapia (0,3%, 0,5% e 1,9% rispettivamente per trattamenti di durata breve, media e lunga) ed era influenzata dalla vulnerabilità dei pazienti con malattie croniche in trattamenti a lungo termine: la maggior parte dei pazienti con SADR era affetta da AR o si trattava di anziani inseriti in studi sul dolore postchirurgico, quali quelli sottoposti a sostituzione protesica d'anca.

In letteratura le incidenze delle SADR per i FANS variano tra lo 0,3% e il 4,7%, a indicare che il rischio di sviluppare una SADR con lornoxicam è simile a quello di altri FANS.

Anche se fino ad oggi un numero considerevole di pazienti è stato trattato con lornoxicam, per questo farmaco sono state segnalate solo poche delle reazioni gravi note per gli altri FANS.

Non sono state segnalate gravi reazioni a livello dell'apparato urinario, dell'SNC e della cute. Le reazioni a livello di fegato e quelle ematologiche sono state tutte di lieve entità.

▪ Morti

Sono deceduti 8 pazienti dopo la terapia con lornoxicam e 3 pazienti dopo il trattamento con farmaci di confronto; nessun caso è stato segnalato dopo la somministrazione parenterale di lornoxicam. La frequenza di morte per paziente/anno per lornoxicam è risultata 0,007; il valore corrispondente per il farmaco attivo di confronto era quasi tre volte maggiore (0,020).

Tre dei pazienti trattati con lornoxicam hanno partecipato a uno studio per la valutazione dell'efficacia di lornoxicam nel dolore da metastasi ossee nel cancro prostatico, che è risultata la causa di morte in due pazienti. Il terzo è deceduto per un infarto miocardico. Altri tre decessi sono stati causati da eventi cardiovascolari e si sono verificati in pazienti con patologie reumatologiche che partecipavano a studi a lungo termine. Tutte le morti segnalate per lornoxicam non sono state considerate in rapporto alla terapia dal ricercatore responsabile e possono riflettere la presenza di pazienti con diverse patologie che partecipavano a questi studi.

Raccomandazioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto

Controindicazioni - Paragrafo 4.3

- Per tutte le forme farmaceutiche e i dosaggi di lornoxicam

È stato convenuto di inserire le seguenti controindicazioni:

- *Terzo trimestre di gravidanza (cfr. paragrafo 4.6).*

Inoltre, è stata inserita la seguente precisazione, come convenuto dal PhVWP nell'ottobre 2005 e nel gennaio 2007:

- *Storia di emorragie o perforazioni gastroenteriche in rapporto a una precedente terapia con FANS*
- *Ulcera peptica attiva/sanguinante o relativa anamnesi (due o più episodi distinti di ulcerazione o emorragia dimostrati)*
- *Grave insufficienza cardiaca*

Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione – Paragrafo 4.5

La raccomandazione relativa al monitoraggio del farmaco è stata inserita nel riassunto delle caratteristiche del prodotto per alcuni farmaci responsabili di interazioni e che possono aumentare il rischio di tossicità in associazione con FANS/lornoxicam (ossia metotrexate, litio e ciclosporina).

- Per tutte le forme farmaceutiche e i dosaggi di lornoxicam

Si è convenuto di inserire le seguenti raccomandazioni:

- *Metotrexate: aumento della concentrazione sierica di metotrexate. È possibile un aumento della tossicità. Quando sia necessario utilizzare la terapia in associazione, deve essere effettuato un attento monitoraggio.*
- *Litio: i FANS inibiscono la clearance renale del litio; la concentrazione di litio pertanto può aumentare oltre i limiti di tossicità. Per questo motivo i livelli di litio devono essere monitorati, soprattutto nelle fasi di inizio, aggiustamento posologico e sospensione della terapia.*
- *Ciclosporina: aumento della concentrazione sierica di ciclosporina. La nefrotossicità della ciclosporina può essere aumentata tramite un effetto renale mediato dalle prostaglandine. Durante le terapie in associazione deve essere monitorata la funzione renale.*

Effetti indesiderati – Paragrafo 4.8

- Per tutte le forme farmaceutiche e i dosaggi di lornoxicam

Si è convenuto di inserire i seguenti effetti indesiderati: variazioni ponderali, ecchimosi, aumento del tempo di emorragia, broncospasmo, rinite, ulcera peptica perforata, porpora, aumento dei livelli di azotemia e creatinina.

La seguente precisazione è stata inserita come convenuto dal PhVWP nell'ottobre 2005 e nel gennaio 2007:

Gli eventi avversi dei FANS osservati più frequentemente sono di natura gastroenterica. Si possono verificare ulcere peptiche, perforazioni o emorragie gastroenteriche, a volte fatali, soprattutto negli anziani (cfr. paragrafo 4.4).

In associazione alla terapia con FANS sono stati segnalati edemi, ipertensione e insufficienza cardiaca.

Gli studi clinici e i dati epidemiologici suggeriscono che l'utilizzo di alcuni FANS (soprattutto ad alte dosi e nelle terapie a lungo termine) possa associarsi a un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio, infarto miocardico o ictus) (cfr. paragrafo 4.4).

- **Conclusioni**

In generale il richiedente ha risposto in modo soddisfacente alle domande sollevate durante la procedura, anche se persistono deficienze minime nella banca dati di sicurezza ed efficacia del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, relative principalmente agli studi clinici a breve termine condotti 15-20 anni fa.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha applicato le informazioni fondamentali del PhVWP sui FANS in rapporto a sicurezza gastroenterica, reazioni cutanee e sicurezza cardiovascolare (ottobre 2005).

Sono state prese in considerazione anche le recenti informazioni fondamentali del PhVWP relative alla sicurezza cardiovascolare dei FANS (gennaio 2007).

MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Considerato che

- scopo del deferimento era l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- i riassunti delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo proposti dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono stati valutati sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato.

Il CHMP ha raccomandato la modifica della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio, il cui riassunto delle caratteristiche del prodotto per Xefo e denominazioni associate (cfr. allegato I) è riportato nell'allegato III.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO IIIUSTRATIVO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xefo compresse rivestite con film da 4 mg (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati)
[Vedere l'Allegato I – Da completarsi a livello nazionale]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 4 mg di lornoxicam
Eccipienti: Lattosio 94 mg
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film
Compressa rivestita con film oblunga, da bianca a giallognola con iscrizione "L04"

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Sollievo a breve termine del dolore acuto di intensità da lieve a moderata
- Sollievo sintomatico del dolore e dell'infiammazione nell'osteoartrite
- Sollievo sintomatico del dolore e dell'infiammazione nell'artrite reumatoide

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Per tutti i pazienti il dosaggio adeguato deve essere istituito in base alla risposta individuale al trattamento.

Dolore

8-16 mg di lornoxicam al giorno suddivisi in 2 o 3 somministrazioni. Il dosaggio massimo giornaliero raccomandato è di 16 mg.

Osteoartrite ed Artrite Reumatoide

Il dosaggio iniziale raccomandato è di 12 mg di lornoxicam al giorno suddivisi in 2 o 3 somministrazioni. Il dosaggio di mantenimento non deve superare i 16 mg di lornoxicam al giorno.

Le compresse rivestite di Xefo sono formulate per una somministrazione orale e devono essere assunte con una quantità sufficiente di acqua.

Informazioni aggiuntive per specifici gruppi di pazienti

Bambini ed adolescenti

In mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, l'impiego di lornoxicam non è consigliato nei bambini ed adolescenti sotto i 18 anni di età.

Anziani

Non è necessaria alcuna specifica modifica del dosaggio nei pazienti anziani con età superiore ai 65 anni, ma Lornoxicam deve essere somministrato con precauzione, poiché in questi pazienti gli effetti avversi a carico della funzione gastrointestinale sono meno tollerati (vedere la sezione 4.4).

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, il dosaggio massimo giornaliero raccomandato è di 12 mg, suddivisi in 2 o 3 somministrazioni (vedere la sezione 4.4).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica moderata, il dosaggio massimo giornaliero raccomandato è di 12 mg, suddivisi in 2 o 3 somministrazioni (vedere la sezione 4.4).

Gli effetti indesiderati possono essere contenuti con l'impiego della dose efficace più bassa per il tempo più breve necessario a controllare i sintomi (vedere la sezione 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a lornoxicam o a uno degli eccipienti
- Trombocitopenia
- Ipersensibilità (sintomi come asma, rinite, angioedema o orticaria) ad altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), incluso l'acido acetilsalicilico
- Grave scompenso cardiaco
- Emorragia gastrointestinale, cerebrovascolare o altri fenomeni emorragici
- Precedenti episodi emorragici o perforazioni gastrointestinali, associati a precedente terapia con FANS
- Episodi di ulcera peptica/emorragie (due o più episodi distinti e comprovati di ulcerazione o sanguinamento), precedenti o in corso
- Grave insufficienza epatica
- Grave insufficienza renale (creatinina sierica > 700 µmol/L)
- Terzo trimestre di gravidanza (vedere la sezione 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

In presenza delle seguenti situazioni, lornoxicam deve essere somministrato solo dopo attenta valutazione del rischio-beneficio:

- Insufficienza renale: lornoxicam deve essere somministrato con precauzione nei pazienti con insufficienza renale da lieve (creatinina sierica 150-300 µmol/L) a moderata (creatinina sierica 300 – 700 µmol/L) poichè il mantenimento del flusso sanguigno renale è dipendente dalle prostaglandine renali. Nel caso in cui durante il trattamento si osservi un deterioramento della funzione renale, si deve interrompere la somministrazione di lornoxicam.
- La funzionalità renale deve essere monitorata nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore, con scompenso cardiaco, sottoposti a terapia con diuretici o ad un trattamento concomitante con medicinali per i quali si sospetti, o sia nota, capacità di causare un danno renale.
- Pazienti con disturbi della coagulazione: si raccomanda un attento monitoraggio clinico e una valutazione accurata degli esami di laboratorio (ad es. APTT).
- Insufficienza epatica (ad es. cirrosi epatica): nei pazienti con insufficienza epatica si deve istituire ad intervalli regolari un monitoraggio clinico ed una valutazione degli esami di laboratorio poichè, a seguito di trattamento con dosaggi giornalieri di 12-16 mg, si può verificare un accumulo di lornoxicam (aumento dell'AUC). Fenomeni di accumulo a parte, l'insufficienza epatica non sembra influire sui parametri farmacocinetici di lornoxicam, peraltro comparabili a quelli osservati in pazienti sani.
- Trattamento prolungato (superiore ai 3 mesi): si raccomandano regolari valutazioni degli esami di laboratorio indicativi dell'ematologia (emoglobina), della funzione renale (creatinina) e dell'attività enzimatica del fegato.
- Pazienti anziani con età superiore ai 65 anni: si raccomanda un monitoraggio della funzione renale ed epatica. Le precauzioni devono essere estese nel caso di pazienti anziani recentemente sottoposti ad intervento chirurgico.

Evitare l'uso di lornoxicam in concomitanza con FANS, inclusi gli inibitori selettivi della 2-cicloossigenasi.

Gli effetti indesiderati possono essere contenuti con l'impiego della dose efficace più bassa per il tempo più breve necessario a controllare i sintomi (vedere la sezione 4.2 e i rischi gastrointestinali e cardiovascolari sottostanti).

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione, con esito anche letale, sono state segnalate per tutti i FANS in qualsiasi momento del trattamento, con o senza sintomi premonitori o anche in assenza di precedenti casi di eventi gravi a carico del tratto gastrointestinale.

Nei pazienti che hanno manifestato casi di ulcera, in particolare se complicata da emorragie o perforazioni (vedere la sezione 4.3), e nei pazienti anziani il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione del tratto gastrointestinale, è maggiore con l'aumentare del dosaggio dei FANS. In questi pazienti si deve cominciare il trattamento partendo con il più basso dosaggio possibile. In questi pazienti, ed anche per i pazienti che richiedono in concomitanza un basso dosaggio di acido acetilsalicilico o di altri medicinali potenzialmente in grado di aumentare il rischio gastrointestinale (vedere sotto e la sezione 4.5), si deve tenere in considerazione l'istituzione di una terapia di combinazione con agenti protettivi (ad es. misoprostol o inibitori della pompa protonica). Si raccomanda un monitoraggio clinico a intervalli regolari.

Particolarmente nelle fasi iniziali del trattamento, i pazienti che hanno manifestato casi di tossicità gastrointestinale, soprattutto se anziani, devono essere invitati a segnalare qualsiasi sintomo inusuale a livello addominale (specialmente emorragia gastrointestinale).

Somministrare il medicinale con cautela nei pazienti che ricevono trattamenti concomitanti in grado di aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, quali ad es. i corticosteroidi orali, gli anticoagulanti come warfarin, gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina o inibitori dell'aggregazione piastrinica come l'acido acetilsalicilico (vedere la sezione 4.5).

Interrompere il trattamento nel caso in cui i pazienti trattati con lornoxicam segnalino sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con precedenti malattie gastrointestinali (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poichè la loro condizione potrebbe aggravarsi (vedere la sezione 4.8).

Negli anziani aumenta la frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragia e perforazione gastrointestinale che potrebbero risultare fatali (vedere la sezione 4.3).

Si richiede cautela nei pazienti con precedenti fenomeni ipertensivi e/o scompenso cardiaco, poichè fenomeni ritentivi ed edema sono stati associati alla terapia con FANS.

Nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata, si raccomanda un monitoraggio appropriato, poichè sono stati riportati fenomeni di ritenzione idrica ed edema associati all'impiego di FANS.

Dati provenienti da studi clinici ed epidemiologici indicano che l'impiego di alcuni FANS (in modo particolare in trattamenti a dosi elevate e a lungo termine) può essere associato con un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus). Non esistono dati sufficienti che escludano tale rischio per lornoxicam.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, ischemia cardiaca conclamata, arteriopatia periferica e/o malattia cerebrovascolare, devono essere trattati con lornoxicam solo dopo attenta considerazione. E' necessario fare le stesse considerazioni prima di iniziare un trattamento a lungo termine nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (come ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo).

Nell'ambito di una anestesia spinale o epidurale il trattamento concomitante con FANS ed eparina aumenta il rischio di ematoma spinale/epidurale (vedere la sezione 4.5).

Molto raramente l'impiego dei FANS ha portato alla segnalazione di reazioni cutanee gravi, alcune di esse fatali, inclusa la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (vedere la sezione 4.8). Poichè nella maggior parte dei casi l'inizio di tali fenomeni avviene nel primo mese di trattamento, i pazienti sembrano esposti a rischi maggiori nella fase iniziale della terapia. Alla prima manifestazione di rash cutaneo, lesioni della mucosa, o altri segni di ipersensibilità si deve interrompere il trattamento con lornoxicam.

Lornoxicam riduce la capacità di aggregazione piastrinica e aumenta il tempo di sanguinamento e conseguentemente è necessario prestare attenzione quando il medicinale è somministrato a pazienti con una tendenza all'aumento dei tempi di sanguinamento. Il rischio di nefrotossicità può aumentare in caso di trattamento con FANS e tacrolimo in conseguenza di una limitata sintesi di prostaciclina nel rene. Pertanto la funzione renale deve essere strettamente monitorata nei pazienti sottoposti a tale terapia di associazione.

Come per molti FANS, sono stati segnalati aumenti occasionali dei livelli di transaminasi sierica, aumenti della bilirubina sierica o di altri parametri della funzione epatica, così come aumenti nella creatinina sierica e dell'azoto ureico nel sangue ed altre anomalie dei parametri di laboratorio. Nel caso in cui tali anomalie siano significative o persistano nel tempo si deve interrompere la somministrazione di lornoxicam e devono essere prescritte indagini adeguate.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficienza di Lapp-lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono essere trattati con questo medicinale.

L'uso di lornoxicam, come qualsiasi altro farmaco noto per inibire la sintesi delle prostaglandine/cicloossigenasi, può influire negativamente sulla fertilità e quindi non è raccomandato nelle donne che desiderano una gravidanza. Nelle donne che presentano difficoltà di concepimento o sottoposte ad accertamenti per infertilità è opportuno considerare la sospensione di lornoxicam.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La concomitante somministrazione di lornoxicam con:

- Cimetidina: aumento delle concentrazioni plasmatiche di lornoxicam. (Non è stata dimostrata alcuna interazione tra lornoxicam e ranitidina, o lornoxicam e antiacidi).

- Anti-coagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, quali warfarin (vedere la sezione 4.4). E' necessario intraprendere un attento monitoraggio dell'INR.
- Fenprocumone: Diminuisce l'effetto indotto da fenprocumone.
- Eparina: i FANS aumentano il rischio di ematomi spinali o epidurali se somministrati in concomitanza ad eparina nell'ambito di un'anestesia spinale o epidurale.
- ACE inibitori: gli effetti antiipertensivi degli ACE inibitori possono diminuire.
- Diuretici: diminuisce l'effetto diuretico e l'efficacia antiipertensiva dei diuretici dell'ansa e tiazidici.
- Bloccanti beta-adrenergici: diminuisce l'efficacia antiipertensiva.
- Digossina: diminuisce la clearance renale della digossina.
- Corticosteroidi: aumenta il rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere la sezione 4.4).
- Antibiotici chinolonici (Chinolone): aumenta il rischio di crisi convulsive.
- Inibitori dell'aggregazione piastrinica: aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere la sezione 4.4).
- Altri FANS: aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale.
- Metotrexato: aumenta la concentrazione sierica di metotrexato. Può aumentare la tossicità. Si deve intraprendere un attento monitoraggio in caso di terapia concomitante.
- Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere la sezione 4.4).
- Litio: i FANS inibiscono la clearance renale del litio, di conseguenza la concentrazione sierica del litio può aumentare oltre i limiti della tossicità. Pertanto, specialmente all'inizio della terapia, è necessario monitorare i livelli di litio sierico per correggere o sospendere il trattamento.
- Ciclosporina: aumenta la concentrazione sierica di ciclosporina. La nefrotossicità della ciclosporina può essere pronunciata a seguito degli effetti mediati dalla prostaglandina renale. Durante il trattamento combinato si deve monitorare la funzione renale.
- Sulfoniluree: aumenta il rischio di ipoglicemia.
- Induttori noti ed inibitori degli isoenzimi CYP2C9: lornoxicam (come altri FANS il cui metabolismo dipende dal citocromo P450 2C9 (isoenzima CYP2C9) interagisce con induttori noti e inibitori degli isoenzimi CYP2C9 (vedere la sezione 5.2 Biotrasformazione).
- Tacrolimo: a causa della limitata sintesi di prostaciclina nel rene, aumenta il rischio di nefrotossicità. E' necessario monitorare la funzione renale durante il trattamento concomitante.

L'assunzione di cibo può diminuire l'assorbimento di circa il 20% ed aumentare il valore di Tmax.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Lornoxicam è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza e non dovrebbe essere assunto durante il primo e secondo trimestre della gravidanza (parto incluso) poichè non sono disponibili dati clinici in tale condizione.

Non ci sono sufficienti dati relativamente all'impiego di lornoxicam in donne gravide. Gli studi negli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere la sezione 5.3).

L'inibizione della sintesi di prostaglandina può influire negativamente sulla gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. I dati raccolti dagli studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio d'aborto spontaneo e di malformazione cardiaca a seguito dell'uso di un inibitore della sintesi di prostaglandina nelle prime fasi della gravidanza. Si ritiene che il rischio aumenti con l'aumentare del dosaggio e della durata del trattamento. Negli animali, la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine ha dimostrato di provocare, prima e dopo, un aumento di rischio del distacco dell'embrione e letalità embrio-fetale. Durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, gli inibitori della sintesi di prostaglandina non dovrebbero essere somministrati a meno che non sia chiaramente necessario.

Gli inibitori della sintesi di prostaglandina somministrati durante il terzo trimestre di gravidanza possono esporre il feto a tossicità cardiopolmonare (chiusura prematura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare) e a una disfunzione renale che può portare a insufficienza renale e quindi ad una ridotta quantità di liquido amniotico. Al termine della gravidanza, gli inibitori della sintesi di prostaglandina possono esporre la madre ed il feto ad un aumento del tempo di sanguinamento e all'inibizione delle contrazioni uterine, con conseguente ritardo o prolungamento del travaglio. Quindi, l'impiego di lornoxicam è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere la sezione 4.3).

Allattamento

Non sono disponibili dati relativi alla secrezione di lornoxicam nel latte materno. Lornoxicam è escreto nel latte dei ratti a concentrazioni relativamente elevate. Pertanto lornoxicam non deve essere somministrato alle donne che allattano al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

I pazienti trattati con lornoxicam e che accusino vertigini e/o sonnolenza si devono astenere dal guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente osservati nel corso dei trattamenti con FANS sono di natura gastrointestinale. A seguito della somministrazione di FANS sono state segnalate ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatali, soprattutto nei pazienti anziani (vedere la sezione 4.4). Nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, riacutizzazioni di coliti e morbo di Crohn (vedere la sezione 4.4) sono stati riportati a seguito di somministrazione di FANS. Meno frequentemente è stata osservata gastrite.

