

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE
ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO
NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Áustria	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Artok	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Lornox	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Artok	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dinamarca	Xefo Rapid	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
Bélgica	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Bruxelas, Bélgica	Xefo	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Bruxelas, Bélgica	Xefo	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Bruxelas, Bélgica	Xefo Acute	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Bruxelas, Bélgica	Xefo	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
Bulgária	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
República Checa	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
República Checa	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
Dinamarca	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dinamarca	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dinamarca	Xefo	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dinamarca	Lornoxicam "Nycomed"	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dinamarca	Xefo	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dinamarca	Xefo Rapid	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dinamarca	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dinamarca	Xefo	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
Estónia	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estónia	Xefo	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estónia	Xefo	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estónia	Xefo Rapid	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estónia	Xefo	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
Alemanha	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dinamarca	Lornoxicam "Nycomed"	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Alemanha	Telos	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, 4000 Roskilde, Dinamarca	Lornoxicam "Nycomed"	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Pharma GmbH, Edisonstrasse 16, 85716 Unterschleissheim, Alemanha	Telos	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
Grécia	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Atenas, Grécia	Xefo	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Grécia	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Atenas, Grécia	Xefo	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Atenas, Grécia	Xefo Rapid	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Hellas S.A., 196 Kifissias Avenue, 15231 Atenas, Grécia	Xefo	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
Hungria	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
Itália	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Itália	Taigalor	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Itália	Xefo	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Itália	Taigalor	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
	Nycomed Italy S.r.l., Via Carducci 125, Edificio A, 20099 Sesto San Giovanni, Itália	Xefo	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
Letónia	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estónia	Xefo Rapid	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
Lituânia	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Lituânia	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed SEFA, Jaama 55B, 63308 Põlva, Estónia	Xefo Rapid	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
Luxemburgo	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Bruxelas, Bélgica	Xefo	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Bruxelas, Bélgica	Xefo	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Bruxelas, Bélgica	Xefo Acute	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed Christians, Gentsesteenweg 615, 1080 Bruxelas, Bélgica	Xefo	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
Portugal	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n.º 16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n.º 16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n.º 16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n.º 16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n.º 16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel Rapid	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n.º 16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon Rapid	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n.º 16, 2610-016 Amadora, Portugal	Acabel	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
	Euro-Labor SA, Rua Alfredo da Silva n.º 16, 2610-016 Amadora, Portugal	Bosporon	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
Roménia	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Roménia	Nycomed Austria GmbH, St. Peter Strasse 25, 4020 Linz, Áustria	Xefo	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
Espanha	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Espanha	Acabel	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Espanha	Bosporon	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Espanha	Acabel	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Espanha	Bosporon	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Espanha	Acabel Rapid	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Tedec Meiji Farma, S.A., Ctra. M-300, Km 30,500. 28802 Alcalá de Henares, Madrid, Espanha	Bosporon Rapid	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Laboratorios Andromaco SA, Doctor Zamenhof 36, 29027 Madrid, Espanha	Acabel	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
Suécia	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Estocolmo, Suécia	Xefo	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Estocolmo, Suécia	Xefo	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Estocolmo, Suécia	Xefo Akut	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg
	Nycomed AB, Tegeluddsvägen 17-21, 102 53 Estocolmo, Suécia	Xefo	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg
Reino Unido	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, Reino Unido	Xefo	4 mg	Comprimido revestido por película	Oral	4 mg
	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, Reino Unido	Xefo	8 mg	Comprimido revestido por película	Oral	8 mg

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Conteúdo (Concentração)</u>
Reino Unido	Nycomed UK Ltd., The Magdalen Centre Oxford Science Park, OX4 4GA Oxford, Reino Unido	Xefo	4 mg/ml	Pó e solvente para solução injectável	Via intravenosa Via intramuscular	8 mg

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE XEFO E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (*vide* Anexo I)

O lornoxicam (Xefo e denominações associadas) é um medicamento anti-inflamatório não esteróide (AINE) da família dos oxicams, aprovado e comercializado para o tratamento da dor moderada a grave. O lornoxicam encontra-se disponível na forma de comprimidos revestidos por película de 4 mg e 8 mg, comprimidos revestidos por película de libertação rápida de 8 mg e na forma de pó e solvente para solução injectável de 4 mg/ml para injeção intramuscular e intravenosa.

O medicamento acima mencionado, Xefo e denominações associadas, não apresenta a mesma redacção das informações relativas ao medicamento (Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo (FI) e Rotulagem) em todos os Estados-Membros da UE no que respeita, por exemplo, às Indicações, Posologia, Contra-indicações, Efeitos Indesejáveis e secções que abordam as recomendações de utilização.

Devido às decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento supramencionado, a Nycomed Danmark ApS notificou a EMEA de um procedimento oficial de consulta ao abrigo no artigo 30.º da Directiva 2001/83/CEE do Conselho, com a última redacção que lhe foi dada, com a finalidade de resolver as divergências entre as informações relativas ao medicamento autorizado a nível nacional (RCM, FI e rotulagens) e harmonizar as informações relativas ao medicamento (RCM, FI e rotulagens) e a documentação sobre Qualidade em toda a UE.

- **Questões relativas à qualidade**

Adicionalmente, o CHMP, no sentido de obter um acordo sobre a parte principal referente à qualidade do RCM (prazo de validade, condições de armazenamento), aproveitou também a oportunidade para harmonizar a documentação sobre Qualidade relativamente várias questões menores respeitantes ao Fármaco e ao fabrico e controlo do produto final.

- **Questões relativas à eficácia**

Indicação terapêutica - dor

O programa de desenvolvimento clínico para o efeito do lornoxicam contra a dor consistiu em 27 estudos. Os dados de eficácia apresentados sobre a dor incidem em meta-análises de 12 estudos da dor controlados por placebo (incluindo parcialmente também controlos activos) [\[vide Quadro em baixo\]](#).

Quadro 4 Estudos incluídos na meta-análise

N.º de referência do estudo	Via de administração	Parâmetros utilizados			Incluídos na análise		
		TOTPAR	SPID	IMP	1.	2.	3.
CT01	Oral	X	X	X	X	X	X
CT02	Oral	X	X	X		X	X
CT03	Oral	X	X	X		X	X
CT14	Oral	X	X	X	X	X	X
CT25-2	IM			X			X
CT32	Oral	X		X		X	X
CT50	Oral			X			X
CT51	Oral			X			X
CT70	IV		X	X			X
CT78	Oral	X	X	X	X	X	X
CT85	IM/oral	X	X			X	X
CT87	IM	X	X	X			X

TOTPAR = alívio total da dor, SPID = soma das diferenças da intensidade da dor, IMP = impressão geral

Foi efectuada uma meta-análise composta por três partes para avaliar o efeito analgésico global do lornoxicam. Tal como salientado pelo titular da AIM, esta meta-análise foi limitada aos estudos controlados por placebo, uma vez que o objectivo da análise era estimar uma diferença relativamente ao placebo [Quadro 4].

Discussão geral sobre as meta-análises

Meta-análise 1

A meta-análise incluiu apenas 3 estudos sobre cirurgia do terceiro molar (CT01, CT14, CT78) em que o lornoxicam foi administrado por via oral. Dois estudos sobre cirurgia do terceiro molar foram excluídos da meta-análise 1. A razão da exclusão do estudo CT32 não é clara (foi incluído na meta-análise 2; foram administradas doses únicas após a cirurgia). O estudo CTX 87 foi excluído, visto terem sido administradas doses únicas de 4-20 mg de LNX por via intramuscular.

No que respeita à relação com a dose até 32 mg, apenas um único estudo (CT78) incluiu as doses de 16 mg e 32 mg, o que reduz a relevância da relação com a dose, i.e. a relação dose-resposta acima dos 8 mg de LNX *per os* baseia-se num único estudo.

O efeito sobre o TOTPAR e o PPRA com 2 mg e 4 mg no estudo CT01 não diferiu de forma significativa do placebo. Uma redução clara da intensidade da dor vs. placebo só foi obtida em doses ≥ 8 mg LNX *per os*. (dose de 8 mg no estudo CT01). Não foram observadas diferenças relativamente ao parâmetro SPID.

Meta-análise 2

A segunda meta-análise incluiu sete estudos (CT01, CT02, CT03, CT14, CT32, CT78 e CT85) nos quais o lornoxicam foi administrado por via oral, incluindo um total de 1 581 doentes. 4 dos 7 estudos investigaram a eficácia contra a dor na cirurgia do terceiro molar (e três destes estudos tinham já sido incluídos na meta-análise 1).

Apenas 2 dos 7 estudos incluíram uma dose de 16 mg e apenas 1 dos 7 estudos incluiu uma dose de 32 mg. A construção de um efeito dependente da dose até 16 mg depende de 2 estudos. O estudo CT85 utilizou apenas uma dose oral única de 8 mg de LNX *per os*.

O TOTPAR na meta-análise foi significativamente diferente do placebo a 4 mg LNX *per os* e a dose >4 mg LNX *per os*, porém, deve notar-se que em 2 estudos em 7 (CT01, CT03) o efeito de 4 mg LNX sobre o alívio total da dor não foi significativamente diferente do grupo de placebo. No estudo CT02 não se observou uma diferença significativa no TOTPAR entre grupos na população ITT, tendo-se no entanto observado uma diferença significativa entre o grupo de placebo e o grupo de tratamento activo no seio da população PP.

Não foi efectuada uma comparação dos níveis de significância nos dados originais e na meta-análise 2, não estando esta incluída na resposta.

Meta-análise 3:

A terceira meta-análise sobre a impressão geral incluiu 12 estudos de eficácia do lornoxicam com dupla ocultação e controlados por placebo, entre os quais 1 estudo no qual o LNX foi administrado por via parentérica (i.m.) (CT87) e 2 estudos com doses múltiplas i.v. (CT25-2, CT70). Devido à diferença na farmacocinética entre a aplicação oral e por via i.m. ou i.v., o agrupamento dos dados é questionável e não sustenta a aplicação oral. Além disso, a utilização do parâmetro impressão geral, o qual foi utilizado como parâmetro secundário em todos os estudos da meta-análise 3, não sustenta de forma convincente a abordagem do titular da AIM de uma indicação geral de alívio da dor. Desta forma, a meta-análise 3 não contribui de forma essencial para a reivindicação do titular da AIM para uma utilização sem restrições do lornoxicam no tratamento da dor.

A justificação da combinação dos dados de lornoxicam administrado por vias *per os* e i.m. na meta-análise 3 é fraca. Uma vez que o lornoxicam é mais rapidamente absorvido e atinge um valor superior de C_{max} após administração i.m. em relação à administração por via oral, um agrupamento dos dados de eficácia de aplicações i.m. e *per os* não parece ser justificável. Por outro lado, o parâmetro IMP (impressão geral) analisado na meta-análise 3 é um parâmetro de eficácia fraco, que apenas pode ser considerado como apoiando a análise do TOTPAR, pelo que a avaliação da eficácia tem de ser baseada principalmente nas meta-análises 1 e 2. Por esta razão, uma nova meta-análise 3 apenas com os dados *per os* não irá contribuir grandemente para a discussão.

Indicação terapêutica – dor reumática (AR)

Onze estudos com lornoxicam foram conduzidos em doentes que sofriam de artrite reumatóide (AR), incluindo nove estudos clínicos controlados e 2 estudos não controlados de fase II ou III em doentes com AR .

Dificuldades com a interpretação dos dados devidas a diferenças na metodologia aplicada, tais como os regimes de dosagem, a concepção dos estudos e a duração dos tratamentos, levaram a que apenas 4 destes estudos fossem considerados aplicáveis numa análise geral de dados de eficácia com validade científica – a meta-análise. Os estudos que não investigaram as doses recomendadas de 4 mg três vezes por dia (*tid*) ou 8 mg duas vezes por dia (*bid*) foram excluídos da análise.

O objectivo da análise geral (meta-análise) foi comparar a eficácia de diferentes dosagens de lornoxicam com comparadores ou placebo numa coorte de doentes com AR.

Discussão geral sobre a AR

No que respeita à AR, pode resumir-se o seguinte:

O lornoxicam em dosagens de 4 mg *tid* e 8 mg *bid* é eficaz no tratamento sintomático da AR.

Obteve-se uma plataforma de eficácia com 8 mg *bid*; este regime posológico é assim considerado a dose máxima para o lornoxicam na AR.

O lornoxicam 4 mg *tid* ou 8 mg *bid* é pelo menos tão eficaz como o diclofenac 50 mg *tid* e o naproxen 500 mg *bid*.

O tratamento da artrite reumatóide foi aprovado por 16 Estados-Membros em 16 (AT, BE, CZ, DE, DK, EE, ES, GR, HU, IT, LT, LV, PT, SE, UK). As recomendações da dose no RCM de comprimidos revestidos por película de 8 mg são suportadas pelos dados apresentados.

Indicação terapêutica – osteoartrite (OA)

Foram efectuados oito estudos clínicos controlados por placebo e/ou medicamentos de referência em doentes com OA. Devido a diferenças na concepção dos estudos e regimes posológicos, apenas 4 destes estudos (CT18, CT33, CT63, CT80) foram seleccionados para uma avaliação retrospectiva global. A duração do tratamento em ocultação foi de 4 semanas nos estudos CT18 e CT80 e de 12 semanas nos estudos CT33 e CT63. A análise estatística foi assim limitada a uma fase de tratamento de 4 semanas que, com base nas directrizes internacionais, é apropriada para avaliar a eficácia terapêutica de AINE na OA. No caso de uma interrupção prematura do tratamento, foram seleccionados dados da última observação.

O titular da AIM considerou o estudo CT80, que comparava 4 mg *bid* e 8 mg *bid* com placebo, e o estudo CT63, que comparava 4 mg *tid* e 8 mg *bid* com 50 mg de diclofenac *tid*, como referenciais.

Discussão geral sobre a OA

No que respeita à OA, pode resumir-se o seguinte:

O lornoxicam 8 mg *bid* (16 mg) é mais eficaz do que o placebo.

O lornoxicam 8 mg *bid* é pelo menos tão eficaz como o diclofenac 50 mg *tid* e o naproxen 500 mg *bid*.

O tratamento da osteoartrite foi aprovado por 14 Estados-Membros em 16 (AT, BE, CZ, DE, DK, ES, GR, HU, LT, LV, PT, SE, UK). O tratamento da osteoartrite não foi aprovado por 2 Estados-Membros em 16 (EE, IT). As recomendações da dose no RCM de comprimidos revestidos por película de 8 mg são suportadas pelos dados apresentados.

Recomendações relativas ao RCM

Indicações terapêuticas – Secção 4.1 do RCM

Chegou-se às seguintes Indicações Terapêuticas para as formas farmacêuticas e dosagens do lornoxicam seguintes:

- **Lornoxicam, 4 mg e 8 mg, comprimidos revestidos por película**
 - Alívio de curto prazo da dor aguda ligeira a moderada
 - Alívio sintomático da dor e da inflamação na osteoartrite.
 - Alívio sintomático da dor e da inflamação na artrite reumatóide.

- **Lornoxicam, 8 mg, Pó e solvente para solução injectável**

Alívio de curto prazo da dor aguda ligeira a moderada

- **Lornoxicam *Rapid*, 8 mg, comprimidos revestidos por película**

Alívio de curto prazo da dor aguda ligeira a moderada

Posologia – Secção 4.2

- **Lornoxicam, 4 mg e 8 mg, comprimidos revestidos por película**

8-16 mg diários de lornoxicam divididos em 2 ou 3 doses. A dose diária máxima recomendada é 16 mg.

▪ **Lornoxicam, 8 mg, Pó e solvente para solução injectável**

Dose recomendada: 8 mg por via intravenosa ou intramuscular. A dose diária não deve exceder os 16 mg. Alguns doentes poderão necessitar de 8 mg adicionais durante as primeiras 24 horas.

▪ **Lornoxicam Rapid, 8 mg, comprimidos revestidos por película**

A recomendação da dose do LNX-QR baseia-se nos seguintes resultados de estudos com administração intramuscular de LNX e no estudo comparativo com diclofenac de potássio na dor lombar inferior aguda, LO-030-IN. É prática comum ao iniciar o tratamento da dor lombar aguda com AINE, começar o tratamento com uma primeira dose elevada (p. ex. uma dose dupla) de modo a obter uma redução significativa da dor desde o início do tratamento.

Não ficou totalmente demonstrado que uma dose inicial de 16 mg de lornoxicam rapid (QR) seguida por 8 mg após 12 horas no primeiro dia de tratamento é significativamente melhor do que a administração de lornoxicam rapid 8 mg *bid*. (O perfil farmacocinético de uma dose única de 8 mg de lornoxicam i.m. é comparável ao de uma dose oral de 8 mg de lornoxicam – QR).

Uma dose inicial de 16 mg administrada por via i.m. seguida por uma dose subsequente de 8 mg demonstrou ser eficaz e segura em doentes com dor pós-cirúrgica (estudo CT89). De forma semelhante, uma dose oral inicial de 16 mg de lornoxicam administrada no estudo LD-030-IN foi seguida por 8 mg como segunda dose no dia um e revelou-se eficaz e segura em doentes com dor lombar inferior aguda. Com base nestes dados parece que poderá justificar-se a administração de uma dose inicial mais elevada de lornoxicam – QR. A resposta do titular da AIM é considerada aceitável e não são pedidos dados adicionais.

A posologia a que se chegou para dor aguda é:

8-16 mg de lornoxicam administrados em doses de 8 mg. No primeiro dia de tratamento, pode ser administrada uma dose inicial de 16 mg seguida por 8 mg após 12 horas. Depois do primeiro dia de tratamento, a dose diária máxima recomendada é de 16 mg.

Os comprimidos revestidos por película Lornoxicam Rapid são fornecidos para administração oral e devem ser tomados com um copo de água.

▪ *Para todas as formas farmacêuticas e dosagens de lornoxicam*

A seguinte redacção foi incluída tal como aprovado pelo PhVWP em Janeiro de 2007:

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para controlar a sintomatologia (vide secção 4.4.).

Advertências e precauções especiais de utilização – Secção 4.4

▪ *Para todas as formas farmacêuticas e concentrações de lornoxicam*

A seguinte redacção foi incluída tal como aprovado pelo PhVWP em Outubro de 2005 e Janeiro de 2007:

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para controlar a sintomatologia (vide secção 4.2, e riscos GI e cardiovasculares em baixo).

Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal: Têm sido notificados com todos os AINE casos de hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal potencialmente fatais, em várias fases do tratamento, associados ou não a sintomas de alerta ou história de eventos gastrointestinais graves.

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração GI é maior com doses mais elevadas de AINE, em doentes com história de úlcera, especialmente se associada a hemorragia ou perfuração (vide secção 4.3), e em doentes idosos. Nestes doentes, o tratamento deve ser iniciado com a menor dose eficaz disponível. A co-administração de agentes protectores (ex.: misoprostol ou inibidores da bomba de protões) deverá ser considerada nestes doentes, assim

como em doentes que necessitem de tomar simultaneamente ácido acetilsalicílico em doses baixas ou outros medicamentos susceptíveis de aumentar o risco gastrointestinal (vide em baixo e secção 4.5). Recomenda-se a monitorização clínica a intervalos regulares.

Doentes com história de toxicidade gastrointestinal, em particular os idosos, devem informar da ocorrência de quaisquer sintomas abdominais atípicos (em especial hemorragias gastrointestinais), em particular nas fases iniciais do tratamento.

É aconselhada precaução em doentes a tomar concomitantemente outros medicamentos que possam aumentar o risco de úlcera ou hemorragia, tais como corticosteróides orais, anticoagulantes tais como a varfarina, inibidores selectivos da recaptação da serotonina ou anti-agregantes plaquetários tais como o ácido acetilsalicílico (vide secção 4.5).

Em caso de hemorragia gastrointestinal ou ulceração em doentes a tomar lornoxicam, o tratamento deve ser interrompido.

Os AINE devem ser administrados com precaução em doentes com história de doença gastrointestinal (colite ulcerosa, doença de Crohn), na medida em que estas situações podem ser exacerbadas (vide secção 4.8).

Os idosos apresentam uma maior frequência de reacções adversas com AINE, especialmente de hemorragias gastrointestinais e de perfurações que podem ser fatais (vide secção 4.3).

.....

A administração em doentes com história de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva ligeira a moderada deve ser feita com precaução, mediante monitorização e aconselhamento apropriados, na medida em que têm sido notificados casos de retenção de líquidos e edema em associação com a administração de AINE.

Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINE (particularmente em doses elevadas e em tratamentos prolongados) podem estar associados a um ligeiro aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou AVC). Não existem dados suficientes que permitam excluir este risco relativamente ao lornoxicam.

Os doentes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquémica cardíaca estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença vascular cerebral só devem ser tratados com lornoxicam após cuidadosa ponderação. Uma avaliação equivalente deve ser realizada antes de se iniciar um tratamento prolongado em doentes que apresentem factores de risco de doença cardiovascular (por ex. hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Gravidez e aleitamento – Secção 4.6

Foi acordada a inclusão da seguinte afirmação:

O lornoxicam está contra-indicado no terceiro trimestre de gravidez e não deve ser utilizado durante a gravidez no primeiro e no segundo trimestre, bem como durante o parto, uma vez que não existem dados clínicos sobre a exposição a este medicamento durante a gravidez.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas – Secção 4.7

Foi acordada a inclusão da seguinte afirmação:

Os doentes que apresentem tonturas e/ou sonolência quando sujeitos a tratamento com lornoxicam devem abster-se de conduzir ou operar maquinaria.

Propriedades farmacodinâmicas – Secção 5.1

As divergências entre EM na redacção da descrição das propriedades farmacodinâmicas foram harmonizadas.

Propriedades farmacocinéticas – Secção 5.2

As divergências entre EM na redacção da descrição das propriedades farmacocinéticas foram harmonizadas. A acumulação de lornoxicam em doentes com doença hepática crónica a doses mais elevadas (12 mg/d ou 16 mg/d), tal como observada no estudo CT13, foi descrita no RCM:

Não existe uma alteração significativa no perfil cinético do lornoxicam em doentes com insuficiência renal ou hepática, excepto a acumulação em doentes com doença hepática crónica após 7 dias de tratamento com doses diárias de 12 e 16 mg.

Dados de segurança pré-clínica – Secção 5.3

As divergências entre EM foram harmonizadas.

- Questões relativas à segurança**

Base de dados de segurança, número de doentes e exposição

A base de dados de segurança (BDS) incluiu todos os estudos do lornoxicam realizados sob o controlo da Nycomed Pharma (foram excluídos os estudos efectuados por terceiros) e compreende um total de 12 570 doentes, dos quais 7 427 receberam lornoxicam.

Foram incluídos na BDS dados de 103 estudos clínicos, incluindo 57 estudos com dupla ocultação, 4 estudos com monoocultação e 50 estudos abertos, dos quais 8 eram estudos de seguimento dos estudos aleatorizados.

Mais de 12 000 doentes foram incluídos nos 103 estudos, 43 dos quais foram classificados como de Fase I com 810 doentes. O lornoxicam foi testado em 34 estudos da dor que incluíram 7 761 doentes. As doenças clássicas da reumatologia foram investigadas em 26 estudos com 3 621 doentes: 12 estudos de artrite reumatóide (AR), 8 estudos da osteoartrite (OA), 3 de ambas as indicações e 3 de outras indicações da reumatologia (i.e. espondilite anquilosante (AKS), reumatismo não artrítico e gota aguda). Do número total de doentes, 57,8% (7 046/12 192) receberam lornoxicam (*vide* Quadro em baixo).