Circa il 20% dei pazienti trattati con lornoxicam può incorrere in reazioni avverse. Gli eventi indesiderati più frequenti di lornoxicam includono nausea, dispepsia, indigestione, dolore addominale, vomito, e diarrea. Sulla base degli studi disponibili, questi sintomi sono stati generalmente osservati in meno del 10% dei pazienti.

Sono stati riportati episodi di edema, ipertensione e scompenso cardiaco, in associazione al trattamento con FANS.

Dati provenienti da studi clinici ed epidemiologici suggeriscono che l'impiego di alcuni FANS (in modo particolare in trattamenti a dosi elevate e a lungo termine) possono essere associati con un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere sezione 4.4).

A seguire sono elencati gli effetti indesiderati che generalmente si sono verificati in più dello 0,05% dei 6.417 pazienti trattati nel corso degli studi clinici di Fase II, III e IV.

Molto comuni ($\geq 1/10$); Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto rari ($< 1/10.000$).

Infezioni ed infestazioni

Rari: Faringite.

Sangue e disturbi del sistema linfatico

Rari: Anemia, trombocitopenia, leucopenia, prolungamento del tempo di sanguinamento.

Molto rari: ecchimosi.

Disturbi del sistema immunitario

Rari: Ipersensibilità.

Metabolismo e disturbi dell'alimentazione

Non comuni: Anoressia, variazioni di peso.

Disturbi di tipo psichiatrico

Non comuni: Insonnia, depressione.

Rari: Confusione, nervosismo, agitazione.

Disturbi del sistema nervoso

Comuni: Cefalea lieve e transitoria, vertigini.

Rari: Sonnolenza, parestesia, disgeusia, tremori, emicrania.

Disturbi della vista

Non comuni: Congiuntivite

Rari: Disturbi della visione.

Disturbi dell'udito e labirintici

Non comuni: Vertigini, tinnito.

Disturbi cardiaci

Non comuni: Palpitazioni, tachicardia, edema, scompenso cardiaco.

Disturbi vascolari

Non comuni: Rossore, edema.

Rari: Ipertensione, vampate di calore, emorragia, ematoma.

Disturbi respiratori, toracici e mediastinici

Non comuni: Rinite

Rari: Dispnea, tosse, broncospasmo.

Disturbi gastrointestinali

Comuni: Nausea, dolore addominale, dispepsia, diarrea, vomito.

Non comuni: Costipazione, flatulenza, eruttazione, secchezza delle fauci, gastrite, ulcera gastrica, dolore del tratto addominale superiore, ulcera duodenale, ulcerazione della bocca.

Rari: Melena, ematemesi, stomatite, esofagite, reflusso gastro-esofageo, disfagia, stomatite aftosa, glossite, ulcera peptica perforata.

Disordini epatobiliari

Non comuni: Aumento dei livelli dei parametri della funzione epatica, SGPT (ALT) o SGOT (AST).

Rari: Funzione epatica anormale.

Molto rari: Danno epatocellulare.

Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: Rash, prurito, iperidrosi, rash eritematoso, orticaria, alopecia.

Rari: Dermatite, porpora.

Molto rari: Edema e reazioni bollose, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica.

Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo

Non comuni: Artralgia.

Rari: Dolore alle ossa, spasmi muscolari, mialgia.

Disturbi renali ed urinari

Rari: Nitturia, disturbi della minzione, aumento dell'azoto ureico nel sangue e dei livelli di creatinina.

Disturbi generali e alterazioni nel sito di somministrazione

Non comuni: Malessere, edema facciale.

Rari: Astenia.

4.9 Sovradosaggio

Attualmente, non esiste una esperienza clinica sul sovradosaggio tale da permettere una definizione delle conseguenze, o da indicare specifici rimedi. Tuttavia, in conseguenza di un sovradosaggio di lornoxicam, ci si può attendere un'insorgenza dei seguenti sintomi: nausea, vomito, sintomi cerebrali (vertigini, disturbi della vista). Sintomi gravi sono l'atassia che può progredire fino al coma e i crampi, danni epatici e renali e possibili disturbi della coagulazione.

Nel caso di un evidente o di un sospetto sovradosaggio, si deve sospendere il trattamento. Data la sua breve emivita, lornoxicam viene rapidamente escreto. Lornoxicam non è dializzabile. Al momento, non è noto alcun specifico antidoto. Devono essere considerate le consuete misure di emergenza quali la lavanda gastrica. In base a principi di adsorbimento, solo la somministrazione di carbone attivo subito dopo l'assunzione di lornoxicam può portare ad un diminuito assorbimento della preparazione. I disturbi gastrointestinali possono per esempio essere trattati con un analogo della prostaglandina o ranitidina.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antiinfiammatori ed antireumatici, non-steroidi, oxicam.

Lornoxicam è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo con proprietà analgesiche ed appartiene alla classe degli oxicam. Il meccanismo d'azione di lornoxicam è principalmente correlabile all'inibizione della sintesi della prostaglandina (inibizione dell'enzima della cicloossigenasi) che porta alla desensibilizzazione dei nocicettori periferici e conseguentemente inibisce l'infiammazione. E' stato anche ipotizzato un effetto centrale sulla nocicezione che sembra essere indipendente dagli effetti antiinfiammatori.

Lornoxicam non ha effetto sui segni vitali (ad es. temperatura corporea, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, pressione sanguigna, ECG, spirometria).

Le proprietà analgesiche di lornoxicam sono state dimostrate con successo in differenti studi condotti durante lo sviluppo clinico del farmaco.

A causa di irritazione gastrointestinale locale e di un effetto sistemico ulcerogeno correlabile all'inibizione della sintesi della prostaglandina (PG), come evidenziato anche per altri FANS, le sequele gastrointestinali sono effetti indesiderati comuni osservati a seguito di trattamento con lornoxicam.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lornoxicam viene rapidamente e quasi completamente assorbito dal tratto gastrointestinale. Le massime concentrazioni plasmatiche si ottengono dopo circa 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta di lornoxicam è del 90-100%. Non è stato osservato alcun effetto di primo passaggio. Il valore medio dell'emivita di eliminazione è di 3-4 ore.

L'assunzione di lornoxicam con il cibo riduce il valore di C_{max} di circa il 30% ed il T_{max} aumenta da 1,5 a 2,3 ore. L'assorbimento di lornoxicam (calcolato in base all'AUC) può ridursi del 20%.

Distribuzione

Lornoxicam è presente nel plasma in forma immodificata e come metabolita idrossilato. Indipendentemente dalla concentrazione, la capacità di lornoxicam di legarsi alle proteine plasmatiche è del 99%.

Biotrasformazione

Per idrossilazione, lornoxicam è ampiamente metabolizzato nel fegato principalmente per formazione della forma inattiva 5-idrossilornoxicam. L'enzima CYP2C9 è coinvolto nella biotrasformazione di lornoxicam. A causa del polimorfismo genetico, per questo enzima sussistono metabolizzatori lenti ed estensivi; nei soggetti che presentano un metabolismo lento si può verificare un aumento marcato dei livelli plasmatici di lornoxicam. Il metabolita idrossilato è privo di attività farmacologica. Lornoxicam è completamente metabolizzato, ed è escreto come sostanza inattiva per 2/3 dal fegato e per 1/3 dai reni.

Quando studiato in modelli animali, lornoxicam non ha indotto attività degli enzimi epatici. In base ai dati provenienti da studi clinici, non c'è evidenza di accumulo di lornoxicam dopo somministrazioni ripetute, quando somministrato secondo il dosaggio raccomandato. Questa evidenza è stata supportata dai dati di monitoraggio del farmaco provenienti da studi clinici della durata di 12 mesi.

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione del farmaco è di 3-4 ore. A seguito di somministrazione orale circa il 50% viene escreto nelle feci ed il 42% attraverso i reni, principalmente come 5-idrossilornoxicam. L'emivita di eliminazione del 5-idrossilornoxicam è di circa 9 ore dopo somministrazione parenterale di una singola o doppia dose giornaliera.

Nei pazienti anziani di età superiore a 65 anni, la clearance è ridotta del 30-40%. Clearance ridotta a parte, non c'è una differenza significativa del profilo cinetico di lornoxicam nei pazienti anziani.

Fatta eccezione per i fenomeni di accumulo che si verificano in pazienti con malattia cronica del fegato trattati per 7 giorni con dosaggi giornalieri di 12 e 16 mg, non c'è una differenza significativa del profilo cinetico di lornoxicam nei pazienti con insufficienza epatica o renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, e potenziale cancerogeno, i dati preclinici dimostrano l'assenza di pericoli particolari per l'uomo.

In diverse specie, a seguito di studi di tossicità a dose singola e ripetute, lornoxicam ha causato tossicità renale ed ulcerazione gastrointestinale.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandina ha comportato, prima e dopo, un aumento di rischio del distacco dell'embrione e letalità embrio-fetale. Inoltre, l'aumentata incidenza di diverse malformazioni, incluse quelle di tipo cardiovascolare, sono state riportate negli animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi di prostaglandina durante il periodo organogenetico.

Nel ratto, lornoxicam ha interferito sulla fertilità (effetti su ovulazione e impianto), e ha comportato conseguenze durante la gravidanza ed il parto. Nel coniglio e nel ratto, a causa dell'inibizione della cicloossigenasi, lornoxicam ha indotto una chiusura prematura del dotto arterioso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Povidone K 30

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Film:

Macrogol

Titanio diossido (E171)

Talco

Idrossipropilmetilcellulosa

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Blister: Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Flacone: Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister:

Accoppiato in PVC opaco/Alluminio. Ogni blister contiene 10 compresse rivestite.

Confezioni: 10, 20, 30, 50 e 100 compresse rivestite.

Flacone:

Vetro ambrato di classe III (idrolitica) con chiusure avvitabili in alluminio.

Confezioni: 250 e 500 compresse rivestite.

Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento

Nessuna in particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere l'Allegato I – Da completarsi a livello nazionale].

{Nome e indirizzo}

{Numero di telefono}

{Numero di fax}

{Indirizzo e-mail}

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completarsi a livello nazionale].

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Da completarsi a livello nazionale].

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Da completarsi a livello nazionale].

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xefo compresse rivestite con film da 8 mg (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati)
[Vedere l'Allegato I – Da completarsi a livello nazionale]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 8 mg di lornoxicam
Eccipienti: Lattosio 90 mg
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film
Compressa rivestita con film oblunga, da bianca a giallognola con iscrizione "L08"

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Sollievo a breve termine del dolore acuto di intensità da lieve a moderata.
- Sollievo sintomatico del dolore e dell'infiammazione nell'osteoartrite.
- Sollievo sintomatico del dolore e dell'infiammazione nell'artrite reumatoide.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Per tutti i pazienti il dosaggio adeguato deve essere istituito in base alla risposta individuale al trattamento.

Dolore

8-16 mg di lornoxicam al giorno suddivisi in 2 o 3 somministrazioni. Il dosaggio massimo giornaliero raccomandato è di 16 mg.

Osteoartrite ed Artrite Reumatoide

Il dosaggio iniziale raccomandato è di 12 mg di lornoxicam al giorno suddivisi in 2 o 3 somministrazioni. Il dosaggio di mantenimento non deve superare i 16 mg di lornoxicam al giorno.

Le compresse rivestite di Xefo sono formulate per una somministrazione orale e devono essere ingerite con una quantità sufficiente di acqua.

Informazioni aggiuntive per specifici gruppi di pazienti

Bambini ed adolescenti

In mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, l'impiego di lornoxicam non è consigliato nei bambini ed adolescenti sotto i 18 anni di età.

Anziani

Salvo insufficienza renale o epatica, non è necessaria alcuna specifica modifica del dosaggio nei pazienti anziani con età superiore ai 65 anni. Lornoxicam deve essere somministrato con precauzione negli anziani, poiché in questi pazienti gli effetti avversi a livello gastrointestinale sono meno tollerati (vedere la sezione 4.4).

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, il dosaggio massimo giornaliero raccomandato è di 12 mg, suddivisi in 2 o 3 somministrazioni (vedere la sezione 4.4).

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica moderata, il dosaggio massimo giornaliero raccomandato è di 12 mg suddivisi in 2 o 3 somministrazioni (vedere la sezione 4.4).

Gli effetti indesiderati possono essere contenuti con l'impiego della dose efficace più bassa per il tempo più breve necessario a controllare i sintomi (vedere la sezione 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a lornoxicam o ad uno degli eccipienti
- Trombocitopenia
- Ipersensibilità (sintomi come asma, rinite, angioedema o orticaria) ad altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), incluso l'acido acetilsalicilico
- Grave scompenso cardiaco
- Emorragia gastrointestinale, cerebrovascolare o altri fenomeni emorragici
- Precedenti episodi emorragici o perforazioni gastroentericali, associati a precedente terapia con FANS
- Episodi di ulcera peptica/emorragie (due o più episodi distinti e comprovati di ulcerazione o sanguinamento) precedenti, o in corso
- Grave insufficienza epatica
- Grave insufficienza renale (creatinina sierica > 700 µmol/L)
- Terzo trimestre di gravidanza (vedere la sezione 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

In presenza delle seguenti situazioni, lornoxicam deve essere somministrato solo dopo attenta valutazione del rischio-beneficio:

- Insufficienza renale: lornoxicam deve essere somministrato con precauzione nei pazienti con insufficienza renale da lieve (creatinina sierica 150-300 µmol/L) a moderata (creatinina sierica 300 – 700 µmol/L) poichè il mantenimento del flusso sanguigno renale è dipendente dalle prostaglandine renali. Nel caso in cui durante il trattamento si osservi un deterioramento della funzione renale, si deve interrompere la somministrazione di lornoxicam.
- La funzionalità renale deve essere monitorata nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore, con scompenso cardiaco, sottoposti a terapia con diuretici o ad un trattamento concomitante con medicinali per i quali si sospetti, o sia nota, capacità di causare un danno renale.
- Pazienti con disturbi della coagulazione: si raccomanda un attento monitoraggio clinico e una valutazione accurata degli esami di laboratorio (ad es. APTT).
- Insufficienza epatica (ad es. cirrosi epatica): nei pazienti con insufficienza epatica si deve istituire ad intervalli regolari un monitoraggio clinico ed una valutazione degli esami di laboratorio poichè, a seguito di trattamento con dosaggi giornalieri di 12-16 mg, si può verificare un accumulo di lornoxicam (aumento dell'AUC). Fenomeni di accumulo a parte, l'insufficienza epatica non sembra influire sui parametri farmacocinetici di lornoxicam, peraltro comparabili a quelli osservati in pazienti sani.
- Trattamento prolungato (superiore ai 3 mesi): si raccomandano regolari valutazioni degli esami di laboratorio indicativi dell'ematologia (emoglobina), della funzione renale (creatinina) e dell'attività enzimatica del fegato.
- Pazienti anziani con età superiore ai 65 anni: si raccomanda un monitoraggio della funzione renale ed epatica. Le precauzioni devono essere estese nel caso di pazienti anziani recentemente sottoposti a intervento chirurgico.

Evitare l'uso di lornoxicam in concomitanza con FANS, inclusi gli inibitori selettivi della 2-cicloossigenasi.

Gli effetti indesiderati possono essere contenuti con l'impiego della dose efficace più bassa per il tempo più breve necessario a controllare i sintomi. (Vedere la sezione 4.2 e i rischi gastroentericali e cardiovascolari sottostanti).

Emorragia gastroentericale, ulcerazione e perforazione: emorragia gastroentericale, ulcerazione o perforazione, con esito anche letale, sono state segnalate per tutti i FANS in qualsiasi momento del trattamento, con o senza sintomi premonitori o anche in assenza di precedenti casi di eventi gravi a carico del tratto gastroentericale.

Nei pazienti che hanno manifestato casi di ulcera, in particolare se complicata da emorragie o perforazioni (vedere la sezione 4.3), e nei pazienti anziani il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione del tratto gastroentericale, è maggiore con l'aumentare del dosaggio dei FANS. In questi pazienti si deve cominciare il trattamento partendo con il più basso dosaggio possibile. Per questi pazienti, ed anche per i pazienti che richiedono in concomitanza un basso dosaggio di acido acetilsalicilico o di altri medicinali potenzialmente in grado di aumentare il rischio gastroentericale (vedere sotto e la sezione 4.5), si deve tenere in considerazione l'istituzione di una terapia di combinazione con agenti protettivi (ad es. misoprostol o inibitori della pompa protonica). Si raccomanda un monitoraggio clinico a intervalli regolari.

Particolarmente nelle fasi iniziali del trattamento, i pazienti che hanno manifestato casi di tossicità gastrointestinale, soprattutto se anziani, devono essere invitati a segnalare qualsiasi sintomo inusuale a livello addominale (specialmente emorragia gastrointestinale).

Somministrare il medicinale con cautela nei pazienti che ricevono trattamenti concomitanti in grado di aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, quali ad es. i corticosteroidi orali, gli anticoagulanti come warfarin, gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina o inibitori dell'aggregazione piastrinica come l'acido acetilsalicilico (vedere la sezione 4.5).

Interrompere il trattamento nel caso in cui i pazienti trattati con lornoxicam segnalino sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con precedenti malattie gastrointestinali (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poichè la loro condizione potrebbe aggravarsi (vedere la sezione 4.8).

Negli anziani aumenta la frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragia e perforazione gastrointestinale che potrebbero risultare fatali (vedere la sezione 4.3).

Si richiede cautela nei pazienti con precedenti fenomeni ipertensivi e/o scompenso cardiaco, poichè fenomeni ritentivi ed edema sono stati associati alla terapia con FANS.

Nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata, si raccomanda un monitoraggio appropriato, poiché sono stati riportati casi di ritenzione idrica ed edema associati all'impiego di FANS.

Dati provenienti da studi clinici ed epidemiologici indicano che l'impiego di alcuni FANS (in modo particolare in trattamenti a dosi elevate e a lungo termine) può essere associato con un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus). Non esistono dati sufficienti che escludano tale rischio per lornoxicam.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, ischemia cardiaca conclamata, arteriopatia periferica e/o malattia cerebrovascolare, devono essere trattati con lornoxicam solo dopo attenta considerazione. E' necessario fare le stesse considerazioni prima di iniziare un trattamento a lungo termine nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (come ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo).

Nell'ambito di una anestesia spinale o epidurale il trattamento concomitante con FANS ed eparina aumenta il rischio di ematoma spinale/epidurale (vedere la sezione 4.5).

Molto raramente l'impiego dei FANS ha portato alla segnalazione di reazioni cutanee gravi, alcune di esse fatali, inclusa la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (vedere la sezione 4.8). Poichè nella maggior parte dei casi l'inizio di tali fenomeni avviene nel primo mese di trattamento, i pazienti sembrano esposti a rischi maggiori nella fase iniziale della terapia. Alla prima manifestazione di rash cutaneo, lesioni della mucosa, o altri segni di ipersensibilità si deve interrompere il trattamento con lornoxicam.

Lornoxicam riduce la capacità di aggregazione piastrinica e aumenta il tempo di sanguinamento; conseguentemente, è necessario prestare attenzione quando il medicinale è somministrato a pazienti con una tendenza all'aumento dei tempi di sanguinamento.

Il rischio di nefrotossicità può aumentare in caso di trattamento con FANS e tacrolimo in conseguenza di una limitata sintesi di prostaciclina nel rene. Pertanto la funzione renale deve essere strettamente monitorata nei pazienti sottoposti a tale terapia di associazione.

Come per molti FANS, sono stati segnalati aumenti occasionali dei livelli di transaminasi sierica, aumenti della bilirubina sierica o di altri parametri della funzione epatica, così come aumenti nella creatinina sierica e dell'azoto ureico nel sangue ed altre anomalie dei parametri di laboratorio. Nel caso in cui tali anomalie siano significative o persistano nel tempo si deve interrompere la somministrazione di lornoxicam e devono essere prescritte indagini adeguate.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficienza di Lapp-lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono essere trattati con questo medicinale.