Quadro Número de Doentes por Indicação e Tratamento

Indicação	(Nº)	Lornoxicam	Placebo	Comparadores	Total
Fase I	(43)	626	62	122	810
Dor	(34)	4 065	718	2 978	7 761
Reumatologia	(26)	2 355	474	792	3 621
Total	(103)	7 046	1 254	3 892	12 192

Dados do [Quadro 2.7.4.1.1](#) do Apêndice

Eventos adversos

O Quadro em baixo mostra as percentagens de doentes com RAM por ordem de incidência, classificação de sistema orgânico (CSO, OMS), dose de lornoxicam e indicação. Um total de 21% dos doentes apresentou pelo menos uma RAM. A incidência por dose foi: 17,0% (8 mg), 27,0% (12 mg) e 22,7% (16 mg). No que respeita a todos os AINE, os eventos gastrointestinais (GI) foram os mais frequentes (14%), seguidos dos eventos do sistema nervosa central (SNC), sistema nervoso periférico (SNP), psiquiátricos (Psi) (6%), Outros (2%), Todo o organismo (2%) e Pele (1%). As reacções relacionadas com outros sistemas orgânicos (CSO) ocorreram em menos de 1% dos doentes.

Quadro Incidência de RAM notificadas relativamente ao lornoxicam por CSO, Indicação e Dose

Indicação dose de lornoxicam	Dor						Reumatologia						Total
	Baixa	8mg	12mg	16mg	Alta	Total	Baixa	8mg	12mg	16mg	Alta	Total	Total
N.º de doentes expostos	604	1,265	587	1,054	467	3,908	285	841	575	698	167	2,352	6,260
% de doentes com RAM	14	14	24	21	22	18	20	22	30	26	22	26	21
Gastrointestinal	5	7	19	14	15	11	12	15	21	21	15	18	14
SNC, SNP, Psi.	9	5	6	6	4	6	6	6	8	3	1	6	6
Outro	1	1	1	2	4	2	0,4	1	2	2	3	2	2
Todo o corpo	3	2	2	2	1	2	2	1	2	1	2	2	2
Pele	0,2	0,6	0,3	1	1	0,7	3	2	3	2	4	3	1
Cardiovascular	0,5	0,6	0,3	0,4	0,2	0,4		0,5	1	0,6		0,5	0,5
Hematologia	0,2	0,2	0,2	0,1	0,4	0,2	0,4	0,2	0,5	1		0,6	0,4
Urínario		0,1	0,2	0,4	0,2	0,2		0,8	0,9	0,3		0,6	0,3
Metabólico/Endócrino			0,2			0,0	0,7	0,6	1	0,6	0,6	0,8	0,3
Respiratório	0,3		0,2	0,2	0,2	0,2		0,4	0,7	0,4	0,6	0,5	0,3
Hepático		0,2				0,1		0,5	0,7	0,1	0,6	0,4	0,2

Dados do quadro 2.13 in Relatório Clínico de Segurança, datado de 21 de Dezembro 2001

Eventos adversos graves/mortes/outros eventos significativos

▪ **Reacções Adversas Medicamentosas Graves**

A incidência geral de RAM graves (RAMG) associadas ao lornoxicam foi de 0,6%. Esta aumentou com a duração do tratamento (0,3%, 0,5% e 1,9% para tratamentos a curto, médio e longo prazo, respectivamente) e foi influenciada pela vulnerabilidade dos doentes com doenças crónicas em tratamento a longo prazo: a maioria dos doentes com RAMG tinha AR ou eram doentes idosos incluídos em estudos da dor pós-operatória como, por exemplo, a cirurgia de substituição da anca.

Na literatura, a incidência de RAMG para os AINE varia entre 0,3% e 4,7%, o que indica que o risco de desenvolver RAMG com o lornoxicam é semelhante ao dos outros AINE.

Apesar do número considerável de doentes já tratado com lornoxicam até ao momento, apenas algumas das reacções adversas graves conhecidas associadas a outros AINE foram notificadas relativamente ao lornoxicam. Não foram notificadas reacções graves urinárias, do SNC e da pele. As reacções hepáticas e hematológicas foram todas ligeiras.

▪ **Mortes**

Oito doentes morreram após tratamento com lornoxicam, e três após tratamento com medicamentos de comparação, não tendo sido notificado qualquer caso após administração parentérica de lornoxicam. A frequência de mortes por doente-ano relativamente ao lornoxicam foi de 0,007; o valor correspondente relativo ao tratamento com o medicamento de comparação era quase três vezes superior (0,020).

Três dos doentes de lornoxicam participaram num estudo que investigou a eficácia do lornoxicam na dor devida a metástases ósseas do cancro da próstata, que foi a causa de morte de dois deles. O terceiro doente morreu devido a enfarte do miocárdio. Outros três casos foram causados por eventos cardiovasculares e ocorreram em doentes com doenças reumáticas que participavam em estudos a longo prazo. Todas as mortes notificadas relativamente ao lornoxicam foram consideradas como não estando relacionadas com o tratamento pelo investigador responsável e podem reflectir a composição multimórbida de doentes que participaram nestes estudos.

Recomendações relativas ao RCM
Contra-indicações – Secção 4.3

- *Para todas as formas farmacêuticas e concentrações de lornoxicam*

Foi acordada a inclusão das seguintes contra-indicações:

- O terceiro trimestre de gravidez (vide secção 4.6)

Além disso, foi incluída a seguinte redacção tal como aprovado pelo PhVWP em Outubro de 2005 e Janeiro de 2007:

- História de hemorragia gastrointestinal ou perfuração relacionada com terapêutica com AINE anterior
- *Úlcera péptica/hemorragia activa ou história de úlcera péptica/hemorragia recorrente (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovados)*
- Insuficiência cardíaca grave

Interacções medicamentosas e outras formas de interacção – Secção 4.5

Relativamente a vários medicamentos que causam interacção e que possivelmente aumentam o risco de toxicidade em combinação com AINE/lornoxicam, a recomendação relativa à monitorização dos medicamentos (para metotrexato, lítio e ciclosporina) foi incluída no RCM.

- *Para todas as formas farmacêuticas e concentrações de lornoxicam*

Foi acordada a inclusão dos seguintes parágrafos:

- *Metotrexato: Aumento da concentração sérica de metotrexato. Pode resultar o aumento da toxicidade. Em caso de necessidade de terapia concomitante, deverá proceder-se a uma monitorização cuidadosa.*
- *Lítio: Os AINE inibem a depuração renal de lítio, pelo que a concentração sérica de lítio poderá aumentar acima dos limites de toxicidade. Por conseguinte, os níveis séricos de lítio devem ser monitorizados, em especial durante as fases inicial, de ajustamento e de terminação do tratamento.*
- *Ciclosporina: Aumento da concentração sérica de ciclosporina. A nefrotoxicidade da ciclosporina pode ser amplificada por via de efeitos mediados pela prostaglandina renal. Durante o tratamento combinado deve ser monitorizada a função renal.*

Efeitos indesejáveis – Secção 4.8

- *Para todas as formas farmacêuticas e concentrações de lornoxicam*

Foi acordada a inclusão dos seguintes efeitos indesejáveis adicionais: Alterações do peso, equimoses, tempo de hemorragia prolongado, broncoespasmos, rinite, úlcera péptica perfurada, púrpura, aumento dos níveis sanguíneos de azoto-ureia e de creatinina.

Além disso, foi incluída a seguinte redacção tal como aprovado pelo PhVWP em Outubro de 2005 e Janeiro de 2007:

Os efeitos adversos mais frequentemente observados de AINE são de natureza gastrointestinal. Podem ocorrer, em particular nos idosos, úlceras pépticas, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, por vezes fatais (vide secção 4.4).

Foram notificados casos de edema, hipertensão e insuficiência cardíaca associados a tratamentos com AINE.

Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINE (particularmente em doses elevadas e em tratamentos prolongados) pode estar associado a um aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou AVC) (vide secção 4.4).

Conclusões

Na generalidade, o Requerente respondeu de forma satisfatória às questões colocadas durante o procedimento, apesar de existirem deficiências menores na base de dados de eficácia e segurança do titular da AIM, principalmente relacionadas com pequenos estudos clínicos de curto prazo realizados há 15-20 anos.

O titular da AIM aplicou a informações nuclear recomendada pelo PhVWP relativamente aos AINE em relação à segurança gastrointestinal, reacções da pele e segurança cardiovascular (Outubro de 2005). A informação nuclear recente do PhVWP relativamente à segurança cardiovascular de AINE (Janeiro de 2007) foi também tida em conta.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que:

- o âmbito da consulta foi a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo.

- os Resumos das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo propostos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em seio do Comité,

o CPMP recomendou a alteração da(s) Autorização (Autorizações) de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Xefo e denominações associadas (vide Anexo I).

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Xefo e nomes associados (ver Anexo I) 4 mg, comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido revestido por película contém 4 mg de lornoxicam

Excipientes: Lactose 94 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película oblongo branco a amarelado, gravado com a inscrição “L04”

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Alívio de curta duração da dor aguda ligeira a moderada
- Alívio sintomático da dor e da inflamação na artrose
- Alívio sintomático da dor e inflamação na artrite reumatóide

4.2 Posologia e modo de administração

Para todos os pacientes, o regime de dosagem apropriado deverá basear-se na resposta individual ao tratamento.

Dor

8-16 mg de lornoxicam diariamente, divididos em 2 ou 3 doses. A dose diária máxima recomendada é de 16 mg.

Artrose e artrite reumatóide

A dose inicial recomendada é de 12 mg de lornoxicam diários, divididos em 2 ou 3 doses. A dose de manutenção não deve ser superior a 16 mg de lornoxicam diários.

O Xefo na forma de comprimidos revestidos por película destina-se a via oral e deve ser tomado com uma quantidade suficiente de líquido.

Informação adicional sobre populações especiais

Crianças e adolescentes

O lornoxicam não é recomendado em crianças e adolescentes com idades inferiores a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Idosos

Não é necessária qualquer modificação especial da dosagem em pacientes com idades superiores a 65 anos, mas o lornoxicam deve ser administrado com precaução, uma vez que os efeitos adversos gastrointestinais são menos bem tolerados neste grupo (ver secção 4.4).

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal ligeira a moderada, a dose diária máxima recomendada é de 12 mg divididos em 2 ou 3 doses (ver secção 4.4).

Insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática moderada, a dose diária máxima recomendada é de 12 mg divididos em 2 ou 3 doses (ver secção 4.4).

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados através da utilização da menor dose eficaz no menor período necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.4).

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao lornoxicam ou a qualquer dos excipientes
- Trombocitopenia
- Hipersensibilidade (sintomas tais como asma, rinite, angioedema ou urticária) a outros anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo o ácido acetilsalicílico
- Insuficiência cardíaca grave
- Hemorragia gastrointestinal ou cerebrovascular, bem como outros distúrbios hemorrágicos
- Historial de hemorragia ou perfuração gastrointestinal relacionada com terapia anterior com AINEs
- Úlceras pépticas/hemorragia recorrente activa ou historial destas condições (dois ou mais episódios comprovados de ulceração ou hemorragia)
- Insuficiência hepática grave
- Insuficiência renal grave (creatinina sérica > 700 µmol/l)
- Terceiro trimestre da gravidez (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em caso de ocorrência dos distúrbios abaixo, o lornoxicam deverá somente ser administrado após uma cuidadosa análise risco-benefício:

- Insuficiência renal: o lornoxicam deverá ser administrado com precaução a pacientes com insuficiência renal ligeira (creatinina sérica 150-300 µmol/l) a moderada (creatinina sérica 300-700 µmol/l) em virtude da dependência das prostaglandinas renais para a manutenção do fluxo sanguíneo nos rins. O tratamento com lornoxicam deverá ser interrompido se a função renal se deteriorar durante o tratamento.
- As funções renais deverão ser vigiadas em pacientes sujeitos a cirurgia extensa, com falência cardíaca, a receber tratamento com diuréticos, ou a receber tratamento concomitante com medicamentos que se saiba ou suspeite provocarem danos renais.
- Pacientes com distúrbios de coagulação sanguínea: recomenda-se uma vigilância clínica cuidadosa e análises clínicas (p. ex., APTT).
- Insuficiência hepática (p. ex., cirrose do fígado): deverá considerar-se a vigilância clínica e análises clínicas a intervalos regulares em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que poderá ocorrer acumulação de lornoxicam (aumento na AUC) após tratamento com doses diárias de 12-16 mg. Para além disso, a insuficiência hepática não parece afectar os parâmetros farmacocinéticos do lornoxicam por comparação com indivíduos saudáveis.
- Tratamento de longo prazo (superior a 3 meses): recomendam-se análises clínicas regulares da hematologia (hemoglobina), das funções renais (creatinina) e das enzimas hepáticas.
- Pacientes com idade superior a 65 anos: recomenda-se a vigilância das funções renal e hepática. Aconselha-se precaução em pacientes idosos em fase pós-operatória.