L'uso di lornoxicam, come qualsiasi altro farmaco noto per inibire la sintesi delle prostaglandine/cicloossigenasi, può influire negativamente sulla fertilità e quindi non è raccomandato nelle donne che desiderano una gravidanza. Nelle donne che presentano difficoltà di concepimento o sottoposte ad accertamenti per infertilità è opportuno considerare la sospensione di lornoxicam.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La concomitante somministrazione di lornoxicam con:

- Cimetidina: aumento delle concentrazioni plasmatiche di lornoxicam. (Non è stata dimostrata alcuna interazione tra lornoxicam e ranitidina, o lornoxicam e antiacidi).
- Anti-coagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, quali warfarin (vedere la sezione 4.4). E' necessario intraprendere un attento monitoraggio dell'INR.
- Fenprocumone: diminuisce l'effetto indotto da fenprocumone.
- Eparina: i FANS aumentano il rischio di ematomi spinali o epidurali se somministrati in concomitanza ad eparina nell'ambito di un'anestesia spinale o epidurale.
- ACE inibitori: gli effetti antiipertensivi degli ACE inibitori possono diminuire.
- Diuretici: diminuisce l'effetto diuretico e l'efficacia antiipertensiva dei diuretici dell'ansa e tiazidici.
- Bloccanti beta-adrenergici: diminuisce l'efficacia antiipertensiva.
- Digossina: diminuisce la clearance renale della digossina.
- Corticosteroidi: aumenta il rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere la sezione 4.4).
- Antibiotici chinolonici (Chinolone): aumenta il rischio di crisi convulsive.
- Inibitori dell'aggregazione piastrinica: aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere la sezione 4.4).
- Altri FANS: aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale.
- Metotrexato: aumenta la concentrazione sierica di metotrexato. Può aumentare la tossicità. E' necessario intraprendere un attento monitoraggio in caso di terapia concomitante.
- Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere la sezione 4.4).
- Litio: i FANS inibiscono la clearance renale del litio, di conseguenza la concentrazione sierica del litio può aumentare oltre i limiti della tossicità. Pertanto, specialmente all'inizio della terapia, è necessario monitorare i livelli di litio sierico per correggere o sospendere il trattamento.
- Ciclosporina: aumenta la concentrazione sierica di ciclosporina. La nefrotossicità della ciclosporina può essere pronunciata a seguito degli effetti mediati dalla prostaglandina renale. Durante il trattamento combinato si deve monitorare la funzione renale.
- Sulfoniluree: aumenta il rischio di ipoglicemia.
- Induttori noti ed inibitori degli isoenzimi CYP2C9: lornoxicam (come altri FANS il cui metabolismo dipende dal citocromo P450 2C9 (isoenzima CYP2C9) interagisce con induttori noti e inibitori degli isoenzimi CYP2C9 (vedere la sezione 5.2 Biotrasformazione).
- Tacrolimo: a causa della limitata sintesi di prostaciclina nel rene, aumenta il rischio di nefrotossicità. Si deve monitorare la funzione renale durante il trattamento concomitante.

L'assunzione di cibo può diminuire l'assorbimento di circa il 20% ed aumentare il valore di Tmax.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Lornoxicam è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza e non dovrebbe essere assunto durante il primo e secondo trimestre della gravidanza (parto incluso) poichè non sono disponibili dati clinici in tale condizione.

Non ci sono sufficienti dati relativamente all'impiego di lornoxicam in donne gravide. Gli studi negli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere la sezione 5.3).

L'inibizione della sintesi di prostaglandina può influire negativamente sulla gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. I dati raccolti dagli studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio d'aborto spontaneo e di malformazione cardiaca a seguito dell'uso di un inibitore della sintesi di prostaglandina nelle prime fasi della gravidanza. Si ritiene che il rischio aumenti con l'aumentare del dosaggio e della durata del trattamento. Negli animali, la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine ha dimostrato di provocare, prima e dopo, un aumento di rischio del distacco dell'embrione e letalità embrio-fetale. Durante il primo e secondo

trimestre di gravidanza, gli inibitori della sintesi di prostaglandina non dovrebbero essere somministrati a meno che non sia chiaramente necessario.

Gli inibitori della sintesi di prostaglandina somministrati durante il terzo trimestre di gravidanza possono esporre il feto a tossicità cardiopolmonare (chiusura prematura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare) e a una disfunzione renale che può portare a insufficienza renale e quindi ad una ridotta quantità di liquido amniotico. Al termine della gravidanza, gli inibitori della sintesi di prostaglandina possono esporre la madre ed il feto ad un aumento del tempo di sanguinamento e all'inibizione delle contrazioni uterine, con conseguente ritardo o prolungamento del travaglio. Quindi, l'impiego di lornoxicam è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere la sezione 4.3).

Allattamento

Non sono disponibili dati relativi alla secrezione di lornoxicam nel latte materno. Lornoxicam è escreto nel latte dei ratti a concentrazioni relativamente elevate. Pertanto lornoxicam non deve essere somministrato alle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

I pazienti trattati con lornoxicam e che accusino vertigini e/o sonnolenza si devono astenere dal guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente osservati nel corso dei trattamenti con FANS sono di natura gastrointestinale. A seguito della somministrazione di FANS sono state segnalate ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatali, soprattutto nei pazienti anziani (vedere la sezione 4.4). Nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, riacutizzazioni di coliti e morbo di Crohn (vedere la sezione 4.4), sono stati riportati a seguito di somministrazione di FANS. Meno frequentemente è stata osservata gastrite.

Circa il 20% dei pazienti trattati con lornoxicam può incorrere in reazioni avverse. Gli eventi indesiderati più frequenti di lornoxicam includono nausea, dispepsia, indigestione, dolore addominale, vomito, e diarrea. Sulla base degli studi disponibili, questi sintomi sono stati generalmente osservati in meno del 10% dei pazienti.

Sono stati riportati episodi di edema, ipertensione e scompenso cardiaco, in associazione al trattamento con FANS.

Dati provenienti da studi clinici ed epidemiologici indicano che l'impiego di alcuni FANS (in modo particolare in trattamenti a dosi elevate e a lungo termine) possono essere associati con un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere sezione 4.4).

A seguire sono elencati gli effetti indesiderati che generalmente si sono verificati in più dello 0,05% dei 6.417 pazienti trattati nel corso degli studi clinici di Fase II, III e IV.

Molto comuni ($\geq 1/10$); Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto rari ($< 1/10.000$).

Infezioni ed infestazioni

Rari: Faringite.

Sangue e disturbi del sistema linfatico

Rari: Anemia, trombocitopenia, leucopenia, prolungamento del tempo di sanguinamento

Molto rari: Ecchimosi.

Disturbi del sistema immunitario

Rari: Ipersensibilità.

Metabolismo e disturbi dell'alimentazione

Non comuni: Anoressia, variazioni di peso.

Disturbi di tipo psichiatrico

Non comuni: Insonnia, depressione.
Rari: Confusione, nervosismo, agitazione.

Disturbi del sistema nervoso

Comuni: Cefalea lieve e transitoria, vertigini.
Rari: Sonnolenza, parestesia, disgeusia, tremori, emicrania.

Disturbi della vista

Non comuni: Congiuntivite
Rari: Disturbi della visione.

Disturbi dell'udito e labirintici

Non comuni: Vertigini, tinnito.

Disturbi cardiaci

Non comuni: Palpitazioni, tachicardia, edema, scompenso cardiaco.

Disturbi vascolari

Non comuni: Rossore, edema.
Rari: Ipertensione, vampate di calore, emorragia, ematoma.

Disturbi respiratori, toracici e mediastinici

Non comuni: Rinite.
Rari: Dispnea, tosse, broncospasmo.

Disturbi gastrointestinali

Comuni: Nausea, dolore addominale, dispepsia, diarrea, vomito.
Non comuni: Costipazione, flatulenza, eruttazione, secchezza delle fauci, gastrite, ulcera gastrica, dolore del tratto addominale superiore, ulcera duodenale, ulcerazione della bocca.
Rari: Melena, ematemesi, stomatite, esofagite, reflusso gastro-esofageo, disfagia, stomatite aftosa, glossite, ulcera peptica perforata.

Disordini epatobiliari

Non comuni: Aumento dei livelli dei parametri della funzione epatica, SGPT (ALT) o SGOT (AST).
Rari: Funzione epatica anormale.
Molto rari: Danno epatocellulare.

Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: Rash, prurito, iperidrosi, rash eritematoso, orticaria, alopecia.
Rari: Dermatite, porpora.
Molto rari: Edema e reazioni bollose, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica.

Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo

Non comuni: Artralgia.
Rari: Dolore alle ossa, spasmi muscolari, mialgia.

Disturbi renali ed urinari

Rari: Nitturia, disturbi della minzione, aumento dell'azoto ureico nel sangue e dei livelli di creatinina.

Disturbi generali e alterazioni nel sito di somministrazione

Non comuni: Malessere, edema facciale.
Rari: Astenia.

4.9 Sovradosaggio

Attualmente, non esiste una esperienza clinica sul sovradosaggio tale da permettere una definizione delle conseguenze, o da indicare specifici rimedi. Tuttavia, in conseguenza di un sovradosaggio di lornoxicam, ci si può attendere un'insorgenza dei seguenti sintomi: nausea, vomito, sintomi cerebrali (vertigini, disturbi della

visione). Sintomi gravi sono l'atassia che può progredire fino al coma e i crampi, danni epatici e renali e possibili disturbi della coagulazione.

Nel caso di evidente o sospetto sovradosaggio, si deve sospendere il trattamento. Data la sua breve emivita, lornoxicam viene rapidamente escreto. Lornoxicam non è dializzabile. Al momento, non è noto alcun specifico antidoto. Devono essere considerate le consuete misure di emergenza quali la lavanda gastrica. In base ai principi di adsorbimento, solo la somministrazione di carbone attivo subito dopo l'assunzione di lornoxicam può portare ad un diminuito assorbimento della preparazione. I disturbi gastrointestinali possono per esempio essere trattati con un analogo della prostaglandina o ranitidina.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antiinfiammatori ed antireumatici, non-steroidi, oxicam.

Codice ATC: M01 AC05

Lornoxicam è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo con proprietà analgesiche ed appartiene alla classe degli oxicam. Il meccanismo d'azione di lornoxicam è principalmente correlabile all'inibizione della sintesi della prostaglandina (inibizione dell'enzima della cicloossigenasi) che porta alla desensibilizzazione dei nocicettori periferici e conseguentemente inibisce l'infiammazione. E' stato anche ipotizzato un effetto centrale sulla nocicezione che sembra essere indipendente dagli effetti antiinfiammatori.

Lornoxicam non ha effetto sui segni vitali (ad es. temperatura corporea, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, pressione sanguigna, ECG, spirometria).

Le proprietà analgesiche di lornoxicam sono state dimostrate con successo in differenti studi condotti durante lo sviluppo clinico del farmaco.

A causa di irritazione gastrointestinale locale e di un effetto sistemico ulcerogeno correlabile all'inibizione della sintesi della prostaglandina (PG), come evidenziato anche per altri FANS, le sequele gastrointestinali sono effetti indesiderabili comuni osservati a seguito di trattamento con lornoxicam.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lornoxicam viene rapidamente e quasi completamente assorbito dal tratto gastrointestinale. Le massime concentrazioni plasmatiche si ottengono dopo circa 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta di lornoxicam è del 90-100%. Non è stato osservato alcun effetto di primo passaggio. Il valore medio dell'emivita di eliminazione è di 3-4 ore.

L'assunzione di lornoxicam con il cibo riduce il valore di C_{max} di circa il 30% ed il T_{max} aumenta da 1,5 a 2,3 ore. L'assorbimento di lornoxicam (calcolato in base all'AUC) può ridursi del 20 %.

Distribuzione

Lornoxicam è presente nel plasma in forma immodificata e come metabolita idrossilato. Indipendentemente dalla concentrazione, la capacità di lornoxicam di legarsi alle proteine plasmatiche è del 99%.

Biotrasformazione

Per idrossilazione, lornoxicam è ampiamente metabolizzato nel fegato principalmente per formazione della forma inattiva 5-idrossilornoxicam. L'enzima CYP2C9 è coinvolto nella biotrasformazione di lornoxicam. A causa del polimorfismo genetico, per questo enzima sussistono metabolizzatori lenti ed estensivi; nei soggetti che presentano un metabolismo lento si può verificare un aumento marcato dei livelli plasmatici di lornoxicam. Il metabolita idrossilato è privo di attività farmacologica. Lornoxicam è completamente metabolizzato, ed è escreto come sostanza inattiva per 2/3 dal fegato e per 1/3 dai reni.

Quando studiato in modelli animali, lornoxicam non ha indotto attività degli enzimi epatici. In base ai dati provenienti da studi clinici non c'è evidenza di accumulo di lornoxicam dopo somministrazioni ripetute, quando somministrato secondo il dosaggio raccomandato. Questa evidenza è stata supportata dai dati di monitoraggio del farmaco provenienti da studi clinici della durata di 12 mesi.

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione del farmaco è di 3-4 ore. A seguito di somministrazione orale circa il 50% viene escreto nelle feci ed il 42% attraverso i reni, principalmente come 5-idrossilornoxicam. L'emivita di eliminazione del 5-idrossilornoxicam è di circa 9 ore dopo somministrazione parenterale di una singola o doppia dose giornaliera.

Nei pazienti anziani di età superiore a 65 anni, la clearance è ridotta del 30-40%. Clearance ridotta a parte, non c'è una differenza significativa del profilo cinetico di lornoxicam nei pazienti anziani.

Fatta eccezione per i fenomeni di accumulo che si verificano in pazienti con malattia cronica del fegato trattati per 7 giorni con dosaggi giornalieri di 12 e 16 mg, non c'è una differenza significativa del profilo cinetico di lornoxicam nei pazienti con insufficienza epatica o renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, e potenziale cancerogeno, i dati preclinici dimostrano l'assenza di pericoli particolari per l'uomo.

In diverse specie, a seguito di studi di tossicità a dose singola e ripetute, lornoxicam ha causato tossicità renale ed ulcerazione gastrointestinale.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandina ha comportato, prima e dopo, un aumento di rischio del distacco dell'embrione e letalità embrio-fetale. Inoltre, l'aumentata incidenza di diverse malformazioni, incluse quelle di tipo cardiovascolare, sono state riportate negli animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi di prostaglandina durante il periodo organogenetico.

Nel ratto, lornoxicam ha interferito sulla fertilità (effetti su ovulazione e impianto), e ha comportato conseguenze durante la gravidanza ed il parto. Nel coniglio e nel ratto, a causa dell'inibizione della cicloossigenasi, lornoxicam ha indotto una chiusura prematura del dotto arterioso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Povidone K 30

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Film:

Macrogol

Titanio diossido (E171)

Talco

Idrossipropilmetilcellulosa

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister:

Accoppiato in PVC opaco/Alluminio. Ogni blister contiene 10 compresse rivestite.

Confezioni: 10, 20, 30, 50 e 100 compresse rivestite.

Flacone:

Vetro ambrato di classe III (idrolitica) con chiusure avvitabili in alluminio.

Confezioni: 250 e 500 compresse rivestite.

Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento

Nessuna in particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere l'Allegato I – Da completarsi a livello nazionale].

{Nome e indirizzo}

{Numero di telefono}

{Numero di fax}

{Indirizzo e-mail}

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completarsi a livello nazionale].

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Da completarsi a livello nazionale].

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Da completarsi a livello nazionale].

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xefo Rapid compresse rivestite con film da 8 mg (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati)
[Vedere l'Allegato I – Da completarsi a livello nazionale]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 8 mg di lornoxicam
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film
Compressa rivestita con film biconvessa, da bianca a giallognola

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sollievo a breve termine del dolore acuto di intensità da lieve a moderata.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Per tutti i pazienti il dosaggio adeguato deve essere istituito in base alla risposta individuale al trattamento.

Dolore acuto

8-16 mg di lornoxicam suddivisi in dosi da 8 mg. Al primo giorno di trattamento si può somministrare una dose iniziale di 16 mg, seguita da 8 mg nelle 12 ore successive. Dopo il primo giorno di trattamento il dosaggio massimo raccomandato è di 16 mg.

Le compresse rivestite con film di Xefo Rapid sono formulate per una somministrazione orale e devono essere assunte con una quantità sufficiente di acqua.

Informazioni aggiuntive per specifici gruppi di pazienti

Bambini ed adolescenti

In mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, l'impiego di lornoxicam non è consigliato nei bambini ed adolescenti sotto i 18 anni di età.

Anziani

Salvo insufficienza renale o epatica, non è necessaria alcuna specifica modifica del dosaggio nei pazienti anziani con età superiore ai 65 anni. Lornoxicam deve essere somministrato con precauzione negli anziani, poiché in questi pazienti gli effetti avversi a livello gastrointestinale sono meno tollerati (vedere la sezione 4.4).

Insufficienza renale

Nei pazienti affetti da insufficienza renale si raccomanda la riduzione del dosaggio ad una compressa rivestita con film di Xefo Rapid al giorno.

Insufficienza epatica

Nei pazienti affetti da insufficienza epatica si raccomanda la riduzione del dosaggio ad una compressa rivestita con film di Xefo Rapid al giorno.

Gli effetti indesiderati possono essere contenuti con l'impiego della dose efficace più bassa per il tempo più breve necessario a controllare i sintomi (vedere la sezione 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a lornoxicam o a uno degli eccipienti
- Trombocitopenia

- Ipersensibilità (sintomi come asma, rinite, angioedema o orticaria) ad altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) incluso l'acido acetilsalicilico
- Grave scompenso cardiaco
- Emorragia gastrointestinale, cerebrovascolare o altri fenomeni emorragici
- Precedenti episodi emorragici o perforazioni gastrointestinali, associati a precedente terapia con FANS
- Episodi di ulcera peptica/emorragie (due o più episodi distinti e comprovati di ulcerazione o sanguinamento), precedenti o in corso
- Grave insufficienza epatica
- Grave insufficienza renale (creatinina sierica > 700 µmol/L)
- Terzo trimestre di gravidanza (vedere la sezione 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

In presenza delle seguenti situazioni, lornoxicam deve essere somministrato solo dopo attenta valutazione del rischio-beneficio:

Insufficienza renale: lornoxicam deve essere somministrato con precauzione nei pazienti con insufficienza renale da lieve (creatinina sierica 150-300 µmol/L) a moderata (creatinina sierica 300 – 700 µmol/L) poichè il mantenimento del flusso sanguigno renale è dipendente dalle prostaglandine renali. Nel caso in cui durante il trattamento si osservi un deterioramento della funzione renale, si deve interrompere la somministrazione di lornoxicam.

La funzionalità renale deve essere monitorata nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore, con scompenso cardiaco, sottoposti a terapia con diuretici o ad un trattamento concomitante con medicinali per i quali si sospetti, o sia nota, capacità di causare un danno renale.

Pazienti con disturbi della coagulazione: si raccomanda un attento monitoraggio clinico e una valutazione accurata degli esami di laboratorio (ad es. APTT).

Insufficienza epatica (ad es. cirrosi epatica): nei pazienti con insufficienza epatica si deve istituire ad intervalli regolari un monitoraggio clinico ed una valutazione degli esami di laboratorio poichè, a seguito di trattamento con dosaggi giornalieri di 12-16 mg, si può verificare un accumulo di lornoxicam (aumento dell'AUC). Fenomeni di accumulo a parte, l'insufficienza epatica non sembra influire sui parametri farmacocinetici di lornoxicam, peraltro comparabili a quelli osservati in pazienti sani.

Trattamento prolungato (superiore ai 3 mesi): si raccomandano regolari valutazioni degli esami di laboratorio indicativi dell'ematologia (emoglobina), della funzione renale (creatinina) e dell'attività enzimatica del fegato.

Pazienti anziani con età superiore ai 65 anni: si raccomanda un monitoraggio della funzione renale ed epatica. Le precauzioni devono essere estese nel caso di pazienti anziani recentemente sottoposti a intervento chirurgico.

Evitare l'uso di lornoxicam in concomitanza con FANS, inclusi gli inibitori selettivi della 2-cicloossigenasi.

Gli effetti indesiderati possono essere contenuti con l'impiego della dose efficace più bassa per il tempo più breve necessario a controllare i sintomi. (Vedere la sezione 4.2 e i rischi gastrointestinali e cardiovascolari sottostanti).

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione, con esito anche letale, sono state segnalate per tutti i FANS in qualsiasi momento del trattamento, con o senza sintomi premonitori o anche in assenza di precedenti casi di eventi gravi a carico del tratto gastrointestinale.

Nei pazienti che hanno manifestato casi di ulcera, in particolare se complicata da emorragie o perforazioni (vedere la sezione 4.3), e nei pazienti anziani il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione del tratto gastrointestinale, è maggiore con l'aumentare del dosaggio dei FANS. In questi pazienti si deve cominciare il trattamento partendo con il più basso dosaggio possibile. Per questi pazienti, ed anche per i pazienti che richiedono in concomitanza un basso dosaggio di acido acetilsalicilico o di altri medicinali potenzialmente in grado di aumentare il rischio gastrointestinale (vedere sotto e la sezione 4.5), si deve tenere in considerazione l'istituzione di una terapia di combinazione con agenti protettivi (ad es. misoprostol o inibitori della pompa protonica). Si raccomanda un monitoraggio clinico a intervalli regolari.