O uso de lornoxicam em simultâneo com AINEs, incluindo inibidores selectivos da ciclooxygenase-2, deverá ser evitado.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados através do uso da menor dose eficaz no menor período necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.2 e riscos gastrointestinais e cardiovasculares a seguir).

Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal: foram relatadas hemorragias, ulcerações ou perfurações gastrointestinais (que podem ser fatais) com todos os AINEs e a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas de aviso ou historial prévio de ocorrências gastrointestinais graves.

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinais é mais elevado com o aumento das doses de AINEs em pacientes com historial de úlcera, particularmente se complicada pela ocorrência de hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3), bem como em idosos. Estes pacientes deverão iniciar o tratamento com a menor dose disponível. Deverá considerar-se a terapia de combinação com agentes protectores (p. ex., misoprostol ou inibidores da bomba de protões) para estes pacientes, bem como para os que requeiram a administração concomitante e em dose reduzidas de ácido acetilsalicílico ou outras substâncias activas medicamentos susceptíveis de aumentar o risco gastrointestinal (ver abaixo e secção 4.5). Recomenda-se a vigilância clínica a intervalos regulares.

Os pacientes com historial de toxicidade gastrointestinal, particularmente os idosos, deverão relatar quaisquer sintomas abdominais invulgares (especialmente hemorragias gastrointestinais), especialmente nas fases iniciais do tratamento.

Recomenda-se precaução com pacientes sujeitos a medicamentos concomitantes susceptíveis de aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticosteróides orais, anticoagulantes como a warfarina, inibidores selectivos da recaptação da serotonina ou agentes antiplaquetas, tais como o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5).

Caso ocorra hemorragia ou ulceração gastrointestinal em pacientes a receber lornoxicam, o tratamento deverá ser interrompido.

Os AINEs deverão ser administrados com cuidado a pacientes com historial de doenças gastrointestinais (colite ulcerativa, doença de Crohn), uma vez que o seu estado pode ser exacerbado (ver secção 4.8).

Em idosos, a frequência de reacções adversas aos AINEs, especialmente hemorragias e perfurações gastrointestinais, possivelmente fatais, é maior (ver secção 4.3).

É necessário ter cuidado com pacientes com historial de hipertensão e/ou falência cardíaca, uma vez que foram relatados retenção de fluidos e edema associados a terapia com AINEs.

É necessário monitorização e aconselhamento para os paciente com historial de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que foram relatados retenção de fluidos e edema associados a terapia com AINEs.

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração) pode estar associado com um pequeno aumento do risco de episódios trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral). Não existem dados suficientes para excluir esse risco como estando associado ao lornoxicam.

Os pacientes com hipertensão descontrolada, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquémica cardíaca estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular devem ser tratados com lornoxicam apenas após ponderação cuidadosa. Ponderação semelhante deve ser feita antes de iniciar tratamentos prolongados em pacientes com factores de risco para doença cardiovascular (p. ex: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaco).

O tratamento concomitante com AINEs e heparina no contexto de uma anestesia espinal ou epidural aumenta o risco de hematoma espinal/epidural (ver secção 4.5).

Foram relatadas muito raramente reacções cutâneas graves, algumas delas fatais, incluindo dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas ao uso de AINEs (ver secção 4.8). Os pacientes parecem estar sujeitos ao máximo risco da ocorrência destas reacções nas primeiras fases da terapia, iniciando-se a reacção, na maioria dos casos, no primeiro mês do tratamento. A administração do lornoxicam deverá ser interrompida ao primeiro sinal de erupção cutânea, lesões das mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

O lornoxicam reduz a agregação das plaquetas e prolonga o tempo da hemorragia, pelo que deverá ter-se cuidado na sua administração a pacientes com maior tendência para sangrar.

O tratamento concomitante de AINEs e tacrolimus poderá aumentar o risco de nefrotoxicidade devido à redução da síntese de prostaciclina nos rins. Por conseguinte, a função renal deverá ser cuidadosamente vigiada em pacientes aos quais se administra uma terapia de combinação.

Tal como na maioria dos AINEs, foram relatados aumentos ocasionais dos níveis das transaminases séricas, aumentos da bilirrubina sérica ou outros parâmetros da função hepática, assim como aumentos da creatinina sérica e azoto ureico no sangue e outras anomalias detectadas em análises clínicas. Caso alguma dessas anomalias seja comprovadamente significativa ou persistente, deve interromper-se a administração do lornoxicam e deverão prescrever-se os exames complementares de diagnóstico adequados.

Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não deverão tomar este medicamento.

O uso de lornoxicam, tal como acontece com qualquer medicamento conhecido por inibir a síntese da ciclooxigenase/prostaglandina, pode comprometer a fertilidade e não é recomendável em mulheres a tentar engravidar. Em mulheres com dificuldade em engravidar ou a fazer estudos de infertilidade, deve ser considerada a retirada do lornoxicam.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Administração de lornoxicam em simultâneo com

- Cimetidina: aumento das concentrações plasmáticas de lornoxicam. (Não foi demonstrada qualquer interacção entre o lornoxicam e a ranitidina ou antiácidos).
- Anticoagulantes: os AINEs poderão potenciar os efeitos de anticoagulantes tais como a warfarina (ver secção 4.4). O INR deverá ser cuidadosamente monitorizado.
- Fenprocoumon: redução do efeito do tratamento com esta substância.
- Heparina: os AINEs aumentam o risco de hematoma espinal ou epidural quando administrados concomitantemente com heparina, no contexto de uma anestesia espinal ou epidural.
- Inibidores IECA: o efeito anti-hipertensivo do inibidor IECA poderá diminuir.
- Diuréticos: redução do efeito diurético e anti-hipertensivo de diuréticos “loop” e diuréticos da família das tiazidas.
- Bloqueadores adrenérgicos beta: redução da eficácia anti-hipertensiva.
- Digoxina: redução da eliminação renal da substância.
- Corticosteróides: aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Antibióticos da família das quinolonas: aumento do risco de convulsões.
- Agentes antiplaquetas: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Outros AINEs: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal.
- Metotrexato: aumento da concentração sérica desta substância. Poderá ocorrer um aumento da toxicidade. Em caso de necessidade de usar terapia concomitante, deverá realizar-se uma vigilância cuidadosa.
- Inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS): aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Lítio: os AINEs inibem a eliminação renal do lítio, pelo que a concentração sérica desta substância poderá ultrapassar os limites de toxicidade. Assim, os níveis séricos de lítio devem ser vigiados, especialmente no início, no ajuste e na interrupção do tratamento.
- Ciclosporina: aumento da concentração sérica desta substância. A nefrotoxicidade da ciclosporina poderá ser potenciada através de efeitos mediados pela prostaglandina renal. Durante o tratamento combinado, a função renal deverá ser vigiada.
- Sulfonilureias: aumento do risco de hipoglicémia.
- Indutores e inibidores conhecidos das isoenzimas CYP2C9: o lornoxicam (tal como outros AINEs dependentes da isoenzima do citocromo P450 2C9 (isoenzima CYP2C9)) interage com os indutores e inibidores conhecidos das isoenzimas CYP2C9 (ver secção 5.2 Biotransformação).

- Tacrolimus: aumento do risco de nefrotoxicidade em virtude da redução da síntese da prostaciclina nos rins. Durante o tratamento combinado, a função renal deverá ser vigiada.

Os alimentos poderão diminuir a absorção em cerca de 20% e aumentar o T_{max} .

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

O lornoxicam é contra-indicado no terceiro trimestre da gravidez, não devendo ser usado no primeiro ou segundo trimestre nem durante o parto, devido à inexistência de dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas.

Não existem dados suficientes sobre a utilização do lornoxicam em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A inibição da síntese da prostaglandina poderá afectar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrionário/fetal. Os dados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto e malformação cardíaca após o uso de um inibidor da síntese da prostaglandina nas primeiras fases da gravidez. Acredita-se que o risco aumenta com a dose e a duração da terapia. Em animais, demonstrou-se que a administração de um inibidor da síntese da prostaglandina resulta no aumento das perdas pré e pós-implantação e em mortalidade do embrião/feto. Durante o primeiro e o segundo trimestres da gravidez, os inibidores da síntese da prostaglandina não deverão ser administrados, a menos que tal seja claramente necessário.

Os inibidores da síntese da prostaglandina administrados durante o terceiro trimestre da gravidez podem expor o feto a toxicidade cardiopulmonar (fecho prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar) e a disfunção renal susceptível de conduzir a falência renal e, por conseguinte, a uma quantidade reduzida de fluido amniótico. No final da gravidez, os inibidores da síntese da prostaglandina poderão expor a mãe e o feto a um aumento dos tempos de hemorragia e à inibição das contracções uterinas, o que poderá atrasar ou prolongar o trabalho de parto. Assim, o uso do lornoxicam é contra-indicado durante o terceiro trimestre da gravidez (ver secção 4.3).

Aleitamento

Não existem dados sobre a excreção do lornoxicam em leite materno humano. O lornoxicam é excretado no leite de ratas lactantes em concentrações relativamente elevadas. Por conseguinte, o medicamento não deverá ser usado em mulheres lactantes.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os pacientes que revelem tonturas ou sonolência durante o tratamento com lornoxicam deverão abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis dos AINEs mais vulgarmente observados são de natureza gastrointestinal. Podem ocorrer úlceras pépticas, perfuração ou hemorragias gastrointestinais, algumas vezes fatais, particularmente nos idosos (ver secção 4.4). Foi reportada a ocorrência de náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, obstipação, dispepsia, dores abdominais, melena, hematemesa, estomatite ulcerativa, exacerbação da colite e doença de Crohn (ver secção 4.4), na sequência de administração de AINEs. Com menos frequência, observou-se a ocorrência de gastrite.

Estima-se que cerca de 20% dos pacientes tratados com lornoxicam experimentem reacções adversas. Os efeitos adversos mais frequentes do lornoxicam incluem náuseas, dispepsia, indigestão, dores abdominais, vômitos e diarreia. Nos estudos disponíveis, estes sintomas ocorreram geralmente em menos de 10% dos pacientes.

Foram reportados edema, hipertensão e insuficiência cardíaca associados com tratamento com AINEs.

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longo prazo) pode estar associado com um risco aumentado de

episódios trombóticos arteriais (p. ex: enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral) (ver secção 4.4.).

Os efeitos indesejáveis que geralmente ocorreram em mais de 0,05% dos 6417 pacientes tratados nos ensaios clínicos das fases II, III e IV encontram-se listados abaixo.

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); Muito raros ($< 1/10.000$).

Infecções e infestações

Raro: faringite.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros: anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragia prolongada.

Muito raro: equimose.

Doenças do sistema imunitário

Raro: hipersensibilidade.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: anorexia, alterações do peso.

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: insónia, depressão.

Raros: confusão, nervosismo, agitação.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: dor de cabeça ligeira e passageira, tonturas.

Raros: sonolência, parestesia, disgeusia, tremores, cefaleias.

Afecções oculares

Pouco frequente: conjuntivite.

Raro: perturbações da visão.

Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: vertigens, zumbido.

Cardiopatias

Pouco frequentes: palpitações, taquicardia, edema, insuficiência cardíaca.

Vasculopatias

Pouco frequentes: rubor, edema.

Raros: hipertensão, rubor quente, hemorragias, hematomas.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequente: rinite.

Raros: dispneia, tosse, espasmo brônquico.

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas, dores abdominais, dispepsia, diarreia, vômitos.

Pouco frequentes: obstipação, flatulência, eructação, boca seca, gastrite, úlcera gástrica, dor no abdómen superior, úlcera duodenal, ulceração da boca.

Raros: melena, hematemesa, estomatite, esofagite, refluxo gastroesofágico, disfagia, estomatite aftosa, glossite, úlcera péptica perfurada.

Afecções hepatobiliares

Pouco frequente: aumento dos valores associados à função hepática, SGPT (ALT) ou SGOT (AST).

Raro: função hepática anormal.
Muito raro: danos hepatocelulares.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: erupção, prurido, hiperidrose, erupção eritematosa, urticária, alopecia.
Raros: dermatite, púrpura.
Muito raros: edema e reacções bolhosas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequente: artralgia.
Raros: dor óssea, espasmos musculares, mialgia.

Doenças renais e urinárias

Raros: noctúria, problemas de micção, aumento dos níveis de azoto ureico e de creatinina no sangue.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: mal-estar, edema facial.
Raro: astenia.

4.9 Sobredosagem

Neste momento, não existe experiência a nível de sobredosagem que permita definir as suas consequências ou sugerir acções de gestão específicas. No entanto, é de esperar que, após uma sobredosagem de lornoxicam, surjam os seguintes sintomas: náuseas, vómitos, sintomas cerebrais (tonturas, perturbações da visão). Sintomas graves são a ataxia a evoluir para coma e câibras, danos no fígado e nos rins e possivelmente distúrbios da coagulação.

Em caso de sobredosagem, real ou suspeita, o medicamento deverá ser interrompido. Devido ao seu reduzido tempo de meia-vida, o lornoxicam é rapidamente excretado. O lornoxicam não é dialisável. Até à data, não se conhece qualquer antídoto. Deverão ser consideradas as medidas usuais de emergência, incluindo lavagem gástrica. Em princípio, a simples administração de carvão activado imediatamente após a ingestão de lornoxicam pode conduzir à diminuição da absorção do preparado. Os distúrbios gastrointestinais podem ser tratados, por exemplo, com um análogo da prostaglandina ou com ranitidina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: produtos anti-inflamatórios e anti-reumáticos, não esteróides, oxicams
Código ATC: M01 AC05

O lornoxicam é um medicamento anti-inflamatório não esteróide com propriedades analgésicas, pertencente à classe dos oxicams. O seu modo de acção está essencialmente ligado à inibição da síntese da prostaglandina (inibição da enzima ciclooxigenase), que leva à dessensibilização dos nociceptores e à consequente inibição da inflamação. Foi também sugerido um efeito central na nocicepção que aparenta ser independente dos efeitos anti-inflamatórios.

O lornoxicam não tem efeito nos sinais vitais (p. ex., temperatura corporal, ritmos respiratório e cardíaco, pressão sanguínea, ECG, espirometria).

As propriedades analgésicas do lornoxicam foram demonstradas com sucesso em vários ensaios clínicos durante o desenvolvimento do medicamento.

Devido a uma irritação gastrointestinal local e a um efeito ulcerogénico sistémico relacionado com a inibição da síntese da prostaglandina (PG), as sequelas gastrointestinais são efeitos indesejáveis comuns após o tratamento com lornoxicam, tal como observado com outros AINEs.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O lornoxicam é absorvido rápida e quase completamente no tracto gastrointestinal. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas decorridas cerca de 1-2 horas. A biodisponibilidade absoluta do lornoxicam é de 90-100%. Não se observou qualquer efeito de primeira passagem. O tempo de meia-vida médio de eliminação é de 3-4 horas.

A administração de lornoxicam às refeições reduz o C_{max} em cerca de 30% e o T_{max} aumenta de 1,5 para 2,3 horas. A absorção do lornoxicam (calculada na AUC) pode atingir reduções de 20%.

Distribuição

O lornoxicam pode encontrar-se no plasma na forma inalterada e convertido no seu metabólito hidroxilado. O grau de ligação do lornoxicam à proteína plasmática é de 99%, não sendo dependente da concentração.

Biotransformação

O lornoxicam é extensamente metabolizado no fígado, produzindo-se primariamente a forma inactiva 5-hidroxilornoxicam por hidroxilação. O CYP2C9 está envolvido nesta biotransformação do medicamento. Devido ao polimorfismo genético, existem metabolizadores lentos e extensivos para esta enzima. Tal poderá resultar num aumento pronunciado dos níveis plasmáticos do lornoxicam em metabolizadores lentos. O metabólito hidroxilado não exibe actividade farmacológica. O lornoxicam é totalmente metabolizado, sendo cerca de 2/3 eliminados através do fígado e 1/3 nos rins, na forma de substância inactiva.

Quando testado em modelos animais, o lornoxicam não induz enzimas hepáticas. De acordo com dados de ensaios clínicos, não existem evidências da acumulação de lornoxicam após a ingestão de doses repetidas, quando administrado de acordo com a dosagem recomendada. Estas conclusões foram apoiadas por dados de monitorização do medicamento, recolhidos em estudos com a duração de um ano.

Eliminação

O tempo de meia-vida médio de eliminação do composto-mãe é de 3 a 4 horas. Após administração oral, cerca de 50% é excretado nas fezes e 42% através dos rins, principalmente na forma de 5-hidroxilornoxicam. O tempo de meia-vida de eliminação do 5-hidroxilornoxicam é de cerca de 9 horas após uma dose única ou duas vezes por dia por via parentérica.

Em pacientes com idade superior a 65 anos, a eliminação reduz-se em 30 a 40%. Além da redução na eliminação, não ocorrem mudanças significativas no perfil cinético do lornoxicam em pacientes idosos.

Não há mudanças significativas no perfil cinético do lornoxicam em pacientes com falência renal ou hepática, excepto no que respeita à acumulação em pacientes com doença hepática crónica após 7 dias de tratamento com doses diárias de 12 e 16 mg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

O lornoxicam causou toxicidade renal e ulceração gastrointestinal em estudos de toxicidade de doses únicas e repetidas com várias espécies.

Em animais, demonstrou-se que a administração de um inibidor da síntese da prostaglandina resulta no aumento das perdas pré e pós-implantação e mortalidade do embrião/feto. Além disso, foram relatados aumentos da incidência de diversas malformações, incluindo cardiovasculares, em animais aos quais foi administrado um inibidor da síntese da prostaglandina durante o período organogénico.

Em ratas, o lornoxicam deteriorou a fertilidade (efeitos na ovulação e na implantação), tendo também afectado a gravidez e o parto. Em coelhos e ratas, o lornoxicam causou o fecho prematuro do canal arterial devido à inibição da ciclooxigenase.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Monohidrato de lactose

Celulose microcristalina

Povidona K 30

Croscarmellose sódica

Estearato de magnésio

Película:

Macrogol

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Hipromelose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Blister: Não conservar acima de 30°C.

Recipiente de comprimidos: O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister:

PVC opaco/alumínio. Cada fita blister contém 10 comprimidos revestidos por película.

Apresentação: 10, 20, 30, 50 e 100 comprimidos revestidos por película.

Recipiente de comprimidos:

Vidro âmbar, classe III (hidrolítico), fechado com cápsula de alumínio.

Apresentação: 250 e 500 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Xefo e nomes associados (ver Anexo) 8 mg, comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido revestido por película contém 8 mg de lornoxicam

Excipientes: Lactose 90 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película oblongo branco a amarelado, gravado com a inscrição “L08”

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Alívio de curta duração da dor aguda ligeira a moderada
- Alívio sintomático da dor e da inflamação na artrose
- Alívio sintomático da dor e inflamação na artrite reumatóide

4.2 Posologia e modo de administração

Para todos os pacientes, o regime de dosagem apropriado deverá basear-se na resposta individual ao tratamento.

Dor

8-16 mg de lornoxicam diariamente, divididos em 2 ou 3 doses. A dose diária máxima recomendada é de 16 mg.

Artrose e artrite reumatóide

A dose inicial recomendada é de 12 mg de lornoxicam diários, divididos em 2 ou 3 doses. A dose de manutenção não deve ser superior a 16 mg de lornoxicam diários.

O Xefo comprimidos revestidos por película destina-se a administração oral e deve ser tomado com uma quantidade suficiente de líquido.

Informação adicional sobre populações especiais

Crianças e adolescentes

O lornoxicam não é recomendado em crianças e adolescentes com idades inferiores a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Idosos

Não é necessária qualquer modificação especial da dosagem em pacientes com idades superiores a 65 anos, salvo em casos de insuficiência renal ou hepática. O lornoxicam deve ser administrado com precaução, uma vez que os efeitos adversos gastrointestinais são menos bem tolerados neste grupo (ver secção 4.4).

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal ligeira a moderada, a dose diária máxima recomendada é de 12 mg divididos em 2 ou 3 doses (ver secção 4.4).

Insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática moderada, a dose diária máxima recomendada é de 12 mg divididos em 2 ou 3 doses (ver secção 4.4).

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados através da utilização da menor dose eficaz no menor período necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.4).

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao lornoxicam ou a qualquer dos excipientes
- Trombocitopenia
- Hipersensibilidade (sintomas tais como asma, rinite, angioedema ou urticária) a outros anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo o ácido acetilsalicílico
- Insuficiência cardíaca grave
- Hemorragia gastrointestinal ou cerebrovascular, bem como outros distúrbios hemorrágicos
- Historial de hemorragia ou perfuração gastrointestinal relacionada com terapia anterior com AINEs
- Úlcera péptica/hemorragia recorrente activa ou historial destas condições (dois ou mais episódios comprovados de ulceração ou hemorragia)
- Insuficiência hepática grave
- Insuficiência renal grave (creatinina sérica > 700 µmol/l)
- Terceiro trimestre da gravidez (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em caso de ocorrência dos distúrbios abaixo, o lornoxicam deverá somente ser administrado após uma cuidadosa análise risco-benefício:

- Insuficiência renal: o lornoxicam deverá ser administrado com precaução a pacientes com insuficiência renal ligeira (creatinina sérica 150-300 µmol/l) a moderada (creatinina sérica 300-700 µmol/l) em virtude da dependência das prostaglandinas renais para a manutenção do fluxo sanguíneo nos rins. O tratamento com lornoxicam deverá ser interrompido se a função renal se deteriorar durante o tratamento.
- As funções renais deverão ser vigiadas em pacientes sujeitos a cirurgia extensa, com falência cardíaca, a receber tratamento com diuréticos, ou a receber tratamento concomitante com medicamentos que se saiba ou suspeite provocarem danos renais.
- Pacientes com distúrbios de coagulação sanguínea: recomenda-se uma vigilância clínica cuidadosa e análises clínicas (p. ex., APTT).
- Insuficiência hepática (p. ex., cirrose do fígado): deverá considerar-se a vigilância clínica e análises clínicas a intervalos regulares em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que poderá ocorrer acumulação de lornoxicam (aumento na AUC) após tratamento com doses diárias de 12-16 mg. Para além disso, a insuficiência hepática não parece afectar os parâmetros farmacocinéticos do lornoxicam por comparação com indivíduos saudáveis.
- Tratamento de longo prazo (superior a 3 meses): recomendam-se análises clínicas regulares da hematologia (hemoglobina), das funções renais (creatinina) e das enzimas hepáticas.
- Pacientes com idade superior a 65 anos: recomenda-se a vigilância das funções renal e hepática. Aconselha-se precaução em pacientes idosos em fase pós-operatória.

O uso de lornoxicam em simultâneo com AINEs, incluindo inibidores selectivos da ciclooxygenase-2, deverá ser evitado.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados através do uso da menor dose eficaz no menor período necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.2 e riscos gastrointestinais e cardiovasculares a seguir).

Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal: foram relatadas hemorragias, ulcerações ou perfurações gastrointestinais (que podem ser fatais) com todos os AINEs e a qualquer momento

durante o tratamento, com ou sem sintomas de aviso ou historial prévio de ocorrências gastrointestinais graves.