Particolarmente nelle fasi iniziali del trattamento, i pazienti che hanno manifestato casi di tossicità gastrointestinale, soprattutto se anziani, devono essere invitati a segnalare qualsiasi sintomo inusuale a livello addominale (specialmente emorragia gastrointestinale).

Somministrare il medicinale con cautela nei pazienti che ricevono trattamenti concomitanti in grado di aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, quali ad es. i corticosteroidi orali, gli anticoagulanti come

warfarin, gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina o inibitori dell'aggregazione piastrinica come l'acido acetilsalicilico (vedere la sezione 4.5).

Interrompere il trattamento nel caso in cui i pazienti trattati con lornoxicam segnalino sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con precedenti malattie gastrointestinali (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poichè la loro condizione potrebbe aggravarsi (vedere la sezione 4.8).

Negli anziani aumenta la frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragia e perforazione gastrointestinale che potrebbero risultare fatali (vedere la sezione 4.3).

Si richiede cautela nei pazienti con precedenti fenomeni ipertensivi e/o scompenso cardiaco, poichè fenomeni ritentivi ed edema sono stati associati alla terapia con FANS.

Nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata, si raccomanda un monitoraggio appropriato, poiché sono stati riportati casi di ritenzione idrica ed edema associati all'impiego di FANS.

Dati provenienti da studi clinici ed epidemiologici indicano che l'impiego di alcuni FANS (in modo particolare in trattamenti a dosi elevate e a lungo termine) può essere associato con un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus). Non esistono dati sufficienti che escludano tale rischio per lornoxicam.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, ischemia cardiaca conclamata, arteriopatia periferica e/o malattia cerebrovascolare, devono essere trattati con lornoxicam solo dopo attenta considerazione. E' necessario fare le stesse considerazioni prima di iniziare un trattamento a lungo termine nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (come ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo).

Nell'ambito di una anestesia spinale o epidurale il trattamento concomitante con FANS ed eparina aumenta il rischio di ematoma spinale/epidurale (vedere la sezione 4.5).

Molto raramente l'impiego dei FANS ha portato alla segnalazione di reazioni cutanee gravi, alcune di esse fatali, inclusa la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (vedere la sezione 4.8). Poichè nella maggior parte dei casi l'inizio di tali fenomeni avviene nel primo mese di trattamento, i pazienti sembrano esposti a rischi maggiori nella fase iniziale della terapia. Alla prima manifestazione di rash cutaneo, lesioni della mucosa, o altri segni di ipersensibilità si deve interrompere il trattamento con lornoxicam.

Lornoxicam riduce la capacità di aggregazione piastrinica e aumenta il tempo di sanguinamento; conseguentemente, è necessario prestare attenzione quando il medicinale è somministrato a pazienti con una tendenza all'aumento dei tempi di sanguinamento.

Il rischio di nefrotossicità può aumentare in caso di trattamento con FANS e tacrolimo in conseguenza di una limitata sintesi di prostaciclina nel rene. Pertanto la funzione renale deve essere strettamente monitorata nei pazienti sottoposti a tale terapia di associazione.

Come per molti FANS, sono stati segnalati aumenti occasionali dei livelli di transaminasi sierica, aumenti della bilirubina sierica o di altri parametri della funzione epatica, così come aumenti nella creatinina sierica e dell'azoto ureico nel sangue ed altre anomalie dei parametri di laboratorio. Nel caso in cui tali anomalie siano significative o persistano nel tempo si deve interrompere la somministrazione di lornoxicam e devono essere prescritte indagini adeguate.

L'uso di lornoxicam, come qualsiasi altro farmaco noto per inibire la sintesi delle prostaglandine/cicloossigenasi, può influire negativamente sulla fertilità e quindi non è raccomandato nelle donne che desiderano una gravidanza. Nelle donne che presentano difficoltà di concepimento o sottoposte ad accertamenti per infertilità è opportuno considerare la sospensione di lornoxicam.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La concomitante somministrazione di lornoxicam con:

- Cimetidina: aumento delle concentrazioni plasmatiche di lornoxicam. (Non è stata dimostrata alcuna interazione tra lornoxicam e ranitidina, o lornoxicam e antiacidi).
- Anti-coagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, quali warfarin (vedere la sezione 4.4). E' necessario intraprendere un attento monitoraggio dell'INR.
- Fenprocumone: diminuisce l'effetto indotto da fenprocumone.
- Eparina: i FANS aumentano il rischio di ematomi spinali o epidurali se somministrati in concomitanza ad eparina nell'ambito di un'anestesia spinale o epidurale.
- ACE inibitori: gli effetti antiipertensivi degli ACE inibitori possono diminuire.
- Diuretici: diminuisce l'effetto diuretico e l'efficacia antiipertensiva dei diuretici dell'ansa e tiazidici.
- Bloccanti beta-adrenergici: diminuisce l'efficacia antiipertensiva.
- Digossina: diminuisce la clearance renale della digossina.
- Corticosteroidi: aumenta il rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere la sezione 4.4).
- Antibiotici chinolonici (Chinolone): aumenta il rischio di crisi convulsive.
- Inibitori dell'aggregazione piastrinica: aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere la sezione 4.4).
- Altri FANS: aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale.
- Metotrexato: aumenta la concentrazione sierica di metotrexato. Può aumentare la tossicità. E' necessario intraprendere un attento monitoraggio in caso di terapia concomitante.
- Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere la sezione 4.4).
- Litio: i FANS inibiscono la clearance renale del litio, di conseguenza la concentrazione sierica del litio può aumentare oltre i limiti della tossicità. Pertanto, specialmente all'inizio della terapia, è necessario monitorare i livelli di litio sierico per correggere o sospendere il trattamento.
- Ciclosporina: aumenta la concentrazione sierica di ciclosporina. La nefrotossicità della ciclosporina può essere pronunciata a seguito degli effetti mediati dalla prostaglandina renale. Durante il trattamento combinato si deve monitorare la funzione renale.
- Sulfoniluree: aumenta il rischio di ipoglicemia.
- Induttori noti ed inibitori degli isoenzimi CYP2C9: lornoxicam (come altri FANS il cui metabolismo dipende dal citocromo P450 2C9 (isoenzima CYP2C9) interagisce con induttori noti e inibitori degli isoenzimi CYP2C9 (vedere la sezione 5.2 Biotrasformazione).
- Tacrolimo: a causa della limitata sintesi di prostaciclina nel rene, aumenta il rischio di nefrotossicità. E' necessario monitorare la funzione renale durante il trattamento concomitante.

L'assunzione di cibo può diminuire l'assorbimento di circa il 20% ed aumentare il valore di Tmax.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Lornoxicam è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza e non dovrebbe essere assunto durante il primo e secondo trimestre della gravidanza (parto incluso), poichè non sono disponibili dati clinici in tale condizione.

Non ci sono sufficienti dati relativamente all'impiego di lornoxicam in donne gravide. Gli studi negli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere la sezione 5.3).

L'inibizione della sintesi di prostaglandina può influire negativamente sulla gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. I dati raccolti dagli studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio d'aborto spontaneo e di malformazione cardiaca a seguito dell'uso di un inibitore della sintesi di prostaglandina nelle prime fasi della gravidanza. Si ritiene che il rischio aumenti con l'aumentare del dosaggio e della durata del trattamento. Negli animali, la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine ha dimostrato di provocare, prima e dopo, un aumento di rischio del distacco dell'embrione e letalità embrio-fetale. Durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, gli inibitori della sintesi di prostaglandina non dovrebbero essere somministrati a meno che non sia chiaramente necessario.

Gli inibitori della sintesi di prostaglandina somministrati durante il terzo trimestre di gravidanza possono esporre il feto a tossicità cardiopolmonare (chiusura prematura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare) e a una disfunzione renale che può portare a insufficienza renale e quindi ad una ridotta quantità di liquido amniotico. Al termine della gravidanza, gli inibitori della sintesi di prostaglandina possono esporre la madre ed il feto ad un aumento del tempo di sanguinamento e all'inibizione delle contrazioni uterine, con conseguente ritardo o prolungamento del travaglio. Quindi, l'impiego di lornoxicam è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere la sezione 4.3).

Allattamento

Non sono disponibili dati relativi alla secrezione di lornoxicam nel latte materno. Lornoxicam è escreto nel latte dei ratti a concentrazioni relativamente elevate. Pertanto lornoxicam non deve essere somministrato alle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

I pazienti trattati con lornoxicam e che accusino vertigini e/o sonnolenza si devono astenere dal guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente osservati nel corso dei trattamenti con FANS sono di natura gastrointestinale. A seguito della somministrazione di FANS sono state segnalate ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatali, soprattutto nei pazienti anziani (vedere la sezione 4.4). Nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, riacutizzazioni di coliti e morbo di Crohn (vedere la sezione 4.4), sono stati riportati a seguito di somministrazione di FANS. Meno frequentemente è stata osservata gastrite.

Circa il 20% dei pazienti trattati con lornoxicam può incorrere in reazioni avverse. Gli eventi indesiderati più frequenti di lornoxicam includono nausea, dispepsia, indigestione, dolore addominale, vomito, e diarrea. Sulla base degli studi disponibili, questi sintomi sono stati generalmente osservati in meno del 10% dei pazienti.

Sono stati riportati episodi di edema, ipertensione e scompenso cardiaco, in associazione al trattamento con FANS.

Dati provenienti da studi clinici ed epidemiologici indicano che l'impiego di alcuni FANS (in modo particolare in trattamenti a dosi elevate e a lungo termine) possono essere associati con un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere sezione 4.4).

A seguire sono elencati gli effetti indesiderati che generalmente si sono verificati in più dello 0,05% dei 6.417 pazienti trattati nel corso degli studi clinici di Fase II, III e IV.

Molto comuni ($\geq 1/10$); Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto rari ($< 1/10.000$).

Infezioni ed infestazioni

Rari: Faringite.

Sangue e disturbi del sistema linfatico

Rari: Anemia, trombocitopenia, leucopenia, prolungamento del tempo di sanguinamento

Molto rari: Ecchimosi.

Disturbi del sistema immunitario

Rari: Ipersensibilità.

Metabolismo e disturbi dell'alimentazione

Non comuni: Anoressia, variazioni di peso.

Disturbi di tipo psichiatrico

Non comuni: Insonnia, depressione.

Rari: Confusione, nervosismo, agitazione.

Disturbi del sistema nervoso

Comuni: Cefalea lieve e transitoria, vertigini.

Rari: Sonnolenza, parestesia, disgeusia, tremori, emicrania.

Disturbi della vista

Non comuni: Congiuntivite

Rari: Disturbi della visione.

Disturbi dell'udito e labirintici

Non comuni: Vertigini, tinnito.

Disturbi cardiaci

Non comuni: Palpitazioni, tachicardia, edema, scompenso cardiaco.

Disturbi vascolari

Non comuni: Rossore, edema.

Rari: Ipertensione, vampate di calore, emorragia, ematoma.

Disturbi respiratori, toracici e mediastinici

Non comuni: Rinite.

Rari: Dispnea, tosse, broncospasmo.

Disturbi gastrointestinali

Comuni: Nausea, dolore addominale, dispepsia, diarrea, vomito.

Non comuni: Costipazione, flatulenza, eruttazione, secchezza delle fauci, gastrite, ulcera gastrica, dolore del tratto addominale superiore, ulcera duodenale, ulcerazione della bocca.

Rari: Melena, ematemesi, stomatite, esofagite, reflusso gastro-esofageo, disfagia, stomatite aftosa, glossite, ulcera peptica perforata.

Disordini epatobiliari

Non comuni: Aumento dei livelli dei parametri della funzione epatica, SGPT (ALT) o SGOT (AST).

Rari: Funzione epatica anormale.

Molto rari: Danno epatocellulare.

Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: Rash, prurito, iperidrosi, rash eritematoso, orticaria, alopecia.

Rari: Dermatite, porpora.

Molto rari: Edema e reazioni bollose, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica.

Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo

Non comuni: Artralgia.

Rari: Dolore alle ossa, spasmi muscolari, mialgia.

Disturbi renali ed urinari

Rari: Nitturia, disturbi della minzione, aumento dell'azoto ureico nel sangue e dei livelli di creatinina.

Disturbi generali e alterazioni nel sito di somministrazione

Non comuni: Malessere, edema facciale.

Rari: Astenia.

4.9 Sovradosaggio

Attualmente, non esiste una esperienza clinica sul sovradosaggio tale da permettere una definizione delle conseguenze, o da indicare specifici rimedi. Tuttavia, in conseguenza di un sovradosaggio di Lornoxicam, ci si può attendere un'insorgenza dei seguenti sintomi: nausea, vomito, sintomi cerebrali (vertigini, disturbi della visione). Sintomi gravi sono l'atassia che può progredire fino al coma e i crampi, danni epatici e renali e possibili disturbi della coagulazione.

Nel caso di un evidente o di un sospetto sovradosaggio, si deve sospendere il trattamento. Data la sua breve emivita, lornoxicam viene rapidamente escreto. Lornoxicam non è dializzabile. Al momento, non è noto alcun specifico antidoto. Devono essere considerate le consuete misure di emergenza quali la lavanda gastrica. In base a principi di adsorbimento, solo la somministrazione di carbone attivo subito dopo l'assunzione di lornoxicam può portare ad un diminuito assorbimento della preparazione. I disturbi gastrointestinali possono per esempio essere trattati con un analogo della prostaglandina o ranitidina.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Antiinfiammatori ed antireumatici, non-steroidi, oxicam.

Codice ATC: M01 AC05

Lornoxicam è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo con proprietà analgesiche ed appartiene alla classe degli oxicam. Il meccanismo d'azione di lornoxicam è principalmente correlabile all'inibizione della sintesi della prostaglandina (inibizione dell'enzima della cicloossigenasi) che porta alla desensibilizzazione dei nocicettori periferici e conseguentemente inibisce l'infiammazione. E' stato anche ipotizzato un effetto centrale sulla nocicezione che sembra essere indipendente dagli effetti antiinfiammatori.

Lornoxicam non ha effetto sui segni vitali (ad es. temperatura corporea, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, pressione sanguigna, ECG, spirometria).

Le proprietà analgesiche di lornoxicam sono state dimostrate con successo in differenti studi condotti durante lo sviluppo clinico del farmaco.

A causa di irritazione gastrointestinale locale e di un effetto sistemico ulcerogeno correlabile all'inibizione della sintesi della prostaglandina (PG), come evidenziato anche per altri FANS, le sequele gastroenteriche sono effetti collaterali comuni osservati a seguito di trattamento con lornoxicam.

In uno studio clinico effettuato su volontari sani per il trattamento del dolore post-operatorio da rimozione del terzo molare le compresse rivestite di Lornoxicam Rapid hanno dimostrato una più veloce induzione dell'effetto farmacologico rispetto alle semplici compresse rivestite di lornoxicam.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lornoxicam viene rapidamente e quasi completamente assorbito dal tratto gastrointestinale. Le massime concentrazioni plasmatiche si ottengono dopo circa 30 minuti. Il valore di C_{max} per le compresse rivestite con film di Xefo Rapid è maggiore del valore di C_{max} per Xefo formulato in compresse rivestite con film e ed equivalente al valore di C_{max} per la formulazione parenterale di lornoxicam. La biodisponibilità assoluta di Xefo Rapid compresse rivestite con film è del 90-100%, equivalente a Xefo formulato in compresse rivestite con film. Non è stato osservato alcun effetto di primo passaggio. Il valore medio dell'emivita di eliminazione è di 3-4 ore.

Non sono disponibili dati in merito all'assunzione con il cibo delle compresse rivestite con film di Xefo Rapid, ma sulla base dei dati ottenuti per le compresse rivestite con film di Xefo, ci si può attendere una riduzione del valore di C_{max} , un aumento del valore di T_{max} e una riduzione dell'assorbimento di lornoxicam (AUC).

Distribuzione

Lornoxicam è presente nel plasma in forma immodificata e come metabolita idrossilato. Indipendentemente dalla concentrazione, la capacità di lornoxicam di legarsi alle proteine plasmatiche è del 99%.

Biotrasformazione

Per idrossilazione, lornoxicam è ampiamente metabolizzato nel fegato principalmente per formazione della forma inattiva 5-idrossilornoxicam. L'enzima CYP2C9 è coinvolto nella biotrasformazione di lornoxicam. A causa del polimorfismo genetico, per questo enzima sussistono metabolizzatori lenti ed estensivi; nei soggetti che presentano un metabolismo lento si può verificare un aumento marcato dei livelli plasmatici di lornoxicam. Il metabolita idrossilato è privo di attività farmacologica. Lornoxicam è completamente metabolizzato, ed è escreto come sostanza inattiva per 2/3 dal fegato e per 1/3 dai reni.

Quando studiato in modelli animali, lornoxicam non ha indotto attività degli enzimi epatici. In base ai dati provenienti da studi clinici, non c'è evidenza di accumulo di lornoxicam dopo somministrazioni ripetute, quando somministrato secondo il dosaggio raccomandato. Questa evidenza è stata supportata dai dati di monitoraggio del farmaco provenienti da studi clinici della durata di 12 mesi.

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione del farmaco è di 3-4 ore. A seguito di somministrazione orale circa il 50% viene escreto nelle feci ed il 42% attraverso i reni, principalmente come 5-idrossilornoxicam. L'emivita di eliminazione del 5-idrossilornoxicam è di circa 9 ore dopo somministrazione parenterale di una singola o doppia dose giornaliera.

Nei pazienti anziani di età superiore a 65 anni, la clearance è ridotta del 30-40%. Clearance ridotta a parte, non c'è una differenza significativa del profilo cinetico di lornoxicam nei pazienti anziani.

Fatta eccezione per i fenomeni di accumulo che si verificano in pazienti con malattia cronica del fegato trattati per 7 giorni con dosaggi giornalieri di 12 e 16 mg, non c'è una differenza significativa del profilo cinetico di lornoxicam nei pazienti con insufficienza epatica o renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, e potenziale carcinogeno, i dati preclinici dimostrano l'assenza di pericoli particolari per l'uomo.

In diverse specie, a seguito di studi di tossicità a dose singola e ripetute, lornoxicam ha causato tossicità renale ed ulcerazione gastrointestinale.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandina ha comportato, prima e dopo, un aumento di rischio del distacco dell'embrione e letalità embrio-fetale. Inoltre, l'aumentata incidenza di diverse malformazioni, incluse quelle di tipo cardiovascolare, sono state riportate negli animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi di prostaglandina durante il periodo organogenetico.

Nel ratto, lornoxicam ha interferito sulla fertilità (effetti su ovulazione e impianto), e ha comportato conseguenze durante la gravidanza ed il parto. Nel coniglio e nel ratto, a causa dell'inibizione della cicloossigenasi, lornoxicam ha indotto una chiusura prematura del dotto arterioso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Cellulosa microcristallina

Sodio bicarbonato

Calcio fosfato dibasico, anidro

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

Idrossipropilcellulosa

Calcio stearato

Film:

Titanio diossido (E171)

Talco

Glicole propilenico

Idrossipropilmetilcellulosa

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in accoppiato alluminio/alluminio.

Confezioni: 6, 10, 20, 30, 50, 100, 250 compresse rivestite con film.

Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento

Nessuna in particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere l'Allegato I – Da completarsi a livello nazionale].

{Nome e indirizzo}

{Numero di telefono}

{Numero di fax}

{Indirizzo e-mail}

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completarsi a livello nazionale].

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Da completarsi a livello nazionale].

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Da completarsi a livello nazionale].

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xefo 8 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati).
[Vedere l'Allegato I – Da completarsi a livello nazionale].

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 8 mg di lornoxicam. Dopo ricostituzione del prodotto conformemente alle istruzioni, la concentrazione di lornoxicam è di 4 mg per ml.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Polvere: Sostanza solida, gialla
Solvente: Soluzione limpida
L'osmolarità della soluzione ricostituita è circa 328 mosmol/kg ed il pH è circa 8,7.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sollievo a breve termine del dolore acuto di intensità da lieve a moderata.

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Per tutti i pazienti il dosaggio adeguato deve essere istituito in base alla risposta individuale al trattamento.

Dolore

Dose raccomandata: 8 mg per via endovenosa o intramuscolare. Il dosaggio giornaliero non deve superare i 16 mg. Alcuni pazienti potrebbero richiedere una ulteriore somministrazione di 8 mg nel corso delle prime 24 ore.

La via di somministrazione è per iniezione endovenosa (EV) o intramuscolare (IM). Se iniettato per via endovenosa, il tempo di iniezione deve essere di almeno 15 secondi, e di almeno 5 secondi per via intramuscolare.

Dopo preparazione della soluzione, l'ago deve essere cambiato. Per l'iniezione intramuscolare è richiesto un ago sufficientemente lungo per consentire un'iniezione intramuscolare in profondità.

Ulteriori istruzioni sul trattamento del prodotto prima della somministrazione sono disponibili nella sezione 6.1. Il farmaco contenuto nella confezione deve essere usato per una sola somministrazione.

Informazioni aggiuntive per specifici gruppi di pazienti.

Bambini ed adolescenti

In mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, l'impiego di lornoxicam non è consigliato nei bambini ed adolescenti sotto i 18 anni di età.

Anziani

Salvo insufficienza renale o epatica, non è necessaria alcuna specifica modifica del dosaggio nei pazienti anziani con età superiore ai 65 anni. Lornoxicam deve essere somministrato con precauzione negli anziani, poiché in questi pazienti gli effetti avversi a livello gastrointestinale sono meno tollerati (vedere la sezione 4.4).

Insufficienza renale

E' necessario considerare una riduzione del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere la sezione 4.4).

Insufficienza epatica

E' necessario considerare una riduzione del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica moderata (vedere la sezione 4.4).

Gli effetti indesiderati possono essere contenuti con l'impiego della dose efficace più bassa per il tempo più breve necessario a controllare i sintomi (vedere la sezione 4.4).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a lornoxicam o a uno degli eccipienti
- Trombocitopenia
- Ipersensibilità (sintomi come asma, rinite, angioedema o orticaria) ad altri farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), incluso l'acido acetilsalicilico
- Grave scompenso cardiaco
- Emorragia gastrointestinale, cerebrovascolare o altri fenomeni emorragici
- Precedenti episodi emorragici o perforazioni gastrointestinali, associati a precedente terapia con FANS
- Episodi di ulcera peptica/emorragie (due o più episodi distinti e comprovati di ulcerazione o sanguinamento), precedenti, o in corso
- Grave insufficienza epatica
- Grave insufficienza renale (creatinina sierica > 700 µmol/L)
- Terzo trimestre di gravidanza (vedere la sezione 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

In presenza delle seguenti situazioni, lornoxicam deve essere somministrato solo dopo attenta valutazione del rischio-beneficio:

- Insufficienza renale: lornoxicam deve essere somministrato con precauzione nei pazienti con insufficienza renale da lieve (creatinina sierica 150-300 µmol/L) a moderata (creatinina sierica 300 – 700 µmol/L) poichè il mantenimento del flusso sanguigno renale è dipendente dalle prostaglandine renali. Nel caso in cui durante il trattamento si osservi un deterioramento della funzione renale, si deve interrompere la somministrazione di lornoxicam.
- La funzionalità renale deve essere monitorata nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore, con scompenso cardiaco, sottoposti a terapia con diuretici o ad un trattamento concomitante con medicinali per i quali si sospetti, o sia nota, capacità di causare un danno renale.
- Pazienti con disturbi della coagulazione: si raccomanda un attento monitoraggio clinico e una valutazione accurata degli esami di laboratorio (ad es. APTT).
- Insufficienza epatica (ad es. cirrosi epatica): nei pazienti con insufficienza epatica si deve istituire ad intervalli regolari un monitoraggio clinico ed una valutazione degli esami di laboratorio poichè, a seguito di trattamento con dosaggi giornalieri di 12-16 mg, si può verificare un accumulo di lornoxicam (aumento dell'AUC). Fenomeni di accumulo a parte, l'insufficienza epatica non sembra influire sui parametri farmacocinetici di lornoxicam, peraltro comparabili a quelli osservati in pazienti sani.
- Trattamento prolungato (superiore ai 3 mesi): si raccomandano regolari valutazioni degli esami di laboratorio indicativi dell'ematologia (emoglobina), della funzione renale (creatinina) e dell'attività enzimatica del fegato.
- Pazienti anziani con età superiore ai 65 anni: si raccomanda un monitoraggio della funzione renale ed epatica. Le precauzioni devono essere estese nel caso di pazienti anziani recentemente sottoposti a intervento chirurgico.

Si deve evitare l'uso di lornoxicam in concomitanza con FANS, inclusi gli inibitori selettivi della 2-cicloossigenasi.

Gli effetti indesiderati possono essere contenuti con l'impiego della dose efficace più bassa per il tempo più breve necessario a controllare i sintomi. (Vedere la sezione 4.2 e i rischi gastrointestinali e cardiovascolari sottostanti).

Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione: emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione, con esito anche letale, sono state segnalate per tutti i FANS in qualsiasi momento del trattamento, con o senza sintomi premonitori o anche in assenza di precedenti casi di eventi gravi a carico del tratto gastrointestinale.

Nei pazienti che hanno manifestato casi di ulcera, in particolare se complicata da emorragie o perforazioni (vedere la sezione 4.3), e nei pazienti anziani il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione del tratto gastrointestinale, è maggiore con l'aumentare del dosaggio dei FANS. In questi pazienti si deve cominciare il trattamento partendo con il più basso dosaggio possibile. Per questi pazienti, ed anche per i pazienti che richiedono in concomitanza un basso dosaggio di acido acetilsalicilico o di altri medicinali potenzialmente in grado di aumentare il rischio gastrointestinale (vedere sotto e la sezione 4.5), si deve tenere in considerazione l'istituzione di una terapia di combinazione con agenti protettivi (ad es. misoprostol o inibitori della pompa protonica). Si raccomanda un monitoraggio clinico a intervalli regolari.

Particolarmente nelle fasi iniziali del trattamento, i pazienti che hanno manifestato casi di tossicità gastrointestinale, soprattutto se anziani, devono essere invitati a segnalare qualsiasi sintomo inusuale a livello addominale (specialmente emorragia gastrointestinale).

Somministrare il medicinale con cautela nei pazienti che ricevono trattamenti concomitanti in grado di aumentare il rischio di ulcerazione o sanguinamento, quali ad es. i corticosteroidi orali, gli anticoagulanti come warfarin, gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina o inibitori dell'aggregazione piastrinica come l'acido acetilsalicilico (vedere la sezione 4.5).

Interrompere il trattamento nel caso in cui i pazienti trattati con lornoxicam segnalino sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con precedenti malattie gastrointestinali (colite ulcerativa, morbo di Crohn) poichè la loro condizione potrebbe aggravarsi (vedere la sezione 4.8).

Negli anziani aumenta la frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragia e perforazione gastrointestinale che potrebbero risultare fatali (vedere la sezione 4.3).

Si richiede cautela nei pazienti con precedenti fenomeni ipertensivi e/o scompenso cardiaco, poichè fenomeni ritentivi ed edema sono stati associati alla terapia con FANS.

Nei pazienti con storia di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata, si raccomanda un monitoraggio appropriato, poiché sono stati riportati casi di ritenzione idrica ed edema associati all'impiego di FANS.

Dati provenienti da studi clinici ed epidemiologici indicano che l'impiego di alcuni FANS (in modo particolare in trattamenti a dosi elevate e a lungo termine) può essere associato con un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus). Non esistono dati sufficienti che escludano tale rischio per lornoxicam.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, ischemia cardiaca conclamata, arteriopatia periferica e/o malattia cerebrovascolare, devono essere trattati con lornoxicam solo dopo attenta considerazione. E' necessario fare le stesse considerazioni prima di iniziare un trattamento a lungo termine nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (come ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo).

Nell'ambito di una anestesia spinale o epidurale il trattamento concomitante con FANS ed eparina aumenta il rischio di ematoma spinale/epidurale (vedere la sezione 4.5).

Molto raramente l'impiego dei FANS ha portato alla segnalazione di reazioni cutanee gravi, alcune di esse fatali, inclusa la dermatite esfoliativa, la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica (vedere la sezione 4.8). Poichè nella maggior parte dei casi l'inizio di tali fenomeni avviene nel primo mese di trattamento, i pazienti sembrano esposti a rischi maggiori nella fase iniziale della terapia. Alla prima manifestazione di rash cutaneo, lesioni della mucosa, o altri segni di ipersensibilità si deve interrompere il trattamento con lornoxicam.

Lornoxicam riduce la capacità di aggregazione piastrinica e aumenta il tempo di sanguinamento; conseguentemente, è necessario prestare attenzione quando il medicinale è somministrato a pazienti con una tendenza all'aumento dei tempi di sanguinamento.

Il rischio di nefrotossicità può aumentare in caso di trattamento con FANS e tacrolimo in conseguenza di una limitata sintesi di prostaciclina nel rene. Pertanto la funzione renale deve essere strettamente monitorata nei pazienti sottoposti a tale terapia di associazione.

Come per molti FANS, sono stati segnalati aumenti occasionali dei livelli di transaminasi sierica, aumenti della bilirubina sierica o di altri parametri della funzione epatica, così come aumenti nella creatinina sierica e dell'azoto ureico nel sangue ed altre anomalie dei parametri di laboratorio. Nel caso in cui tali anomalie siano significative o persistano nel tempo si deve interrompere la somministrazione di lornoxicam e devono essere prescritte indagini adeguate.

L'uso di lornoxicam, come qualsiasi altro farmaco noto per inibire la sintesi delle prostaglandine/cicloossigenasi, può influire negativamente sulla fertilità e quindi non è raccomandato nelle donne che desiderano una gravidanza. Nelle donne che presentano difficoltà di concepimento o sottoposte ad accertamenti per infertilità è opportuno considerare la sospensione di lornoxicam.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La concomitante somministrazione di lornoxicam con:

- Cimetidina: aumento delle concentrazioni plasmatiche di lornoxicam. (Non è stata dimostrata alcuna interazione tra lornoxicam e ranitidina, o lornoxicam e antiacidi).
- Anti-coagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, quali la warfarina (vedere la sezione 4.4). E' necessario intraprendere un attento monitoraggio dell'INR.
- Fenprocumone: diminuisce l'effetto indotto da fenprocumone.
- Eparina: i FANS aumentano il rischio di ematomi spinali o epidurali se somministrati in concomitanza ad eparina nell'ambito di un'anestesia spinale o epidurale.
- ACE Inibitori: gli effetti antiipertensivi degli ACE inibitori possono diminuire.
- Diuretici: diminuisce l'effetto diuretico e l'efficacia antiipertensiva dei diuretici dell'ansa e tiazidici.
- Bloccanti beta-adrenergici: diminuisce l'efficacia antiipertensiva.
- Digossina: Diminuisce la clearance renale della digossina.
- Corticosteroidi: aumenta il rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere la sezione 4.4).
- Antibiotici chinolonici (Chinolone): aumenta il rischio di crisi convulsive.
- Inibitori dell'aggregazione piastrinica: aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere la sezione 4.4).
- Altri FANS: Aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale.
- Metotrexato: Aumenta la concentrazione sierica di metotrexato. Può aumentare la tossicità. E' necessario intraprendere un attento monitoraggio in caso di terapia concomitante.
- Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumenta il rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere la sezione 4.4).
- Litio: i FANS inibiscono la clearance renale del litio, di conseguenza la concentrazione sierica del litio può aumentare oltre i limiti della tossicità. Pertanto, specialmente all'inizio della terapia, è necessario monitorare i livelli di litio sierico per correggere o sospendere il trattamento.
- Ciclosporina: aumenta la concentrazione sierica di ciclosporina. La nefrotossicità della ciclosporina può essere pronunciata a seguito degli effetti mediati dalla prostaglandina renale. Durante il trattamento combinato si deve monitorare la funzione renale.
- Sulfoniluree: aumenta il rischio di ipoglicemia.
- Induttori noti ed inibitori degli isoenzimi CYP2C9: lornoxicam (come altri FANS il cui metabolismo dipende dal citocromo P450 2C9 (isoenzima CYP2C9) interagisce con induttori noti e inibitori degli isoenzimi CYP2C9 (vedere la sezione 5.2 Biotrasformazione).
- Tacrolimo: a causa della limitata sintesi di prostaciclina nel rene, aumenta il rischio di nefrotossicità. Si deve monitorare la funzione renale durante il trattamento concomitante.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Lornoxicam è controindicato nel terzo trimestre di gravidanza e non dovrebbe essere assunto durante il primo e secondo trimestre della gravidanza (parto incluso) poichè non sono disponibili dati clinici in tale condizione.

Non ci sono sufficienti dati relativamente all'impiego di lornoxicam in donne gravide. Gli studi negli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere la sezione 5.3).

L'inibizione della sintesi di prostaglandina può influire negativamente sulla gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale. I dati raccolti dagli studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto spontaneo e di malformazione cardiaca a seguito dell'uso di un inibitore della sintesi di prostaglandina nelle prime fasi della gravidanza. Si ritiene che il rischio aumenti con l'aumentare del dosaggio e della durata del trattamento. Negli animali, la somministrazione di un inibitore della sintesi di prostaglandina ha dimostrato di provocare, prima e dopo, un aumento di rischio del distacco dell'embrione e letalità embrio-fetale. Durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, gli inibitori della sintesi di prostaglandina non dovrebbero essere somministrati a meno che non sia chiaramente necessario.

Gli inibitori della sintesi di prostaglandina somministrati durante il terzo trimestre di gravidanza possono esporre il feto a tossicità cardiopolmonare (chiusura prematura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare) e a una disfunzione renale che può portare a insufficienza renale e quindi ad una ridotta quantità di liquido amniotico. Al termine della gravidanza, gli inibitori della sintesi di prostaglandina possono esporre la madre ed il feto ad un aumento del tempo di sanguinamento e all'inibizione delle contrazioni uterine, con conseguente ritardo o prolungamento del travaglio. Quindi, l'impiego di lornoxicam è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere la sezione 4.3).

Allattamento

Non sono disponibili dati relativi alla secrezione di lornoxicam nel latte materno. Lornoxicam è escreto nel latte dei ratti a concentrazioni relativamente elevate. Pertanto, lornoxicam non deve essere somministrato alle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

I pazienti trattati con lornoxicam e che accusino vertigini e/o sonnolenza si devono astenere dal guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comunemente osservati nel corso dei trattamenti con FANS sono di natura gastrointestinale. A seguito della somministrazione di FANS sono state segnalate ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento gastrointestinale, talvolta fatali, soprattutto nei pazienti anziani (vedere la sezione 4.4). Nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolore addominale, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, riacutizzazioni di coliti e morbo di Crohn (vedere la sezione 4.4), sono stati riportati a seguito di somministrazione di FANS. Meno frequentemente è stata osservata gastrite.

Circa il 20% dei pazienti trattati con lornoxicam può incorrere in reazioni avverse. Gli eventi indesiderati più frequenti di lornoxicam includono nausea, dispepsia, indigestione, dolore addominale, vomito, e diarrea. Sulla base degli studi disponibili, questi sintomi sono stati generalmente osservati in meno del 10% dei pazienti.

Sono stati riportati episodi di edema, ipertensione e scompenso cardiaco, in associazione al trattamento con FANS.

Dati provenienti da studi clinici ed epidemiologici indicano che l'impiego di alcuni FANS (in modo particolare in trattamenti a dosi elevate e a lungo termine) possono essere associati con un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus) (vedere sezione 4.4).

A seguire sono elencati gli effetti indesiderati che generalmente si sono verificati in più dello 0,05% dei 6.417 pazienti trattati nel corso degli studi clinici di Fase II, III e IV.

Molto comuni ($\geq 1/10$); Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto rari ($< 1/10.000$).

Infezioni ed infestazioni

Rari: Faringite.

Sangue e disturbi del sistema linfatico

Rari: Anemia, trombocitopenia, leucopenia, prolungamento del tempo di sanguinamento.

Molto rari: Ecchimosi.

Disturbi del sistema immunitario

Rari: Ipersensibilità.

Metabolismo e disturbi dell'alimentazione

Non comuni: Anoressia, variazioni di peso.

Disturbi di tipo psichiatrico

Non comuni: Insonnia, depressione.

Rari: Confusione, nervosismo, agitazione.

Disturbi del sistema nervoso

Comuni: Cefalea lieve e transitoria, vertigini.

Rari: Sonnolenza, parestesia, disgeusia, tremori, emicrania.

Disturbi della vista

Non comuni: Congiuntivite.

Rari: Disturbi della visione.

Disturbi dell'udito e labirintici

Non comuni: Vertigini, tinnito.

Disturbi cardiaci

Non comuni: Palpitazioni, tachicardia, edema, scompenso cardiaco.

Disturbi vascolari

Non comuni: Rossore, edema.

Rari: Ipertensione, vampate di calore, emorragia, ematoma.

Disturbi respiratori, toracici e mediastinici

Non comuni: Rinite.

Rari: Dispnea, tosse, broncospasmo.

Disturbi gastrointestinali

Comuni: Nausea, dolore addominale, dispepsia, diarrea, vomito.

Non comuni: Costipazione, flatulenza, eruttazione, secchezza delle fauci, gastrite, ulcera gastrica, dolore del tratto addominale superiore, ulcera duodenale, ulcerazione della bocca.

Rari: Melena, ematemesi, stomatite, esofagite, reflusso gastro-esofageo, disfagia, stomatite aftosa, glossite, ulcera peptica perforata.

Disordini epatobiliari

Non comuni: Aumento dei livelli dei parametri della funzione epatica, SGPT (ALT) o SGOT (AST).

Rari: Funzione epatica anormale.

Molto rari: Danno epatocellulare.

Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: Rash, prurito, iperidrosi, rash eritematoso, orticaria, alopecia.

Rari: Dermatite, porpora.

Molto rari: Edema e reazioni bollose, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica.

Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo

Non comuni: Artralgia.

Rari: Dolore alle ossa, spasmi muscolari, mialgia.

Disturbi renali ed urinari

Rari: Nicturia, disturbi della minzione, aumento dell'azoto ureico nel sangue e dei livelli di creatinina.

Disturbi generali e alterazioni nel sito di somministrazione

Non comuni: Malessere, edema facciale.

Rari: Astenia.

4.9 Sovradosaggio

Attualmente, non esiste una esperienza clinica sul sovradosaggio tale da permettere una definizione delle conseguenze, o da indicare specifici rimedi. Tuttavia, in conseguenza di un sovradosaggio di lornoxicam, ci si può attendere un'insorgenza dei seguenti sintomi: nausea, vomito, sintomi cerebrali (vertigini, disturbi della visione). Sintomi gravi sono l'atassia che può progredire fino al coma e i crampi, danni epatici e renali e possibili disturbi della coagulazione.

Nel caso di evidente o sospetto sovradosaggio, si deve sospendere il trattamento. Data la sua breve emivita, lornoxicam viene rapidamente escreto. Lornoxicam non è dializzabile. Al momento, non è noto alcun specifico antidoto. I disturbi gastrointestinali possono per esempio essere trattati con un analogo della prostaglandina o ranitidina.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antiinfiammatori ed antireumatici, non-steroidi, oxicam.

Codice ATC: M01 AC05

Lornoxicam è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo con proprietà analgesiche ed appartiene alla classe degli oxicam. Il meccanismo d'azione di lornoxicam è principalmente correlabile all'inibizione della sintesi

della prostaglandina (inibizione dell'enzima della cicloossigenasi) che porta alla desensibilizzazione dei nocicettori periferici e conseguentemente inibisce l'infiammazione. E' stato anche ipotizzato un effetto centrale sulla nocicezione che sembra essere indipendente dagli effetti antiinfiammatori.

Lornoxicam non ha effetto sui segni vitali (ad es. temperatura corporea, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, pressione sanguigna, ECG, spirometria).

Le proprietà analgesiche di lornoxicam sono state dimostrate con successo in differenti studi condotti durante lo sviluppo clinico del farmaco.

A causa di irritazione gastrointestinale locale e di un effetto sistemico ulcerogeno correlabile all'inibizione della sintesi della prostaglandina (PG), come evidenziato anche per altri FANS, le sequele gastrointestinali sono effetti collaterali comuni osservati a seguito di trattamento con lornoxicam.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lornoxicam 8 mg polvere per soluzione iniettabile può essere somministrato sia per via endovenosa (EV) sia per via intramuscolare (IM). A seguito di iniezione IM, le concentrazioni massime plasmatiche si ottengono dopo circa 0,4 ore, e la biodisponibilità assoluta (calcolata in base all'AUC) è del 97%.

Distribuzione

Lornoxicam è presente nel plasma in forma immodificata e come metabolita idrossilato. Indipendentemente dalla concentrazione, la capacità di lornoxicam di legarsi alle proteine plasmatiche è del 99%.