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinais é mais elevado com o aumento das doses de AINEs em pacientes com historial de úlcera, particularmente se complicada pela ocorrência de hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3), bem como em idosos. Estes pacientes deverão iniciar o tratamento com a menor dose disponível. Deverá considerar-se a terapia de combinação com agentes protectores (p. ex., misoprostol ou inibidores da bomba de protões) para estes pacientes, bem como para os que requeiram a administração concomitante e em dose reduzidas de ácido acetilsalicílico ou outras substâncias activas susceptíveis de aumentar o risco gastrointestinal (ver abaixo e secção 4.5). Recomenda-se a vigilância clínica a intervalos regulares.

Os pacientes com historial de toxicidade gastrointestinal, particularmente os idosos, deverão relatar quaisquer sintomas abdominais invulgares (especialmente hemorragias gastrointestinais), especialmente nas fases iniciais do tratamento.

Recomenda-se precaução com pacientes sujeitos a medicamentos concomitantes susceptíveis de aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticosteróides orais, anticoagulantes como a warfarina, inibidores selectivos da recaptção da serotonina ou agentes antiplaquetas, tais como o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5).

Caso ocorra hemorragia ou ulceração gastrointestinal em pacientes a receber lornoxicam, o tratamento deverá ser interrompido.

Os AINEs deverão ser administrados com cuidado a pacientes com historial de doenças gastrointestinais (colite ulcerativa, doença de Crohn), uma vez que o seu estado pode ser exacerbado (ver secção 4.8).

Em idosos, a frequência de reacções adversas aos AINEs, especialmente hemorragias e perfurações gastrointestinais, possivelmente fatais, é maior (ver secção 4.3).

É necessário ter cuidado com pacientes com historial de hipertensão e/ou falência cardíaca, uma vez que foram relatados retenção de fluidos e edema associados a terapia com AINEs.

É necessário monitorização e aconselhamento para os paciente com historial de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que foram relatados retenção de fluidos e edema associados a terapia com AINEs.

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração) pode estar associado com um pequeno aumento do risco de episódios trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral). Não existem dados suficientes para excluir esse risco como estando associado ao lornoxicam.

Os pacientes com hipertensão descontrolada, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquémica cardíaca estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular devem ser tratados com lornoxicam apenas após ponderação cuidadosa. Ponderação semelhante deve ser feita antes de iniciar tratamentos prolongados em pacientes com factores de risco para doença cardiovascular (p. ex: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaco).

O tratamento concomitante com AINEs e heparina no contexto de uma anestesia espinal ou epidural aumenta o risco de hematoma espinal/epidural (ver secção 4.5).

Foram relatadas muito raramente reacções cutâneas graves, algumas delas fatais, incluindo dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas ao uso de AINEs (ver secção 4.8). Os pacientes parecem estar sujeitos ao máximo risco da ocorrência destas reacções nas primeiras fases da terapia, iniciando-se a reacção, na maioria dos casos, no primeiro mês do

tratamento. A administração do lornoxicam deverá ser interrompida ao primeiro sinal de erupção cutânea, lesões das mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

O lornoxicam reduz a agregação das plaquetas e prolonga o tempo da hemorragia, pelo que deverá ter-se cuidado na sua administração a pacientes com maior tendência para sangrar.

O tratamento concomitante de AINEs e tacrolimus poderá aumentar o risco de nefrotoxicidade devido à redução da síntese de prostaciclina nos rins. Por conseguinte, a função renal deverá ser cuidadosamente vigiada em pacientes aos quais se administra uma terapia de combinação.

Tal como na maioria dos AINEs, foram relatados aumentos ocasionais dos níveis das transaminases séricas, aumentos da bilirrubina sérica ou outros parâmetros da função hepática, assim como aumentos da creatinina sérica e azoto ureico no sangue e outras anomalias detectadas em análises clínicas. Caso alguma dessas anomalias seja comprovadamente significativa ou persistente, deve interromper-se a administração do lornoxicam e deverão prescrever-se os exames complementares de diagnóstico adequados.

Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não deverão tomar este medicamento.

O uso de lornoxicam, tal como acontece com qualquer medicamento conhecido por inibir a síntese da ciclooxigenase/prostaglandina, pode comprometer a fertilidade e não é recomendável em mulheres a tentar engravidar. Em mulheres com dificuldade em engravidar ou a fazer estudos de infertilidade, deve ser considerada a retirada do lornoxicam.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Administração de lornoxicam em simultâneo com

- Cimetidina: aumento das concentrações plasmáticas de lornoxicam. (Não foi demonstrada qualquer interacção entre o lornoxicam e a ranitidina ou antiácidos).
- Anticoagulantes: os AINEs poderão potenciar os efeitos de anticoagulantes tais como a warfarina (ver secção 4.4). O INR deverá ser cuidadosamente monitorizado.
- Fenprocoumon: redução do efeito do tratamento com esta substância.
- Heparina: os AINEs aumentam o risco de hematoma espinal ou epidural quando administrados concomitantemente com heparina, no contexto de uma anestesia espinal ou epidural.
- Inibidores IECA: o efeito anti-hipertensivo do inibidor IECA poderá diminuir.
- Diuréticos: redução do efeito diurético e anti-hipertensivo de diuréticos “loop” e diuréticos da família das tiazidas.
- Bloqueadores adrenérgicos beta: redução da eficácia anti-hipertensiva.
- Digoxina: redução da eliminação renal da substância.
- Corticosteróides: aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Antibióticos da família das quinolonas: aumento do risco de convulsões.
- Agentes antiplaquetas: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Outros AINEs: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal.
- Metotrexato: aumento da concentração sérica desta substância. Poderá ocorrer um aumento da toxicidade. Em caso de necessidade de usar terapia concomitante, deverá realizar-se uma vigilância cuidadosa.
- Inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS): aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Lítio: os AINEs inibem a eliminação renal do lítio, pelo que a concentração sérica desta substância poderá ultrapassar os limites de toxicidade. Assim, os níveis séricos de lítio devem ser vigiados, especialmente no início, no ajuste e na interrupção do tratamento.
- Ciclosporina: aumento da concentração sérica desta substância. A nefrotoxicidade da ciclosporina poderá ser potenciada através de efeitos mediados pela prostaglandina renal. Durante o tratamento combinado, a função renal deverá ser vigiada.
- Sulfonilureias: aumento do risco de hipoglicémia.
- Indutores e inibidores conhecidos das isoenzimas CYP2C9: o lornoxicam (tal como outros AINEs dependentes da isoenzima do citocromo P450 2C9 (isoenzima CYP2C9)) interage com

- os indutores e inibidores conhecidos das isoenzimas CYP2C9 (ver secção 5.2 Biotransformação).
- Tacrolimus: aumento do risco de nefrotoxicidade em virtude da redução da síntese da prostaciclina nos rins. Durante o tratamento combinado, a função renal deverá ser vigiada.

Os alimentos poderão diminuir a absorção em cerca de 20% e aumentar o T_{max} .

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

O lornoxicam é contra-indicado no terceiro trimestre da gravidez, não devendo ser usado no primeiro ou segundo trimestre nem durante o parto, devido à inexistência de dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas.

Não existem dados suficientes sobre a utilização do lornoxicam em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A inibição da síntese da prostaglandina poderá afectar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrionário/fetal. Os dados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto e malformação cardíaca após o uso de um inibidor da síntese da prostaglandina nas primeiras fases da gravidez. Acredita-se que o risco aumenta com a dose e a duração da terapia. Em animais, demonstrou-se que a administração de um inibidor da síntese da prostaglandina resulta no aumento das perdas pré e pós-implantação e em mortalidade do embrião/feto. Durante o primeiro e o segundo trimestres da gravidez, os inibidores da síntese da prostaglandina não deverão ser administrados, a menos que tal seja claramente necessário.

Os inibidores da síntese da prostaglandina administrados durante o terceiro trimestre da gravidez podem expor o feto a toxicidade cardiopulmonar (fecho prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar) e a disfunção renal susceptível de conduzir a falência renal e, por conseguinte, a uma quantidade reduzida de fluido amniótico. No final da gravidez, os inibidores da síntese da prostaglandina poderão expor a mãe e o feto a um aumento dos tempos de hemorragia e à inibição das contracções uterinas, o que poderá atrasar ou prolongar o trabalho de parto. Assim, o uso do lornoxicam é contra-indicado durante o terceiro trimestre da gravidez (ver secção 4.3).

Aleitamento

Não existem dados sobre a excreção do lornoxicam em leite materno humano. O lornoxicam é excretado no leite de ratas lactantes em concentrações relativamente elevadas. Por conseguinte, o medicamento não deverá ser usado em mulheres lactantes.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os pacientes que revelem tonturas ou sonolência durante o tratamento com lornoxicam deverão abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis dos AINEs mais vulgarmente observados são de natureza gastrointestinal. Podem ocorrer úlceras pépticas, perfuração ou hemorragias gastrointestinais, algumas vezes fatais, particularmente nos idosos (ver secção 4.4). Foi reportada a ocorrência de náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, obstipação, dispepsia, dores abdominais, melena, hematemesa, estomatite ulcerativa, exacerbação da colite e doença de Crohn (ver secção 4.4), na sequência de administração de AINEs. Com menos frequência, observou-se a ocorrência de gastrite.

Estima-se que cerca de 20% dos pacientes tratados com lornoxicam experimentem reacções adversas. Os efeitos adversos mais frequentes do lornoxicam incluem náuseas, dispepsia, indigestão, dores abdominais, vômitos e diarreia. Nos estudos disponíveis, estes sintomas ocorreram geralmente em menos de 10% dos pacientes.

Foram reportados edema, hipertensão e insuficiência cardíaca associados com tratamento com AINEs.

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longo prazo) pode estar associado com um risco aumentado de episódios trombóticos arteriais (p. ex: enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral) (ver secção 4.4.).

Os efeitos indesejáveis que geralmente ocorreram em mais de 0,05% dos 6417 pacientes tratados nos ensaios clínicos das fases II, III e IV encontram-se listados abaixo.

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); Muito raros ($< 1/10.000$).

Infecções e infestações

Raro: faringite.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros: anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragia prolongada.

Muito raro: equimose.

Doenças do sistema imunitário

Raro: hipersensibilidade.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: anorexia, alterações do peso.

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: insónia, depressão.

Raros: confusão, nervosismo, agitação.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: dor de cabeça ligeira e passageira, tonturas.

Raros: sonolência, parestesia, disgeusia, tremores, cefaleias.

Afecções oculares

Pouco frequente: conjuntivite.

Raro: perturbações da visão.

Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: vertigens, zumbido.

Cardiopatias

Pouco frequentes: palpitações, taquicardia, edema, insuficiência cardíaca.

Vasculopatias

Pouco frequentes: rubor, edema.

Raros: hipertensão, rubor quente, hemorragias, hematomas.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequente: rinite.

Raros: dispneia, tosse, espasmo brônquico.

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas, dores abdominais, dispepsia, diarreia, vômitos.

Pouco frequentes: obstipação, flatulência, eructação, boca seca, gastrite, úlcera gástrica, dor no abdómen superior, úlcera duodenal, ulceração da boca.

Raros: melena, hematemesa, estomatite, esofagite, refluxo gastroesofágico, disfagia, estomatite aftosa, glossite, úlcera péptica perfurada.

Afecções hepatobiliares

Pouco frequente: aumento dos valores associados à função hepática, SGPT (ALT) ou SGOT (AST).

Raro: função hepática anormal.

Muito raro: danos hepatocelulares.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: erupção, prurido, hiperidrose, erupção eritematosa, urticária, alopecia.

Raros: dermatite, púrpura.

Muito raros: edema e reacções bolhosas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequente: artralgia.

Raros: dor óssea, espasmos musculares, mialgia.

Doenças renais e urinárias

Raros: noctúria, problemas de micturição, aumento dos níveis de azoto ureico e de creatinina no sangue.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: mal-estar, edema facial.