Biotrasformazione

Per idrossilazione, lornoxicam è ampiamente metabolizzato nel fegato principalmente per formazione della forma inattiva 5-idrossilornoxicam. L'enzima CYP2C9 è coinvolto nella biotrasformazione di lornoxicam. A causa del polimorfismo genetico, per questo enzima sussistono metabolizzatori lenti ed estensivi; nei soggetti che presentano un metabolismo lento si può verificare un aumento marcato dei livelli plasmatici di lornoxicam. Il metabolita idrossilato è privo di attività farmacologica. Lornoxicam è completamente metabolizzato, ed è escreto come sostanza inattiva per 2/3 dal fegato e per 1/3 dai reni.

Quando studiato in modelli animali, lornoxicam non ha indotto attività degli enzimi epatici. In base ai dati provenienti da studi clinici, non c'è evidenza di accumulo di lornoxicam dopo somministrazioni ripetute, quando somministrato secondo il dosaggio raccomandato. Questa evidenza è stata supportata dai dati di monitoraggio del farmaco provenienti da studi clinici della durata di 12 mesi.

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione del farmaco è di 3-4 ore. A seguito di somministrazione orale circa il 50% viene escreto nelle feci ed il 42% attraverso i reni, principalmente come 5-idrossilornoxicam. L'emivita di eliminazione del 5-idrossilornoxicam è di circa 9 ore dopo somministrazione parenterale di una singola o doppia dose giornaliera.

Nei pazienti anziani di età superiore a 65 anni, la clearance è ridotta del 30-40%. Clearance ridotta a parte, non c'è una differenza significativa del profilo cinetico di lornoxicam nei pazienti anziani.

Fatta eccezione per i fenomeni di accumulo che si verificano in pazienti con malattia cronica del fegato trattati per 7 giorni con dosaggi giornalieri di 12 e 16 mg, non c'è una differenza significativa del profilo cinetico di lornoxicam nei pazienti con insufficienza epatica o renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, e potenziale cancerogeno, i dati preclinici dimostrano l'assenza di pericoli particolari per l'uomo.

In diverse specie, a seguito di studi di tossicità a dose singola e ripetute, lornoxicam ha causato tossicità renale ed ulcerazione gastrointestinale.

Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandina ha comportato, prima e dopo, un aumento di rischio del distacco dell'embrione e letalità embrio-fetale. Inoltre, l'aumentata incidenza di diverse

malformazioni, incluse quelle di tipo cardiovascolare, sono state riportate negli animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi di prostaglandina durante il periodo organogenetico.

Nel ratto, lornoxicam ha interferito sulla fertilità (effetti su ovulazione e impianto), e ha comportato conseguenze durante la gravidanza ed il parto. Nel coniglio e nel ratto, a causa dell'inibizione della cicloossigenasi, lornoxicam ha indotto una chiusura prematura del dotto arterioso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Mannitolo

Trometamolo

Disodio edetato

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli citati nella sezione 6.6

6.3 Periodo di validità

3 anni

Soluzione ricostituita: la stabilità chimica e fisica nelle condizioni d'impiego è stata dimostrata fino a 24 ore di conservazione a 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le modalità per la conservazione del medicinale ricostituito ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore di conservazione a temperature comprese tra 2 e 8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e convalidate.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Mantenere il flaconcino nell'astuccio protettivo.

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere la sezione 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 astuccio contiene:

Polvere per iniezione, 8 mg: Flaconcino (4R/8R) di vetro ambrato (classe I) con tappo elastomerico, chiuso con capsula in alluminio rimovibile per strappo.

Acqua per preparazioni iniettabili, 2 ml: Fiala di vetro trasparente.

Confezioni: 1, 5, 6, 10 astucci.

Non tutte le confezioni potrebbero essere commercializzate.

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento <ed altri trattamenti>

Immediatamente prima dell'uso, la soluzione per iniezione si prepara sciogliendo il contenuto di un flaconcino con l'acqua per preparazioni iniettabili presente nella fiala associata. Dopo ricostituzione il prodotto si presenta come una soluzione gialla, trasparente.

In casi di evidenti segni di deterioramento del medicinale, il prodotto deve essere smaltito conformemente ai requisiti locali.

Lornoxicam ha dimostrato di essere compatibile con soluzioni di sodio cloruro 0,9%, destrosio (glucosio) 5% e Ringer.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I – Da completarsi a livello nazionale].

{Nome e indirizzo}

{Numero di telefono}

{Numero di fax}

{Indirizzo e-mail}

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completarsi a livello nazionale].

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Da completarsi a livello nazionale].

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Da completarsi a livello nazionale].

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI CHE DEVONO COMPARIRE SULLA CONFEZIONE ESTERNA**ASTUCCIO ESTERNO PER BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xefo compresse rivestite con film 4 mg (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati).
[Vedere l'Allegato I - Da completarsi a livello nazionale].

Lornoxicam

2. INFORMAZIONE QUANTITATIVA SULLA SOSTANZA/E ATTIVA/E

Una compressa rivestita con film contiene 4 mg di lornoxicam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato.

Per gli altri eccipienti, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 Compresse rivestite con film
20 Compresse rivestite con film
30 Compresse rivestite con film
50 Compresse rivestite con film
100 Compresse rivestite con film

5. MODALITA' E VIA/E DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA SPECIALE RELATIVA AL MANTENIMENTO DEL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE APPLICABILE

-

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. SPECIALI CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

10. SPECIALI PRECAUZIONI PER LO SMALTIMENTO DI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI DERIVATI DAGLI STESSI, SE APPLICABILE

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere l'Allegato I - Da completarsi a livello nazionale].

{Nome e indirizzo}

{Numero di telefono}

{Numero di fax}

{Indirizzo e-mail}

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Da completarsi a livello nazionale].

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.

14. CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA
--

[Da completarsi a livello nazionale].

15. ISTRUZIONI PER L'USO

-

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Da completarsi a livello nazionale].

INFORMAZIONI CHE DEVONO COMPARIRE SULLA CONFEZIONE SECONDARIA E SULLA CONFEZIONE PRIMARIA

CONFEZIONE ESTERNA DEL CONTENITORE ED ETICHETTA DEL CONTENITORE DELLE COMPRESSE (ETICHETTA ESTERNA ED INTERNA)

1. NOME DEL MEDICINALE

Xefo compresse rivestite con film 4 mg (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati).
[Vedere l'Allegato 1 - Da completarsi a livello nazionale].

Lornoxicam

2. INFORMAZIONE QUANTITATIVA SULLA SOSTANZA/E ATTIVA/E

Una compressa rivestita con film contiene 4 mg di lornoxicam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato
Per gli altri eccipienti, vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACUTICA E CONTENUTO

250 compresse rivestite con film
500 compresse rivestite con film

5. METODO E VIA/E DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA SPECIALE RELATIVA AL MANTENIMENTO DEL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE APPLICABILE

-

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. SPECIALI CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

-

10. SPECIALI PRECAUZIONI PER LO SMALTIMENTO DI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI DERIVATI DAGLI STESSI, SE APPLICABILE

-

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere l'Allegato I - Da completarsi a livello nazionale].

{Nome e indirizzo}

{Numero di telefono}

{Numero di fax}

{Indirizzo e-mail}

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

[Da completarsi a livello nazionale].

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.

14. CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA
--

[Da completarsi a livello nazionale].

15. ISTRUZIONI PER L'USO

-

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Da completarsi a livello nazionale].

INFORMAZIONI MINIME CHE DEVONO COMPARE SUI BLISTER

BLISTER

1. NOME DEL MEDICINALE

Xefo compresse rivestite con film 4 mg (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati).
[Vedere l'Allegato I - Da completarsi a livello nazionale].

Lornoxicam

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere l'Allegato I - Da completarsi a livello nazionale].

{Nome}

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.

5. ALTRE INFORMAZIONI

-

INFORMAZIONI CHE DEVONO COMPARIRE SULLA CONFEZIONE ESTERNA**ASTUCCIO ESTERNO PER BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xefo compresse rivestite con film da 8 mg (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati).
[Vedere l'Allegato I - Da completarsi a livello nazionale].

Lornoxicam

2. INFORMAZIONE QUANTITATIVA SULLA SOSTANZA(E) ATTIVA(E)

Una compressa rivestita con film contiene 8 mg di lornoxicam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato.
Per gli altri eccipienti, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 Compresse rivestite con film
20 Compresse rivestite con film
30 Compresse rivestite con film
50 Compresse rivestite con film
100 Compresse rivestite con film

5. MODALITA' E VIA/E DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA SPECIALE RELATIVA AL MANTENIMENTO DEL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE APPLICABILE

-

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. SPECIALI CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

-

10. SPECIALI PRECAUZIONI PER LO SMALTIMENTO DI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI DERIVATI DAGLI STESSI, SE APPLICABILE

-

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere l'Allegato I – Da completarsi a livello nazionale].

{Nome e indirizzo}

{Numero di telefono}

{Numero di fax}

{Indirizzo e-mail}

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completarsi a livello nazionale].

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.

14. CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA

[Da completarsi a livello nazionale].

15. ISTRUZIONI PER L'USO

-

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Da completarsi a livello nazionale].

INFORMAZIONI CHE DEVONO COMPARIRE SULLA CONFEZIONE SECONDARIA E SULLA CONFEZIONE PRIMARIA

CONFEZIONE ESTERNA DEL CONTENITORE ED ETICHETTA DEL CONTENITORE DELLE COMPRESSE (ETICHETTA ESTERNA ED INTERNA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xefo compresse rivestite con film da 8 mg (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati).
[Vedere l'Allegato I - Da completarsi a livello nazionale].

Lornoxicam

2. INFORMAZIONE QUANTITATIVA SULLA SOSTANZA(E) ATTIVA(E)

Una compressa rivestita con film contiene 8 mg di lornoxicam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Lattosio monoidrato.
Per gli altri eccipienti, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACUTICA E CONTENUTO

250 compresse rivestite con film
500 compresse rivestite con film

5. METODO E VIA/E DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA SPECIALE RELATIVA AL MANTENIMENTO DEL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE APPLICABILE

-

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. SPECIALI CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

10. SPECIALI PRECAUZIONI PER LO SMALTIMENTO DI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI DERIVATI DAGLI STESSI, SE APPLICABILE

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere l'Allegato I - Da completarsi a livello nazionale].

{Nome e indirizzo}

{Numero di telefono}

{Numero di fax}

{Indirizzo e-mail}

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completarsi a livello nazionale].

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.

14. CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA

[Da completarsi a livello nazionale].

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Da completarsi a livello nazionale].

INFORMAZIONI MINIME CHE DEVONO COMPARE SUI BLISTER

BLISTER

1. NOME DEL MEDICINALE

Xefo compresse rivestite con film da 8 mg (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati).
[Vedere l'Allegato I - Da completarsi a livello nazionale].

Lornoxicam

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere l'Allegato I - Da completarsi a livello nazionale].

{Nome}

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.

5. ALTRE INFORMAZIONI

INFORMAZIONI CHE DEVONO COMPARIRE SULLA CONFEZIONE ESTERNA**ASTUCCIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xefo Rapid compresse rivestite con film da 8 mg (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati).
[Vedere l'Allegato I - Da completarsi a livello nazionale].

Lornoxicam

2. INFORMAZIONE QUANTITATIVA SULLA SOSTANZA(E) ATTIVA(E)

Una compressa rivestita con film contiene 8 mg di lornoxicam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Per gli eccipienti, vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

6 Compresse rivestite con film
10 Compresse rivestite con film
20 Compresse rivestite con film
30 Compresse rivestite con film
50 Compresse rivestite con film
100 Compresse rivestite con film
250 Compresse rivestite con film

5. MODALITA' E VIA/E DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA SPECIALE RELATIVA AL MANTENIMENTO DEL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE APPLICABILE

-

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

9. SPECIALI CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

10. SPECIALI PRECAUZIONI PER LO SMALTIMENTO DI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI DERIVATI DAGLI STESSI, SE APPLICABILE

-

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere l'Allegato I – Da completarsi a livello nazionale].

{Nome e indirizzo}

{Numero di telefono}

{Numero di fax}

{Indirizzo e-mail}

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completarsi a livello nazionale].

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.

14. CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA

[Da completarsi a livello nazionale].

15. ISTRUZIONI PER L'USO

-

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Da completarsi a livello nazionale].

INFORMAZIONI MINIME CHE DEVONO COMPARIRE SUL BLISTER**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Xefo Rapid compresse rivestite con film da 8 mg (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati).
[Vedere l'Allegato I - Da completarsi a livello nazionale].

Lornoxicam

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere l'Allegato I - Da completarsi a livello nazionale].

{Nome}

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.

5. ALTRE INFORMAZIONI

-

INFORMAZIONI CHE DEVONO COMPARIRE SULLA CONFEZIONE ESTERNA

ASTUCCIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xefo 8 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati).
[Vedere l'Allegato I – Da completarsi a livello nazionale].

Lornoxicam.

2. INFORMAZIONE QUANTITATIVA SULLA SOSTANZA(E) ATTIVA(E)

Un flaconcino contiene 8 mg di lornoxicam.
Soluzione ricostituita: Un ml contiene 4 mg di lornoxicam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Polvere:
Mannitolo, Trometamolo, Disodio editato.
Solvente:
Acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Un astuccio contiene:
Un flaconcino di polvere per soluzione iniettabile.
Una fiala solvente per soluzione iniettabile.
Confezioni: 1, 5, 6, 10 astucci.

5. MODALITA' E VIA/E DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso intramuscolare o endovenoso.
Prima dell'iniezione e.v. o i.m., sciogliere lornoxicam 8 mg polvere per soluzione iniettabile con 2 ml di solvente per soluzione iniettabile. Il medicinale ricostituito si presenta come soluzione gialla, trasparente.
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

6. AVVERTENZA SPECIALE RELATIVA AL MANTENIMENTO DEL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE APPLICABILE

-

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.

9. SPECIALI CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Mantenere il flaconcino nell'astuccio protettivo.

10. SPECIALI PRECAUZIONI PER LO SMALTIMENTO DI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI DERIVATI DAGLI STESSI, SE APPLICABILE

-

11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completarsi a livello nazionale].

[Vedere Allegato I – Da completarsi a livello nazionale].

{Nome e indirizzo}

{Numero di telefono}

{Numero di fax}

{Indirizzo e-mail}

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completarsi a livello nazionale].

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.

14. CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA

[Da completarsi a livello nazionale].

15. ISTRUZIONI PER L'USO

-

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Da completarsi a livello nazionale].

**INFORMAZIONI MINIME CHE DEVONO COMPARIRE SUI CONFEZIONAMENTI
PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO DI VETRO PER LORNOXICAM POLVERE

1. NOME DEL MEDICINALE E VIA/E DI SOMMINISTRAZIONE

Xefo 8 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati).
[Vedere l'Allegato I – Da completarsi a livello nazionale].

Lornoxicam.
e.v.
i.m.

2. MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso, la polvere deve essere solubilizzata nel solvente associato.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.

5. CONTENUTO ESPRESSO IN PESO, VOLUME O UNITA'

8 mg.

6. ALTRE INFORMAZIONI

-

**INFORMAZIONI MINIME CHE DEVONO COMPARIRE SUI CONFEZIONAMENTI
PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

FIALA DI SOLVENTE

1. NOME DEL MEDICINALE E VIA/E DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per soluzione iniettabile.
Acqua per preparazioni iniettabili.

e.v.
i.m.

2. MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

-

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.

5. CONTENUTO ESPRESSO PER PESO, VOLUME O UNITA'

2 ml.

6. ALTRE INFORMAZIONI

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Xefo compresse rivestite con film 4 mg (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati)
[Vedere l'Allegato I – Da completarsi a livello nazionale]

Lornoxicam

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al proprio medico o farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi medico o farmacista.

In questo foglio illustrativo:

1. Cos'è Xefo e perchè si utilizza
2. Prima di assumere Xefo
3. Come assumere Xefo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xefo
6. Ulteriori informazioni

1. COS'È XEFO E PERCHÉ SI UTILIZZA

Xefo è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo (FANS) ed antireumatico della classe degli oxicam. Il suo impiego è indicato per il sollievo a breve termine del dolore acuto di intensità da lieve a moderata e per il sollievo sintomatico del dolore e dell'infiammazione nell'artrite reumatoide e nell'osteoartrite.

2. PRIMA DI ASSUMERE XEFO

Non assumere Xefo

- se è allergico (ipersensibile) a lornoxicam o a qualsiasi altro ingrediente di Xefo compresse rivestite 4 mg
- se affetti da trombocitopenia
- se siete ipersensibili ad altri FANS incluso l'acido acetilsalicilico
- se soffrite di grave scompenso cardiaco
- se soffrite di sanguinamento gastro-intestinale, cerebrovascolare o altri disturbi di sanguinamento
- se avete già manifestato episodi di emorragia gastrointestinale o perforazione, correlati a precedenti trattamenti con FANS
- se al momento soffrite di ulcera peptica o avete manifestato episodi ricorrenti di ulcera peptica
- se soffrite di grave insufficienza epatica
- se soffrite di grave insufficienza renale
- se siete negli ultimi tre mesi di gravidanza

Prestare speciali attenzioni con Xefo

- in caso di insufficienza renale
- se avete manifestato episodi ipertensivi e/o di scompenso cardiaco come ad esempio ritenzione idrica e edema
- se soffrite di colite ulcerosa o morbo di Crohn
- se avete manifestato una tendenza al sanguinamento

Il medico curante vi potrà prescrivere frequenti esami di laboratorio per monitorare il vostro quadro clinico nel caso in cui siate anziani o vi venga prescritto un trattamento con Xefo superiore ai 3 mesi o soffriate di disturbi della coagulazione, di insufficienza epatica, come ad esempio cirrosi epatica.

Siete pregati di informare il vostro medico nel caso in cui vi venga prescritto un trattamento con Xefo mentre state già assumendo medicinali contenenti eparina o tacrolimo.

Xefo non deve essere assunto in concomitanza ad altri FANS quali l'acido acetilsalicilico, l'ibuprofene e gli inibitori COX-2. In caso di incertezza consultare il medico o il farmacista.

Se manifestaste qualsiasi sintomo addominale insolito quale ad esempio sanguinamento addominale, reazioni cutanee come rash cutaneo, lesioni della mucosa o altri segni di ipersensibilità, dovete interrompere il trattamento con Xefo e contattare immediatamente il vostro medico.

I farmaci come Xefo possono essere associati a lievi incrementi del rischio di attacchi cardiaci ("infarto del miocardio") o ictus. Dosi elevate e trattamento prolungato incrementano i rischi. Non superare la dose raccomandata o la durata del trattamento.

In caso di problemi cardiaci, pregresso ictus o possibile rischio di tali condizioni, (ad esempio, pressione arteriosa elevata, diabete, elevati livelli di colesterolo o abitudine al fumo) siete pregati di discutere il trattamento con il vostro medico o farmacista.

Assunzione di altri medicinali

Siete pregati di avvisare il vostro medico o farmacista nel caso in cui stiate assumendo o abbiate recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali venduti senza obbligo di prescrizione medica.

Xefo può interferire con altri medicinali.

Prestate particolare attenzione nel caso in cui stiate assumendo una qualsiasi delle seguenti sostanze:

- Cimetidina
- Anticoagulanti quali eparina, fencupromone
- Corticosteroidi
- Metotrexato
- Litio
- Agenti immunosoppressori come ad esempio ciclosporina, tacrolimo
- Farmaci per il cuore come ad esempio diossina, ACE-inibitori, bloccanti beta-adrenergici
- Diuretici
- Antibiotici chinolonici
- Antiaggreganti piastrinici
- FANS, come ad esempio ibuprofene, sostanze derivate dall'acido acetilsalicilico
- Inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI)
- Sulfoniluree
- Induttori ed inibitori degli isoenzimi CYP2C9

Assunzione di Xefo in concomitanza a cibo e bevande

Le compresse rivestite con film di Xefo sono formulate per l'uso orale e devono essere assunte prima dei pasti con una quantità sufficiente di acqua.

La concomitante assunzione di cibo può ridurre l'assorbimento del medicinale.

Gravidanza ed allattamento

Consultate il vostro medico o farmacista prima di assumere qualsiasi medicinale.

Xefo non dovrebbe essere assunto nei primi sei mesi di gravidanza e durante l'allattamento al seno. Xefo non deve essere assunto durante gli ultimi tre mesi di gravidanza.

L'assunzione di Xefo, può influire negativamente sulla fertilità e quindi non è raccomandato nelle donne che desiderano una gravidanza. Nelle donne che presentano difficoltà di concepimento o sottoposte ad accertamenti per infertilità è opportuno considerare la sospensione di Xefo.

Guida ed uso di macchinari

Xefo non presenta, o ha un effetto irrilevante, sulla capacità di guidare o usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni ingredienti di Xefo

Xefo, compresse 4 mg, contiene lattosio monoidrato.