Raro: astenia.

4.9 Sobredosagem

Neste momento, não existe experiência a nível de sobredosagem que permita definir as suas consequências ou sugerir acções de gestão específicas. No entanto, é de esperar que, após uma sobredosagem de lornoxicam, surjam os seguintes sintomas: náuseas, vómitos, sintomas cerebrais (tonturas, perturbações da visão). Sintomas graves são a ataxia a evoluir para coma e câibras, danos no fígado e nos rins e possivelmente distúrbios da coagulação.

Em caso de sobredosagem, real ou suspeita, o medicamento deverá ser interrompido. Devido ao seu reduzido tempo de meia-vida, o lornoxicam é rapidamente excretado. O lornoxicam não é dialisável. Até à data, não se conhece qualquer antídoto. Deverão ser consideradas as medidas usuais de emergência, incluindo lavagem gástrica. Em princípio, a simples administração de carvão activado imediatamente após a ingestão de lornoxicam pode conduzir à diminuição da absorção do preparado. Os distúrbios gastrointestinais podem ser tratados, por exemplo, com um análogo da prostaglandina ou com ranitidina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: produtos anti-inflamatórios e anti-reumáticos, não esteróides, oxicams
Código ATC: M01 AC05

O lornoxicam é um medicamento anti-inflamatório não esteróide com propriedades analgésicas, pertencente à classe dos oxicams. O seu modo de acção está essencialmente ligado à inibição da síntese da prostaglandina (inibição da enzima ciclooxigenase), que leva à dessensibilização dos nociceptores e à consequente inibição da inflamação. Foi também sugerido um efeito central na nocicepção que aparenta ser independente dos efeitos anti-inflamatórios.

O lornoxicam não tem efeito nos sinais vitais (p. ex., temperatura corporal, ritmos respiratório e cardíaco, pressão sanguínea, ECG, espirometria).

As propriedades analgésicas do lornoxicam foram demonstradas com sucesso em vários ensaios clínicos durante o desenvolvimento do medicamento.

Devido a uma irritação gastrointestinal local e a um efeito ulcerogénico sistémico relacionado com a inibição da síntese da prostaglandina (PG), as sequelas gastrointestinais são efeitos indesejáveis comuns após o tratamento com lornoxicam, tal como observado com outros AINEs.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O lornoxicam é absorvido rápida e quase completamente no tracto gastrointestinal. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas decorridas cerca de 1-2 horas. A biodisponibilidade absoluta do lornoxicam é de 90-100%. Não se observou qualquer efeito de primeira passagem. O tempo de meia-vida médio de eliminação é de 3-4 horas.

A administração de lornoxicam às refeições reduz o C_{max} em cerca de 30% e o T_{max} aumenta de 1,5 para 2,3 horas. A absorção do lornoxicam (calculada na AUC) pode atingir reduções de 20%.

Distribuição

O lornoxicam pode encontrar-se no plasma na forma inalterada e convertido no seu metabólito hidroxilado. O grau de ligação do lornoxicam à proteína plasmática é de 99%, não sendo dependente da concentração.

Biotransformação

O lornoxicam é extensamente metabolizado no fígado, produzindo-se primariamente a forma inactiva 5-hidroxilornoxicam por hidroxilação. O CYP2C9 está envolvido nesta biotransformação do medicamento. Devido ao polimorfismo genético, existem metabolizadores lentos e extensivos para esta enzima. Tal poderá resultar num aumento pronunciado dos níveis plasmáticos do lornoxicam em metabolizadores lentos. O metabólito hidroxilado não exhibe actividade farmacológica. O lornoxicam é totalmente metabolizado, sendo cerca de 2/3 eliminados através do fígado e 1/3 nos rins, na forma de substância inactiva.

Quando testado em modelos animais, o lornoxicam não induz enzimas hepáticas. De acordo com dados de ensaios clínicos, não existem evidências da acumulação de lornoxicam após a ingestão de doses repetidas, quando administrado de acordo com a dosagem recomendada. Estas conclusões foram apoiadas por dados de monitorização do medicamento, recolhidos em estudos com a duração de um ano.

Eliminação

O tempo de meia-vida médio de eliminação do composto-mãe é de 3 a 4 horas. Após administração oral, cerca de 50% é excretado nas fezes e 42% através dos rins, principalmente na forma de 5-hidroxilornoxicam. O tempo de meia-vida de eliminação do 5-hidroxilornoxicam é de cerca de 9 horas após uma dose única ou duas vezes por dia por via parentérica.

Em pacientes com idade superior a 65 anos, a eliminação reduz-se em 30 a 40%. Além da redução na eliminação, não ocorrem mudanças significativas no perfil cinético do lornoxicam em pacientes idosos.

Não há mudanças significativas no perfil cinético do lornoxicam em pacientes com falência renal ou hepática, excepto no que respeita à acumulação em pacientes com doença hepática crónica após 7 dias de tratamento com doses diárias de 12 e 16 mg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

O lornoxicam causou toxicidade renal e ulceração gastrointestinal em estudos de toxicidade de doses únicas e repetidas com várias espécies.

Em animais, demonstrou-se que a administração de um inibidor da síntese da prostaglandina resulta no aumento das perdas pré e pós-implantação e mortalidade do embrião/feto. Além disso, foram relatados

aumentos da incidência de diversas malformações, incluindo cardiovasculares, em animais aos quais foi administrado um inibidor da síntese da prostaglandina durante o período organogenético.

Em ratazanas, o lornoxicam deteriorou a fertilidade (efeitos na ovulação e na implantação), tendo também afectado a gravidez e o parto. Em coelhos e ratazanas, o lornoxicam causou o fecho prematuro do canal arterial devido à inibição da ciclooxigenase.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Monohidrato de lactose
Celulose microcristalina
Povidona K 30
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio

Película:

Macrogol
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Hipromelose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister:

PVC opaco/alumínio. Cada fita blister contém 10 comprimidos revestidos por película.
Apresentação: 10, 20, 30, 50 e 100 comprimidos revestidos por película.

Recipiente de comprimidos:

Vidro âmbar, classe III (hidrolítico), fechado com cápsula de alumínio.
Apresentação: 250 e 500 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Xefo Rapid e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg, comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um comprimido revestido por película contém 8 mg de lornoxicam.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido revestido por película redondo e biconvexo, branco a amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Alívio de curta duração da dor aguda ligeira a moderada

4.2 Posologia e modo de administração

Para todos os pacientes, o regime de dosagem apropriado deverá basear-se na resposta individual ao tratamento.

Dor aguda

8-16 mg de lornoxicam administrado em doses de 8 mg. Poderá ser administrada uma dose inicial de 16 mg, seguida por 8 mg decorridas 12 horas, no primeiro dia do tratamento. Após o primeiro dia de tratamento, a dose diária máxima recomendada é de 16 mg.

O Xefo Rapid na forma de comprimidos revestidos por película destina-se a administração oral e deve ser tomado com uma quantidade suficiente de líquido.

Informação adicional sobre populações especiais

Crianças e adolescentes

O lornoxicam não é recomendado em crianças e adolescentes com idades inferiores a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Idosos

Não é necessária qualquer modificação especial da dosagem em pacientes com idades superiores a 65 anos, salvo em casos de insuficiência renal ou hepática. O lornoxicam deve ser administrado com precaução, uma vez que os efeitos adversos gastrointestinais são menos bem tolerados neste grupo (ver secção 4.4).

Insuficiência renal

Recomenda-se a redução da frequência da dose de Xefo Rapid para uma vez por dia em pacientes que sofram de insuficiência renal.

Insuficiência hepática

Recomenda-se a redução da frequência da dose de Xefo Rapid para uma vez por dia em pacientes que sofram de insuficiência hepática.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados através da utilização da menor dose eficaz no menor período necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.4).

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao lornoxicam ou a qualquer dos excipientes
- Trombocitopenia
- Hipersensibilidade (sintomas tais como asma, rinite, angioedema ou urticária) a outros anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo o ácido acetilsalicílico
- Insuficiência cardíaca grave
- Hemorragia gastrointestinal ou cerebrovascular, bem como outros distúrbios hemorrágicos
- Historial de hemorragia ou perfuração gastrointestinal relacionada com terapia anterior com AINEs
- Úlcera péptica/hemorragia recorrente activa ou historial destas condições (dois ou mais episódios comprovados de ulceração ou hemorragia)
- Insuficiência hepática grave
- Insuficiência renal grave (creatinina sérica > 700 µmol/l)
- Terceiro trimestre da gravidez (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em caso de ocorrência dos distúrbios abaixo, o lornoxicam deverá somente ser administrado após uma cuidadosa análise risco-benefício:

- Insuficiência renal: o lornoxicam deverá ser administrado com precaução a pacientes com insuficiência renal ligeira (creatinina sérica 150-300 µmol/l) a moderada (creatinina sérica 300-700 µmol/l) em virtude da dependência das prostaglandinas renais para a manutenção do fluxo sanguíneo nos rins. O tratamento com lornoxicam deverá ser interrompido se a função renal se deteriorar durante o tratamento.
- As funções renais deverão ser vigiadas em pacientes sujeitos a cirurgia extensa, com falência cardíaca, a receber tratamento com diuréticos, ou a receber tratamento concomitante com medicamentos que se saiba ou suspeite provocarem danos renais.
- Pacientes com distúrbios de coagulação sanguínea: recomenda-se uma vigilância clínica cuidadosa e análises clínicas (p. ex., APTT).
- Insuficiência hepática (p. ex., cirrose do fígado): deverá considerar-se a vigilância clínica e análises clínicas a intervalos regulares em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que poderá ocorrer acumulação de lornoxicam (aumento na AUC) após tratamento com doses diárias de 12-16 mg. Para além disso, a insuficiência hepática não parece afectar os parâmetros farmacocinéticos do Lornoxicam por comparação com indivíduos saudáveis.
- Tratamento de longo prazo (superior a 3 meses): recomendam-se análises clínicas regulares da hematologia (hemoglobina), das funções renais (creatinina) e das enzimas hepáticas.
- Pacientes com idade superior a 65 anos: recomenda-se a vigilância das funções renal e hepática. Aconselha-se precaução em pacientes idosos em fase pós-operatória.

O uso de lornoxicam em simultâneo com AINEs, incluindo inibidores selectivos da ciclooxygenase-2, deverá ser evitado.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados através do uso da menor dose eficaz no menor período necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.2 e riscos gastrointestinais e cardiovasculares a seguir).

Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal: foram relatadas hemorragias, ulcerações ou perfurações gastrointestinais (que podem ser fatais) com todos os AINEs e a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas de aviso ou historial prévio de ocorrências gastrointestinais graves.

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinais é mais elevado com o aumento das doses de AINEs em pacientes com historial de úlcera, particularmente se complicada pela ocorrência de hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3), bem como em idosos. Estes pacientes deverão iniciar o

tratamento com a menor dose disponível. Deverá considerar-se a terapia de combinação com agentes protectores (p. ex., misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) para estes pacientes, bem como para os que requeiram a administração concomitante e em dose reduzidas de ácido acetilsalicílico ou outras substâncias activas susceptíveis de aumentar o risco gastrointestinal (ver abaixo e secção 4.5). Recomenda-se a vigilância clínica a intervalos regulares.

Os pacientes com historial de toxicidade gastrointestinal, particularmente os idosos, deverão relatar quaisquer sintomas abdominais invulgares (especialmente hemorragias gastrointestinais), especialmente nas fases iniciais do tratamento.

Recomenda-se precaução com pacientes sujeitos a medicamentos concomitantes susceptíveis de aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticosteróides orais, anticoagulantes como a warfarina, inibidores selectivos da recaptação da serotonina ou agentes antiplaquetas, tais como o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5).

Caso ocorra hemorragia ou ulceração gastrointestinal em pacientes a receber lornoxicam, o tratamento deverá ser interrompido.

Os AINEs deverão ser administrados com cuidado a pacientes com historial de doenças gastrointestinais (colite ulcerativa, doença de Crohn), uma vez que o seu estado pode ser exacerbado (ver secção 4.8).