Nel caso in cui siate intolleranti ad alcuni zuccheri, prima di assumere il medicinale dovete contattare il vostro medico.

3. COME ASSUMERE XEFO

Assumere sempre Xefo esattamente come vi è stato prescritto dal medico. In caso di dubbi consultate il vostro medico o farmacista.

Adulti: Il consueto dosaggio è di 8-16 mg suddivisi in 2 o 3 somministrazioni. Il dosaggio massimo raccomandato è di 16 mg al giorno.

Le compresse di Xefo devono essere ingerite prima dei pasti con una quantità sufficiente di acqua.

In mancanza di dati a supporto, si sconsiglia l'uso di Xefo nei bambini e adolescenti con età inferiore ai 18 anni

Se assumete una quantità superiore di Xefo è necessario

Contattare il vostro medico o farmacista se avete assunto Xefo in quantità superiore a quella prescritta.

In caso di sovradosaggio si possono verificare i seguenti sintomi: nausea, vomito, sintomi di tipo cerebrale (vertigini, disturbi della visione).

Se dimenticate di assumere Xefo

Non raddoppiate la dose per sopperire alla mancata somministrazione.

Nel caso in cui abbiate bisogno di ulteriori informazioni sull'uso di questo prodotto, chiedete al vostro medico o farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come avviene per tutti i medicinali, Xefo può causare effetti collaterali, anche se non in tutti i pazienti.

I farmaci come Xefo possono essere associati a lievi incrementi del rischio di attacchi cardiaci ("infarto del miocardio") o ictus.

Gli effetti collaterali più comuni di Xefo includono nausea, dispepsia, indigestione, dolore addominale, vomito e diarrea.

Comuni (cioè compresi tra meno di 1 caso su 10 e più di 1 caso su 100 pazienti trattati)

Cefalea di intensità lieve e transitoria, vertigini, nausea, dolore addominale, dispepsia, diarrea, vomito.

Non comuni (cioè compresi tra meno di 1 caso su 100 e meno di 1 caso su 1000 pazienti trattati)

Anoressia, insonnia, depressione, congiuntivite, vertigini, tinnito, palpitazioni, tachicardia, rossore, costipazione, flatulenza, eruttazione, secchezza delle fauci, gastrite, ulcera gastrica, dolore del tratto addominale superiore, ulcera duodenale, ulcerazioni della bocca, aumento dei parametri di laboratorio indicativi della funzionalità epatica, SGPT (ALT) o SGOT (AST), rash, prurito, iperidrosi, rash eritematoso, orticaria, alopecia, artralgia, artrite reumatoide, osteoartrite, malessere, edema facciale, variazioni di peso, edema, rinite.

Rari (cioè compresi tra meno di 1 caso su 1000 e più di 1 caso su 10.000 pazienti trattati)

Faringite, anemia, trombocitopenia, leucopenia, ipersensibilità, stato confusionale, nervosismo, agitazione, sonnolenza, parestesia, disgeusia, tremore, emicrania, disturbi della visione, ipertensione, vampate di calore, emorragia, ematomi, dispnea, tosse, melena, ematemesi, stomatite, esofagite, reflusso gastroesofageo, disfagia, stomatite aftosa, glossite, anormalità della funzione epatica, dermatite, dolore alle ossa, spasmi muscolari, mialgia, nitturia, disturbi della minzione, astenia, prolungamento del tempo di sanguinamento, porpora, broncospasmo, aumento della creatinemia e dell'azoto ureico nel sangue, ulcera peptica perforata.

Molto rari (cioè meno di 1 caso su 10.000 pazienti trattati)

Danno epatocellulare, ecchimosi, edemi e reazioni bollose, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica.

Siete pregati di informare il vostro medico o farmacista nel caso in cui uno qualsiasi degli effetti collaterali si sviluppino in forma seria, o anche nel caso in cui manifestiate qualsiasi effetto collaterale non elencato in questo foglio illustrativo.

5. COME CONSERVARE XEFO

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Blister: Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Contenitore per compresse: Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Xefo non deve essere utilizzato oltre la data di scadenza indicata sull'astuccio.

I medicinali non devono essere eliminati nella rete idrica nè nei rifiuti domestici. Chiedete al vostro farmacista indicazioni su come eliminare il medicinale che non deve essere più utilizzato. Queste precauzioni aiuteranno a proteggere l'ambiente.

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

Contenuto di Xefo

- Il principio attivo è lornoxicam.
- Una compressa rivestita con film contiene 4 mg di lornoxicam
- Gli altri ingredienti sono:
Nucleo: Lattosio monoidrato, Cellulosa microcristallina, Povidone, Croscarmellosa sodica, Magnesio stearato
Film: Macrogol, Titanio diossido (E171), Talco, Idrossipropilmetilcellulosa

Aspetto di Xefo e contenuto della confezione

Xefo 4 mg si presenta in compresse rivestite con film oblunghe, da bianche a giallognole, con iscrizione "L04".

Xefo è dispensato in confezioni da 10, 20, 30, 50, 100, 250 e 500 compresse rivestite con film.

Non tutte le confezioni potrebbero essere disponibili in commercio.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

[Vedere l'Allegato I - Da completarsi a livello nazionale].

{Nome e indirizzo}

{Numero di telefono}

{Numero di fax}

{Indirizzo e-mail}

L'ultima approvazione di questo foglio illustrativo è avvenuta in data {MM/AAAA}.

[Da completarsi a livello nazionale].

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Xefo compresse rivestite con film da 8 mg (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati)
[Vedere l'Allegato I – Da completarsi a livello nazionale]

Lornoxicam

Leggere attentamente l'intero contenuto di questo foglio illustrativo prima di utilizzare il medicinale.

- Conservate il presente foglio illustrativo. Potreste avere bisogno di consultarlo nuovamente.
- In caso di ulteriori chiarimenti, siete pregati di consultare il vostro medico o farmacista.
- Questo medicinale vi è stato personalmente prescritto e non deve essere somministrato ad altre persone poiché, anche se accusassero sintomi uguali ai vostri, potrebbe essere dannoso per loro.
- Se uno qualsiasi degli effetti collaterali diventa grave, o se manifestate qualsiasi effetto indesiderato non elencato nel presente foglio illustrativo, siete pregati di avvisare il vostro medico o farmacista.

In questo foglio illustrativo:

1. Cos'è Xefo e perchè si utilizza
2. Prima di assumere Xefo
3. Come assumere Xefo
4. Possibili effetti collaterali
5. Come conservare Xefo
6. Ulteriori informazioni

1. COS'È XEFO E PERCHÉ SI UTILIZZA

Xefo è un farmaco anti-infiammatorio non steroideo (FANS) ed antireumatico della classe degli oxicam. Il suo impiego è indicato per il trattamento a breve termine del dolore acuto di intensità da lieve a moderata e dei sintomi dell'artrite reumatoide e dell'osteoartrite come ad es. dolori ed infiammazione alle articolazioni.

2. PRIMA DI ASSUMERE XEFO

Non assumere Xefo

- se siete allergici (ipersensibili) a lornoxicam o a qualsiasi altro ingrediente di Xefo compresse rivestite 8 mg
- se siete affetti da trombocitopenia
- se siete ipersensibili ad altri FANS incluso l'acido acetilsalicilico
- se soffrite di grave scompenso cardiaco
- se soffrite di sanguinamento gastro-intestinale, cerebrovascolare o altri disturbi di sanguinamento
- se avete già manifestato episodi di emorragia gastrointestinale o perforazione, correlati a precedenti trattamenti con FANS
- se al momento soffrite di ulcera peptica o avete manifestato episodi ricorrenti di ulcera peptica
- se soffrite di grave insufficienza epatica
- se soffrite di grave insufficienza renale
- se siete negli ultimi 3 mesi di gravidanza

Prestare speciali attenzioni con Xefo

- in caso di insufficienza renale
- se avete manifestato episodi ipertensivi e/o di scompenso cardiaco come ad esempio ritenzione idrica e edema
- se soffrite di colite ulcerosa o morbo di Crohn
- se avete manifestato una tendenza al sanguinamento

Il medico curante vi potrà prescrivere frequenti esami di laboratorio per monitorare il vostro quadro clinico nel caso in cui siate anziani o vi venga prescritto un trattamento con Xefo superiore ai 3 mesi o soffriate di disturbi della coagulazione, di insufficienza epatica.

Siete pregati di informare il vostro medico nel caso in cui vi venga prescritto un trattamento con Xefo mentre state già assumendo medicinali contenenti eparina o tacrolimo.

Xefo non deve essere assunto in concomitanza ad altri FANS quali l'acido acetilsalicilico, l'ibuprofene e gli inibitori COX-2. In caso di incertezza consultare il medico o il farmacista.

Se manifestaste qualsiasi sintomo addominale insolito, quale ad esempio sanguinamento addominale, reazioni cutanee come rash cutaneo, lesioni della mucosa o altri segni di ipersensibilità, dovete interrompere il trattamento con Xefo e contattare immediatamente il vostro medico.

I farmaci come Xefo possono essere associati a lievi incrementi del rischio di attacchi cardiaci ("infarto del miocardio") o ictus. Dosi elevate e trattamento prolungato incrementano i rischi. Non superare la dose raccomandata o la durata del trattamento.

In caso di problemi cardiaci, pregresso ictus o possibile rischio di tali condizioni, (ad esempio, pressione arteriosa elevata, diabete, elevati livelli di colesterolo o abitudine al fumo) siete pregati di discutere il trattamento con il vostro medico o farmacista.

Assunzione di altri medicinali

Siete pregati di avvisare il vostro medico o farmacista nel caso in cui stiate assumendo o abbiate recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali venduti senza obbligo di prescrizione medica.

Xefo può interferire con altri medicinali.

Prestate particolare attenzione nel caso in cui stiate assumendo una qualsiasi delle seguenti sostanze:

- Cimetidina
- Anticoagulanti quali eparina, fenprocumone
- Corticosteroidi
- Metotrexato
- Litio
- Agenti immunosoppressori come ad esempio ciclosporina, tacrolimo
- Farmaci per il cuore come ad esempio digossina, ACE-inibitori, bloccanti beta-adrenergici
- Diuretici
- Antibiotici chinolonici
- Antiaggreganti piastrinici
- FANS come ad esempio ibuprofene, sostanze derivate dall'acido acetilsalicilico
- Inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI)
- Sulfoniluree
- Induttori ed inibitori degli isoenzimi CYP2C9

Assunzione di Xefo in concomitanza a cibo e bevande

Le compresse rivestite con film di Xefo sono formulate per l'uso orale e devono essere assunte prima dei pasti con una quantità sufficiente di acqua.

La concomitante assunzione di cibo può ridurre l'assorbimento del medicinale.

Gravidanza ed allattamento

Consultate il vostro medico o farmacista prima di assumere qualsiasi medicinale.

Xefo non dovrebbe essere assunto nei primi sei mesi di gravidanza e durante l'allattamento al seno. Xefo non deve essere assunto durante gli ultimi tre mesi di gravidanza.

L'assunzione di Xefo, può influire negativamente sulla fertilità e quindi non è raccomandato nelle donne che desiderano una gravidanza. Nelle donne che presentano difficoltà di concepimento o sottoposte ad accertamenti per infertilità è opportuno considerare la sospensione di Xefo.

Guida ed uso di macchinari

Xefo non influenza, o ha un effetto irrilevante, sulla capacità di guidare o usare macchinari.

Informazioni importanti su alcuni ingredienti di Xefo

Xefo, compresse 8 mg, contiene lattosio monoidrato.

Nel caso in cui siate intolleranti ad alcuni zuccheri, prima di assumere il medicinale dovete contattare il vostro medico.

3. COME ASSUMERE XEFO

Assumere sempre Xefo esattamente come vi è stato prescritto dal medico. In caso di dubbi consultate il vostro medico o farmacista.

Adulti: Il consueto dosaggio è di 8-16 mg suddivisi in 2 o 3 somministrazioni. Il dosaggio massimo raccomandato è di 16 mg al giorno.

Le compresse di Xefo devono essere ingerite prima dei pasti, con una quantità sufficiente di acqua.

In mancanza di dati a supporto, si sconsiglia l'uso di Xefo nei bambini e adolescenti con età inferiore ai 18 anni

Se assumete una quantità superiore di Xefo è necessario

Contattare il vostro medico o farmacista se avete assunto Xefo in quantità superiore a quella prescritta.

In caso di sovradosaggio si possono verificare i seguenti sintomi: nausea, vomito, sintomi di tipo cerebrale (vertigini, disturbi della visione).

Se dimenticate di assumere Xefo

Non raddoppiate la dose per sopperire alla mancata somministrazione.

Nel caso in cui abbiate bisogno di ulteriori informazioni sull'uso di questo prodotto, chiedete al vostro medico o farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI

Come avviene per tutti i medicinali, Xefo può causare effetti collaterali, anche se non in tutti i pazienti.

I farmaci come Xefo possono essere associati a lievi incrementi del rischio di attacchi cardiaci ("infarto del miocardio") o ictus.

Gli effetti collaterali più comuni di Xefo includono nausea, dispepsia, indigestione, dolore addominale, vomito e diarrea.

Comuni (cioè compresi tra meno di 1 caso su 10 e più di 1 caso su 100 pazienti trattati)

Cefalea di intensità lieve e transitoria, vertigini, nausea, dolore addominale, dispepsia, diarrea, vomito.

Non comuni (cioè compresi tra meno di 1 caso su 100 e più di 1 caso su 1000 pazienti trattati)

Anoressia, insonnia, depressione, congiuntivite, vertigini, tinnito, palpitazioni, tachicardia, rossore, costipazione, flatulenza, eruttazione, secchezza delle fauci, gastrite, ulcera gastrica, dolore del tratto addominale superiore, ulcera duodenale, ulcerazioni della bocca, aumento dei parametri di laboratorio indicativi della funzionalità epatica, SGPT (ALT) o SGOT (AST), rash, prurito, iperidrosi, rash eritematoso, orticaria, alopecia, artralgia, artrite reumatoide, osteoartrite, malessere, edema facciale, variazioni di peso, edema, rinite.

Rari (cioè compresi tra meno di 1 caso su 1000 e più di 1 caso su 10.000 pazienti trattati)

Faringite, anemia, trombocitopenia, leucopenia, ipersensibilità, stato confusionale, nervosismo, agitazione, sonnolenza, parestesia, disgeusia, tremore, emicrania, disturbi della visione, ipertensione, vampate di calore, emorragia, ematomi, dispnea, tosse, melena, ematemesi, stomatite, esofagite, reflusso gastroesofageo, disfagia, stomatite aftosa, glossite, anormalità della funzione epatica, dermatite, dolore alle ossa, spasmi muscolari, mialgia, nitturia, disturbi della minzione, astenia, prolungamento del tempo di sanguinamento, porpora, broncospasmo, aumento della creatininemia e dell'azoto ureico nel sangue, ulcera peptica perforata.

Molto rari (cioè meno di 1 caso su 10.000 pazienti trattati)

Danno epatocellulare, ecchimosi, edemi e reazioni bollose, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica.

Siete pregati di informare il vostro medico o farmacista nel caso in cui uno qualsiasi degli effetti collaterali si sviluppino in forma seria, o anche nel caso in cui manifestiate qualsiasi effetto correlato non elencato in questo foglio illustrativo.

5. COME CONSERVARE XEFO

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Xefo non deve essere utilizzato oltre la data di scadenza indicata sull'astuccio.

I medicinali non devono essere eliminati nella rete idrica né nei rifiuti domestici. Chiedete al vostro farmacista indicazioni su come eliminare il medicinale che non deve essere più utilizzato. Queste precauzioni aiuteranno a proteggere l'ambiente.

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

Contenuto di Xefo

- Il principio attivo è lornoxicam.
- Una compressa rivestita contiene 8 mg di lornoxicam
- Gli altri ingredienti sono:
Nucleo: Lattosio monoidrato, Cellulosa microcristallina, Povidone, Croscarmellosa sodica, Magnesio stearato
Film: Macrogol, Titanio diossido (E171), Talco, Idrossipropilmetilcellulosa

Aspetto di Xefo e contenuto della confezione

Xefo 8 mg si presenta in compresse rivestite con film oblunghe, da bianche a giallognole, con iscrizione "L08"

Xefo è dispensato in confezioni da 10, 20, 30, 50, 100, 250 e 500 compresse rivestite con film. Non tutte le confezioni potrebbero essere disponibili in commercio.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

[Vedere l'Allegato I - Da completarsi a livello nazionale].

{Nome e indirizzo}

{Numero di telefono}

{Numero di fax}

{Indirizzo e-mail}

L'ultima approvazione di questo foglio illustrativo è avvenuta in data {MM/AAAA}.

[Da completarsi a livello nazionale].

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Xefo Rapid compresse rivestite con film da 8 mg (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati)
[Vedere l'Allegato I – Da completarsi a livello nazionale]

Lornoxicam

Leggere attentamente l'intero contenuto di questo foglio illustrativo prima di utilizzare il medicinale.

- Conservate il presente foglio illustrativo. Potreste avere bisogno di consultarlo nuovamente.
- In caso di ulteriori chiarimenti, siete pregati di consultare il vostro medico o farmacista.
- Questo medicinale vi è stato personalmente prescritto e non deve essere somministrato ad altre persone poiché, anche se accusassero sintomi uguali ai vostri, potrebbe essere dannoso per loro.
- Se uno qualsiasi degli effetti collaterali diventa grave, o se manifestate qualsiasi effetto indesiderato non elencato nel presente foglio illustrativo, siete pregati di avvisare il vostro medico o farmacista.

In questo foglio illustrativo:

1. Cos'è Xefo Rapid e perché si utilizza
2. Prima di assumere Xefo Rapid
3. Come assumere Xefo Rapid
4. Possibili effetti collaterali
5. Come conservare Xefo Rapid
6. Ulteriori informazioni

1. COS'È XEFO RAPID E PERCHÉ SI UTILIZZA

Xefo Rapid è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo (FANS) ed antireumatico della classe degli oxicam. Il suo impiego è indicato per il trattamento a breve termine del dolore acuto di intensità da lieve a moderata.

2. PRIMA DI ASSUMERE XEFO RAPID

Non assumere Xefo Rapid

- se siete allergici (ipersensibili) a Xefo o a qualsiasi altro ingrediente di Xefo compresse rivestite 8 mg
- se siete affetti da trombocitopenia
- se siete ipersensibili ad altri FANS incluso l'acido acetilsalicilico
- se soffrite di grave scompenso cardiaco
- se soffrite di sanguinamento gastro-intestinale, cerebrovascolare o altri disturbi di sanguinamento
- se avete già manifestato episodi di emorragia gastrointestinale o perforazione, correlati a precedenti trattamenti con FANS
- se al momento soffrite di ulcera peptica o avete manifestato episodi ricorrenti di ulcera peptica
- se soffrite di grave insufficienza epatica
- se soffrite di grave insufficienza renale
- se siete negli ultimi tre mesi di gravidanza

Prestare speciali attenzioni con Xefo Rapid

- in caso di insufficienza renale
- se avete manifestato episodi ipertensivi e/o di scompenso cardiaco come ad esempio ritenzione idrica o edema
- se soffrite di colite ulcerosa o morbo di Crohn
- se avete manifestato una tendenza al sanguinamento

Il medico curante vi potrà prescrivere frequenti esami di laboratorio per monitorare il vostro quadro clinico nel caso in cui siate anziani o vi venga prescritto un trattamento con Xefo Rapid superiore ai 3 mesi o soffriate di disturbi della coagulazione, di insufficienza epatica.

Siete pregati di informare il vostro medico nel caso in cui vi venga prescritto un trattamento con Xefo Rapid mentre state già assumendo medicinali contenenti eparina o tacrolimo.

Xefo Rapid non deve essere assunto in concomitanza ad altri FANS quali l'acido acetilsalicilico, l'ibuprofene e gli inibitori COX-2. In caso di incertezza consultare il medico o il farmacista.

Se manifestaste qualsiasi sintomo addominale insolito quale ad esempio sanguinamento addominale, reazioni cutanee come rash cutaneo, lesioni della mucosa o altri segni di ipersensibilità, dovete interrompere il trattamento con Xefo Rapid e contattare immediatamente il vostro medico.

I farmaci come Xefo possono essere associati a lievi incrementi del rischio di attacchi cardiaci ("infarto del miocardio") o ictus. Dosi elevate e trattamento prolungato incrementano i rischi. Non superare la dose raccomandata o la durata del trattamento.

In caso di problemi cardiaci, pregresso ictus o possibile rischio di tali condizioni, (ad esempio, pressione arteriosa elevata, diabete, elevati livelli di colesterolo o abitudine al fumo) siete pregati di discutere il trattamento con il vostro medico o farmacista.

Assunzione di altri medicinali

Siete pregati di avvisare il vostro medico o farmacista nel caso in cui stiate assumendo o abbiate recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali venduti senza obbligo di prescrizione medica.

Xefo Rapid può interferire con altri medicinali.

Prestate particolare attenzione nel caso in cui stiate assumendo una qualsiasi delle seguenti sostanze:

- Cimetidina
- Anticoagulanti quali eparina, fenprocumone
- Corticosteroidi
- Metotrexato
- Litio
- Agenti immunosoppressori come ad esempio ciclosporina, tacrolimo
- Farmaci per il cuore come ad esempio digossina, ACE-inibitori, bloccanti beta-adrenergici
- Diuretici
- Antibiotici chinolonici
- Antiaggreganti piastrinici
- FANS come ad esempio ibuprofene, sostanze derivate dall'acido acetilsalicilico
- Inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI)
- Sulfoniluree
- Induttori ed inibitori degli isoenzimi CYP2C9

Assunzione di Xefo Rapid in concomitanza a cibo e bevande

Le compresse rivestite con film di Xefo Rapid sono formulate per l'uso orale e devono essere assunte prima dei pasti con una quantità sufficiente di acqua.

La concomitante assunzione di cibo può ridurre l'assorbimento del medicinale.

Gravidanza ed allattamento

Consultate il vostro medico o farmacista prima di assumere qualsiasi medicinale.

Xefo Rapid non dovrebbe essere assunto nei primi sei mesi di gravidanza e durante l'allattamento al seno. Xefo non deve essere assunto durante gli ultimi 3 mesi di gravidanza.

L'assunzione di Xefo, può influire negativamente sulla fertilità e quindi non è raccomandato nelle donne che desiderano una gravidanza. Nelle donne che presentano difficoltà di concepimento o sottoposte ad accertamenti per infertilità è opportuno considerare la sospensione di Xefo.

Guida ed uso di macchinari

Xefo Rapid non influenza, o ha un effetto irrilevante, sulla capacità di guidare ed usare macchinari.

3. COME ASSUMERE XEFO RAPID

Assumere sempre Xefo Rapid esattamente come vi è stato prescritto dal medico. In caso di dubbi consultate il vostro medico o farmacista.

Adulti: il consueto dosaggio è di 8-16 mg, suddivisi in dosi da 8 mg due volte al giorno. Al primo giorno di trattamento si può somministrare una dose iniziale di 16 mg, seguita da 8 mg nelle 12 ore successive.

Dopo il primo giorno di trattamento il dosaggio massimo raccomandato è di 16 mg.

Le compresse di Xefo Rapid devono essere ingerite prima dei pasti con una quantità sufficiente di acqua.

In mancanza di dati a supporto, si sconsiglia l'uso di Xefo Rapid nei bambini e adolescenti con età inferiore ai 18 anni

Se assumete una quantità superiore di Xefo Rapid è necessario

Contattare il vostro medico o farmacista se avete assunto Xefo Rapid in quantità superiore a quella prescritta.

In caso di sovradosaggio si possono verificare i seguenti sintomi: nausea, vomito, sintomi di tipo cerebrale (vertigini, disturbi della visione).

Se dimenticaste di assumere Xefo Rapid

Non raddoppiate la dose per sopperire alla mancata somministrazione.

Nel caso in cui abbiate bisogno di ulteriori informazioni sull'uso di questo prodotto, chiedete al vostro medico o farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI

Come avviene per tutti i medicinali, Xefo Rapid può causare effetti collaterali, anche se non in tutti i pazienti.

I farmaci come Xefo possono essere associati a lievi incrementi del rischio di attacchi cardiaci ("infarto del miocardio") o ictus.

Gli effetti collaterali più comuni di Xefo includono nausea, dispepsia, indigestione, dolore addominale, vomito e diarrea.

Comuni (cioè compresi tra meno di 1 caso su 10 e più di 1 caso su 100 pazienti trattati)

Cefalea di intensità lieve e transitoria, vertigini, nausea, dolore addominale, dispepsia, diarrea, vomito.

Non comuni (cioè compresi tra meno di 1 caso su 100 e più di 1 caso su 1000 pazienti trattati)

Anoressia, insonnia, depressione, congiuntivite, vertigini, tinnito, palpitazioni, tachicardia, rossore, costipazione, flatulenza, eruttazione, secchezza delle fauci, gastrite, ulcera gastrica, dolore del tratto addominale superiore, ulcera duodenale, ulcerazioni della bocca, aumento dei parametri di laboratorio indicativi della funzionalità epatica, SGPT (ALT) o SGOT (AST), rash, prurito, iperidrosi, rash eritematoso, orticaria, alopecia, artralgia, artrite reumatoide, osteoartrite, malessere, edema facciale, variazioni di peso, edema, rinite.

Rari (cioè compresi tra meno di 1 caso su 1000 e più di 1 caso su 10.000 pazienti trattati)

Faringite, anemia, trombocitopenia, leucopenia, ipersensibilità, stato confusionale, nervosismo, agitazione, sonnolenza, parestesia, disgeusia, tremore, emicrania, disturbi della visione, ipertensione, vampate di calore, emorragia, ematomi, dispnea, tosse, melena, ematemesi, stomatite, esofagite, reflusso gastroesofageo, disfagia, stomatite aftosa, glossite, anomalie della funzione epatica, dermatite, dolore alle ossa, spasmi muscolari, mialgia, nitturia, disturbi della minzione, astenia, prolungamento del tempo di sanguinamento, porpora, broncospasmo, aumento della creatininemia e dell'azoto ureico nel sangue, ulcera peptica perforata.

Molto rari (cioè meno di 1 caso su 10.000 pazienti trattati)

Danno epatocellulare, ecchimosi, edemi e reazioni bollose, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica.

Siete pregati di informare il vostro medico o farmacista nel caso in cui uno qualsiasi degli effetti collaterali si sviluppino in forma seria, o anche nel caso in cui manifestiate qualsiasi effetto correlato non elencato in questo foglio illustrativo.

5. COME CONSERVARE XEFO RAPID

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Xefo Rapid non deve essere utilizzato oltre la data di scadenza indicata sull'astuccio.

I medicinali non devono essere eliminati nella rete idrica né nei rifiuti domestici. Chiedete al vostro farmacista indicazioni su come eliminare il medicinale che non deve essere più utilizzato. Queste precauzioni aiuteranno a proteggere l'ambiente.

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

Contenuto di Xefo Rapid

- Il principio attivo è lornoxicam
- Una compressa rivestita contiene 8 mg di lornoxicam
- Gli altri ingredienti sono:
Nucleo: Cellulosa microcristallina, Sodio bicarbonato, Calcio fosfato dibasico anidro, Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione, Idrossipropilcellulosa, Calcio stearato
Film: Titanio diossido (E171), Talco, Glicole Propilenico, Idrossipropilmetilcellulosa

Aspetto di Xefo Rapid e contenuto della confezione

Xefo Rapid 8 mg si presenta in compresse rivestite di forma biconvessa, da bianche a giallognole.

Xefo Rapid è dispensato in confezioni da 6, 10, 20, 30, 50, 100, e 250 compresse rivestite. Non tutte le confezioni potrebbero essere disponibili in commercio.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

[Da completarsi a livello nazionale].

L'ultima approvazione di questo foglio illustrativo è avvenuta in data {MM/AAAA}.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Xefo 8 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile (Vedere l'Allegato I per i nomi correlati).
[Vedere l'Allegato I – Da completarsi a livello nazionale].

Lornoxicam

Leggere attentamente l'intero contenuto di questo foglio illustrativo prima di utilizzare il medicinale.

- Conservate il presente foglio illustrativo. Potreste avere bisogno di consultarlo nuovamente.
- In caso di ulteriori chiarimenti, siete pregati di consultare il vostro medico o farmacista.
- Questo medicinale vi è stato personalmente prescritto e non deve essere somministrato ad altre persone poiché, anche se accusassero sintomi uguali ai vostri, potrebbe essere dannoso per loro.
- Se uno qualsiasi degli effetti collaterali diventa grave, o se manifestate qualsiasi effetto indesiderato non elencato nel presente foglio illustrativo, siete pregati di avvisare il vostro medico o farmacista.

In questo foglio illustrativo:

1. Cos'è Xefo e perchè si utilizza
2. Prima di utilizzare Xefo
3. Come utilizzare Xefo
4. Possibili effetti collaterali
5. Come conservare Xefo
6. Ulteriori informazioni

1. COS'È XEFO E PERCHÉ SI UTILIZZA

Xefo è un farmaco anti-infiammatorio non steroideo (FANS) ed antireumatico della classe degli oxicam. Il suo impiego è per il trattamento del dolore acuto da lieve a moderato ogni qualvolta la somministrazione per via orale risulti inadeguata.

2. PRIMA DI UTILIZZARE XEFO

Non utilizzare Xefo

- se siete allergici (ipersensibili) a Xefo o a qualsiasi altro ingrediente di Xefo polvere e solvente per soluzione iniettabile
- se siete affetti da trombocitopenia
- se siete ipersensibili ad altri FANS incluso l'acido acetilsalicilico
- se soffrite di grave scompenso cardiaco
- se soffrite di sanguinamento gastro-intestinale, cerebrovascolare o altri disturbi di sanguinamento
- se avete già manifestato episodi di emorragia gastrointestinale o perforazione, correlati a precedenti trattamenti con FANS
- se al momento soffrite di ulcera peptica o avete manifestato episodi ricorrenti di ulcera peptica
- se soffrite di grave insufficienza epatica
- se soffrite di grave insufficienza renale
- se siete negli ultimi tre mesi di gravidanza

Prestare speciali attenzioni con Xefo

- in caso di insufficienza renale
- se avete manifestato episodi ipertensivi e/o di scompenso cardiaco come ad esempio ritenzione idrica e edema
- se soffrite di colite ulcerosa o morbo di Crohn
- se avete manifestato una tendenza al sanguinamento

Il medico curante vi potrà prescrivere frequenti esami di laboratorio per monitorare il vostro quadro clinico nel caso in cui siate anziani o vi venga prescritto un trattamento con Xefo superiore ai 3 mesi o soffriate di disturbi della coagulazione, di insufficienza epatica come ad esempio cirrosi epatica.

Siete pregati di informare il vostro medico nel caso in cui vi venga prescritto un trattamento con Xefo mentre state già assumendo medicinali contenenti eparina o tacrolimo.

Xefo non deve essere utilizzato in concomitanza ad altri FANS quali l'acido acetilsalicilico, l'ibuprofene e gli inibitori COX-2. In caso di incertezza consultare il medico o il farmacista.

Se manifestaste qualsiasi sintomo addominale insolito, quale ad esempio sanguinamento addominale, reazioni cutanee come rash cutaneo, lesioni della mucosa o altri segni di ipersensibilità, dovete interrompere il trattamento con Xefo e contattare immediatamente il vostro medico.

I farmaci come Xefo possono essere associati a lievi incrementi del rischio di attacchi cardiaci ("infarto del miocardio") o ictus. Dosi elevate e trattamento prolungato incrementano i rischi. Non superare la dose raccomandata o la durata del trattamento.

In caso di problemi cardiaci, pregresso ictus o possibile rischio di tali condizioni, (ad esempio, pressione arteriosa elevata, diabete, elevati livelli di colesterolo o abitudine al fumo) siete pregati di discutere il trattamento con il vostro medico o farmacista.

Assunzione di altri medicinali

Siete pregati di avvisare il vostro medico o farmacista nel caso in cui stiate assumendo o abbiate recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali venduti senza obbligo di prescrizione medica.

Xefo può interferire con altri medicinali.

Prestate particolare attenzione nel caso in cui stiate assumendo una qualsiasi delle seguenti sostanze:

- Cimetidina
- Anticoagulanti quali eparina, fenprocumone
- Corticosteroidi
- Metotrexato
- Litio
- Agenti immunosoppressori come ad esempio ciclosporina, tacrolimo
- Farmaci per il cuore come ad esempio digossina, ACE-inibitori, bloccanti beta-adrenergici
- Diuretici
- Antibiotici chinolonici
- Antiaggreganti piastrinici
- FANS come ad esempio ibuprofene, sostanze derivate dall'acido acetilsalicilico
- Inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI)
- Sulfoniluree
- Induttori ed inibitori degli isoenzimi CYP2C9

Gravidanza ed allattamento

Consultate il vostro medico o farmacista prima di assumere qualsiasi medicinale.

Xefo non dovrebbe essere usato nei primi sei mesi di gravidanza e durante l'allattamento al seno. Xefo non deve essere usato negli ultimi tre mesi di gravidanza.

L'uso di Xefo può influire negativamente sulla fertilità e quindi non è raccomandato nelle donne che desiderano una gravidanza. Nelle donne che presentano difficoltà di concepimento o sottoposte ad accertamenti per infertilità è opportuno considerare la sospensione di Xefo.

Guida ed uso di macchinari

Xefo non influenza, o ha un effetto irrilevante sulla capacità di guidare ed usare macchinari.

3. COME ASSUMERE XEFO

Assumere sempre Xefo esattamente come vi è stato prescritto dal medico. In caso di dubbi consultate il vostro medico o farmacista.

Adulti: Il dosaggio raccomandato è di 8 mg e.v. o i.m. Il dosaggio massimo giornaliero non deve superare i 16 mg. Alcuni pazienti possono necessitare di ulteriori 8 mg nel corso del primo giorno di trattamento.

Prima dell'uso, Xefo 8 mg polvere per soluzione iniettabile deve essere sciolto con i 2 ml di solvente per soluzione iniettabile disponibili.

La soluzione iniettabile di Xefo 4 mg/ml risultante si impiega per iniezioni intramuscolari (i.m.) o endovenose (e.v.). L'iniezione endovenosa deve essere somministrata lentamente, almeno 15 secondi, mentre per l'iniezione intramuscolare servono almeno 5 secondi.

La soluzione iniettabile di Xefo 4 mg/ml deve sempre essere somministrata separatamente, a meno che non sia stata provata la compatibilità del medicinale con altri medicinali.

Se assumete una quantità superiore di Xefo è necessario

Contattare il vostro medico o farmacista se avete assunto Xefo in quantità superiore a quella prescritta.

In caso di sovradosaggio si possono verificare i seguenti sintomi: nausea, vomito, sintomi di tipo cerebrale (vertigini, disturbi della visione).

Se dimenticate di assumere Xefo

Non raddoppiate la dose per sopperire alla mancata somministrazione.

Nel caso in cui abbiate bisogno di ulteriori informazioni sull'uso di questo prodotto, chiedete al vostro medico o farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI

Come avviene per tutti i medicinali, Xefo può causare effetti collaterali, anche se non in tutti i pazienti.

I farmaci come Xefo possono essere associati a lievi incrementi del rischio di attacchi cardiaci ("infarto del miocardio") o ictus.

Gli effetti collaterali più comuni di Xefo includono nausea, dispepsia, indigestione, dolore addominale, vomito e diarrea.

Comuni (cioè compresi tra meno di 1 caso su 10 e più di 1 caso su 100 pazienti trattati)

Cefalea di intensità lieve e transitoria, vertigini, nausea, dolore addominale, dispepsia, diarrea, vomito.

Non comuni (cioè compresi tra meno di 1 caso su 100 e più di 1 caso su 1000 pazienti trattati)

Anoressia, insonnia, depressione, congiuntivite, vertigini, tinnito, palpitazioni, tachicardia, rossore, costipazione, flatulenza, eruttazione, secchezza delle fauci, gastrite, ulcera gastrica, dolore del tratto addominale superiore, ulcera duodenale, ulcerazioni della bocca, aumento dei parametri di laboratorio indicativi della funzionalità epatica, SGPT (ALT) o SGOT (AST), rash, prurito, iperidrosi, rash eritematoso, orticaria, alopecia, artralgia, artrite reumatoide, osteoartrite, malessere, edema facciale, variazioni di peso, edema, rinite.

Rari (cioè compresi tra meno di 1 caso su 1000 e più di 1 caso su 10.000 pazienti trattati)

Faringite, anemia, trombocitopenia, leucopenia, ipersensibilità, stato confusionale, nervosismo, agitazione, sonnolenza, parestesia, disgeusia, tremore, emicrania, disturbi della visione, ipertensione, vampate di calore, emorragia, ematomi, dispnea, tosse, melena, ematemesi, stomatite, esofagite, reflusso gastroesofageo, disfagia, stomatite aftosa, glossite, anomalie della funzione epatica, dermatite, dolore alle ossa, spasmi muscolari, mialgia, nitturia, disturbi della minzione, astenia, prolungamento del tempo di sanguinamento, porpora, broncospasmo, aumento della creatinemia e dell'azoto ureico nel sangue, ulcera peptica perforata.

Molto rari (cioè meno di 1 caso su 10.000 pazienti trattati)

Danno epatocellulare, ecchimosi, edemi e reazioni bollose, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica.

Siete pregati di informare il vostro medico o farmacista nel caso in cui uno qualsiasi degli effetti collaterali si sviluppino in forma seria, o anche nel caso in cui manifestiate qualsiasi effetto collaterale non elencato in questo foglio illustrativo.

5. COME CONSERVARE XEFO

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Mantenere il flaconcino nell'astuccio protettivo.

Periodo di validità dopo ricostituzione del medicinale: 24 ore a 21°C (±2°C).

Nel caso in cui si evidenziassero segni di deterioramento del medicinale, il prodotto deve essere smaltito conformemente ai requisiti locali.

La soluzione iniettabile pronta all'uso, da un punto di vista chimico e fisico, si è dimostrata stabile per 24 ore se conservata ad una temperatura di 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione iniettabile deve essere immediatamente utilizzata. In caso contrario, i tempi e le modalità per la conservazione del medicinale ricostituito ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore di conservazione a temperature comprese tra 2 e 8°C, avendo cura di aver operato in condizioni di asepticità controllate e convalidate.

Xefo non deve essere utilizzato oltre la data di scadenza indicata sull'astuccio esterno.

I medicinali non devono essere eliminati nella rete idrica né nei rifiuti domestici. Chiedete al vostro farmacista indicazioni su come eliminare il medicinale che non deve essere più utilizzato. Queste precauzioni aiuteranno a proteggere l'ambiente.

6. ULTERIORI INFORMAZIONI

Contenuto della soluzione iniettabile di Xefo 4 mg/ml

Flaconcino:

- Il principio attivo è lornoxicam.
- Un flaconcino contiene 8 mg di lornoxicam in polvere.
- Soluzione ricostituita: 1 ml contiene 4 mg di lornoxicam
- Gli altri ingredienti sono mannitolo, trometamolo, disodio edetato.

Fiala:

- Il solvente è acqua per preparazioni iniettabili.

Aspetto di Xefo e contenuto della confezione

La polvere è una sostanza solida, gialla ed il solvente è un liquido trasparente.

Dopo ricostituzione del medicinale, la soluzione iniettabile si presenta come un liquido giallo, trasparente.

Xefo è disponibile in un astuccio contente 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile e 1 fiala di solvente per soluzione iniettabile.

Le confezioni possono contenere 1, 5, 6 e 10 astucci. Non tutte le confezioni potrebbero essere disponibili in commercio.

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e Produttore

[Vedere Allegato I – Da completarsi a livello nazionale].

{Nome e indirizzo}

{Numero di telefono}

{Numero di fax}

{Indirizzo e-mail}

L'ultima approvazione di questo foglio illustrativo è avvenuta in data {MM/AAAA}.

[Da completarsi a livello nazionale].

Le seguenti informazioni sono indirizzate esclusivamente al personale medico e sanitario

Xefo 8 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile:

- Il principio attivo è lornoxicam
Un flaconcino contiene 8 mg di lornoxicam in polvere
Soluzione ricostituita: 1 ml di soluzione contiene 4 mg di lornoxicam
- Gli altri ingredienti sono mannitolo, trometamolo, disodio edetato.
Solvente:
Una fiala contiene 2 ml di acqua per preparazioni iniettabili

Istruzioni per l'uso e per il trattamento del medicinale

Immediatamente prima dell'uso, la soluzione iniettabile di Xefo 4 mg/ml si prepara sciogliendo la polvere direttamente nel flaconcino aggiungendo i 2 ml di solvente contenuti nella fiala.

Dopo ricostituzione, l'aspetto della soluzione è di liquido giallo, trasparente.

Dopo aver preparato la soluzione, cambiare l'ago.

Al fine di consentire una iniezione intramuscolare profonda, utilizzare un ago sufficientemente lungo.

Compatibilità

La soluzione iniettabile di Xefo 4 mg/ml è compatibile con le seguenti soluzioni:

Ringer

Sodio cloruro 0,9%

Destrosio (Glucosio) 5%