Em idosos, a frequência de reacções adversas aos AINEs, especialmente hemorragias e perfurações gastrointestinais, possivelmente fatais, é maior (ver secção 4.3).

É necessário ter cuidado com pacientes com historial de hipertensão e/ou falência cardíaca, uma vez que foram relatados retenção de fluidos e edema associados a terapia com AINEs.

É necessária monitorização e aconselhamento para os paciente com historial de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que foram relatados retenção de fluidos e edema associados a terapia com AINEs.

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração) pode estar associado com um pequeno aumento do risco de episódios trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral). Não existem dados suficientes para excluir esse risco como estando associado ao lornoxicam.

Os pacientes com hipertensão descontrolada, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquémica cardíaca estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular devem ser tratados com lornoxicam apenas após ponderação cuidadosa. Ponderação semelhante deve ser feita antes de iniciar tratamentos prolongados em pacientes com factores de risco para doença cardiovascular (p. ex: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaco).

O tratamento concomitante com AINEs e heparina no contexto de uma anestesia espinal ou epidural aumenta o risco de hematoma espinal/epidural (ver secção 4.5).

Foram relatadas muito raramente reacções cutâneas graves, algumas delas fatais, incluindo dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas ao uso de AINEs (ver secção 4.8). Os pacientes parecem estar sujeitos ao máximo risco da ocorrência destas reacções nas primeiras fases da terapia, iniciando-se a reacção, na maioria dos casos, no primeiro mês do tratamento. A administração do lornoxicam deverá ser interrompida ao primeiro sinal de erupção cutânea, lesões das mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

O lornoxicam reduz a agregação das plaquetas e prolonga o tempo da hemorragia, pelo que deverá ter-se cuidado na sua administração a pacientes com maior tendência para sangrar.

O tratamento concomitante de AINEs e tacrolimus poderá aumentar o risco de nefrotoxicidade devido à redução da síntese de prostaciclina nos rins. Por conseguinte, a função renal deverá ser cuidadosamente vigiada em pacientes aos quais se administra uma terapia de combinação.

Tal como na maioria dos AINEs, foram relatados aumentos ocasionais dos níveis das transaminases séricas, aumentos da bilirrubina sérica ou outros parâmetros da função hepática, assim como aumentos da creatinina sérica e azoto ureico no sangue e outras anomalias detectadas em análises clínicas. Caso alguma dessas anomalias seja comprovadamente significativa ou persistente, deve interromper-se a administração do lornoxicam e deverão prescrever-se os exames complementares de diagnóstico adequados.

O uso de lornoxicam, tal como acontece com qualquer medicamento conhecido por inibir a síntese da ciclooxigenase/prostaglandina, pode comprometer a fertilidade e não é recomendável em mulheres a tentar engravidar. Em mulheres com dificuldade em engravidar ou a fazer estudos de infertilidade, deve ser considerada a retirada do lornoxicam.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Administração de lornoxicam em simultâneo com

- Cimetidina: aumento das concentrações plasmáticas de lornoxicam. (Não foi demonstrada qualquer interacção entre o lornoxicam e a ranitidina ou antiácidos).
- Anticoagulantes: os AINEs poderão potenciar os efeitos de anticoagulantes tais como a warfarina (ver secção 4.4). O INR deverá ser cuidadosamente monitorizado.
- Fenprocoumon: redução do efeito do tratamento com esta substância.
- Heparina: os AINEs aumentam o risco de hematoma espinal ou epidural quando administrados concomitantemente com heparina, no contexto de uma anestesia espinal ou epidural.
- Inibidores IECA: o efeito anti-hipertensivo do inibidor IECA poderá diminuir.
- Diuréticos: redução do efeito diurético e anti-hipertensivo de diuréticos “loop” e diuréticos da família das tiazidas.
- Bloqueadores adrenérgicos beta: redução da eficácia anti-hipertensiva.
- Digoxina: redução da eliminação renal da substância.
- Corticosteróides: aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Antibióticos da família das quinolonas: aumento do risco de convulsões.
- Agentes antiplaquetas: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Outros AINEs: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal.
- Metotrexato: aumento da concentração sérica desta substância. Poderá ocorrer um aumento da toxicidade. Em caso de necessidade de usar terapia concomitante, deverá realizar-se uma vigilância cuidadosa.
- Inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS): aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Lítio: os AINEs inibem a eliminação renal do lítio, pelo que a concentração sérica desta substância poderá ultrapassar os limites de toxicidade. Assim, os níveis séricos de lítio devem ser vigiados, especialmente no início, no ajuste e na interrupção do tratamento.
- Ciclosporina: aumento da concentração sérica desta substância. A nefrotoxicidade da ciclosporina poderá ser potenciada através de efeitos mediados pela prostaglandina renal. Durante o tratamento combinado, a função renal deverá ser vigiada.
- Sulfonilureias: aumento do risco de hipoglicémia.
- Indutores e inibidores conhecidos das isoenzimas CYP2C9: o lornoxicam (tal como outros AINEs dependentes da isoenzima do citocromo P450 2C9 (isoenzima CYP2C9)) interage com os indutores e inibidores conhecidos das isoenzimas CYP2C9 (ver secção 5.2 Biotransformação).
- Tacrolimus: aumento do risco de nefrotoxicidade em virtude da redução da síntese da prostaciclina nos rins. Durante o tratamento combinado, a função renal deverá ser vigiada.

Os alimentos poderão diminuir a absorção em cerca de 20% e aumentar o T_{max} .

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

O lornoxicam é contra-indicado no terceiro trimestre da gravidez, não devendo ser usado no primeiro ou segundo trimestre nem durante o parto, devido à inexistência de dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas.

Não existem dados suficientes sobre a utilização do lornoxicam em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A inibição da síntese da prostaglandina poderá afectar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrionário/fetal. Os dados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto e malformação cardíaca após o uso de um inibidor da síntese da prostaglandina nas primeiras fases da gravidez. Acredita-se que o risco aumenta com a dose e a duração da terapia. Em animais, demonstrou-se que a administração de um inibidor da síntese da prostaglandina resulta no aumento das perdas pré e pós-implantação e em mortalidade do embrião/feto. Durante o primeiro e o segundo trimestres da gravidez, os inibidores da síntese da prostaglandina não deverão ser administrados, a menos que tal seja claramente necessário.

Os inibidores da síntese da prostaglandina administrados durante o terceiro trimestre da gravidez podem expor o feto a toxicidade cardiopulmonar (fecho prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar) e a disfunção renal susceptível de conduzir a falência renal e, por conseguinte, a uma quantidade reduzida de fluido amniótico. No final da gravidez, os inibidores da síntese da prostaglandina poderão expor a mãe e o feto a um aumento dos tempos de hemorragia e à inibição das contracções uterinas, o que poderá atrasar ou prolongar o trabalho de parto. Assim, o uso do lornoxicam é contra-indicado durante o terceiro trimestre da gravidez (ver secção 4.3).

Aleitamento

Não existem dados sobre a excreção do lornoxicam em leite materno humano. O lornoxicam é excretado no leite de ratas lactantes em concentrações relativamente elevadas. Por conseguinte, o medicamento não deverá ser usado em mulheres lactantes.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os pacientes que revelem tonturas ou sonolência durante o tratamento com lornoxicam deverão abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis dos AINEs mais vulgarmente observados são de natureza gastrointestinal. Podem ocorrer úlceras pépticas, perfuração ou hemorragias gastrointestinais, algumas vezes fatais, particularmente nos idosos (ver secção 4.4). Foi reportada a ocorrência de náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, obstipação, dispepsia, dores abdominais, melena, hematemesa, estomatite ulcerativa, exacerbação da colite e doença de Crohn (ver secção 4.4), na sequência de administração de AINEs. Com menos frequência, observou-se a ocorrência de gastrite.

Estima-se que cerca de 20% dos pacientes tratados com lornoxicam experimentem reacções adversas. Os efeitos adversos mais frequentes do lornoxicam incluem náuseas, dispepsia, indigestão, dores abdominais, vômitos e diarreia. Nos estudos disponíveis, estes sintomas ocorreram geralmente em menos de 10% dos pacientes.

Foram reportados edema, hipertensão e insuficiência cardíaca associados com tratamento com AINEs.

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longo prazo) pode estar associado com um risco aumentado de episódios trombóticos arteriais (p. ex: enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral) (ver secção 4.4.).

Os efeitos indesejáveis que geralmente ocorreram em mais de 0,05% dos 6417 pacientes tratados nos ensaios clínicos das fases II, III e IV encontram-se listados abaixo.

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); Muito raros ($< 1/10.000$).

Infeções e infestações

Raro: faringite.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros: anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragia prolongada.

Muito raro: equimose.

Doenças do sistema imunitário

Raro: hipersensibilidade.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: anorexia, alterações do peso.

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: insónia, depressão.

Raros: confusão, nervosismo, agitação.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: dor de cabeça ligeira e passageira, tonturas.

Raros: sonolência, parestesia, disgeusia, tremores, cefaleias.

Afecções oculares

Pouco frequente: conjuntivite.

Raro: perturbações da visão.

Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: vertigens, zumbido.

Cardiopatias

Pouco frequentes: palpitações, taquicardia, edema, insuficiência cardíaca.

Vasculopatias

Pouco frequentes: rubor, edema.

Raros: hipertensão, rubor quente, hemorragias, hematomas.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequente: rinite.

Raros: dispneia, tosse, espasmo brônquico.

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas, dores abdominais, dispepsia, diarreia, vômitos.

Pouco frequentes: obstipação, flatulência, eructação, boca seca, gastrite, úlcera gástrica, dor no abdómen superior, úlcera duodenal, ulceração da boca.

Raros: melena, hematemesa, estomatite, esofagite, refluxo gastroesofágico, disfagia, estomatite aftosa, glossite, úlcera péptica perfurada.

Afecções hepatobiliares

Pouco frequente: aumento dos valores associados à função hepática, SGPT (ALT) ou SGOT (AST).

Raro: função hepática anormal.

Muito raro: danos hepatocelulares.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: erupção, prurido, hiperidrose, erupção eritematosa, urticária, alopecia.

Raros: dermatite, púrpura.

Muito raros: edema e reacções bolhosas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequente: artralgia.

Raros: dor óssea, espasmos musculares, mialgia.

Doenças renais e urinárias

Raros: noctúria, problemas de micturição, aumento dos níveis de azoto ureico e de creatinina no sangue.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: mal-estar, edema facial.

Raro: astenia.

4.9 Sobredosagem

Neste momento, não existe experiência a nível de sobredosagem que permita definir as suas consequências ou sugerir acções de gestão específicas. No entanto, é de esperar que, após uma sobredosagem de lornoxicam, surjam os seguintes sintomas: náuseas, vómitos, sintomas cerebrais (tonturas, perturbações da visão). Sintomas graves são a ataxia a evoluir para coma e câibras, danos no fígado e nos rins e possivelmente distúrbios da coagulação.

Em caso de sobredosagem, real ou suspeita, o medicamento deverá ser interrompido. Devido ao seu reduzido tempo de meia-vida, o lornoxicam é rapidamente excretado. O lornoxicam não é dialisável. Até à data, não se conhece qualquer antídoto. Deverão ser consideradas as medidas usuais de emergência, incluindo lavagem gástrica. Em princípio, a simples administração de carvão activado imediatamente após a ingestão de lornoxicam pode conduzir à diminuição da absorção do preparado. Os distúrbios gastrointestinais podem ser tratados, por exemplo, com um análogo da prostaglandina ou com ranitidina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: produtos anti-inflamatórios e anti-reumáticos, não esteróides, oxicams; código ATC: M01 AC05

O lornoxicam é um medicamento anti-inflamatório não esteróide com propriedades analgésicas, pertencente à classe dos oxicams. O seu modo de acção está essencialmente ligado à inibição da síntese da prostaglandina (inibição da enzima ciclooxigenase), que leva à dessensibilização dos nociceptores e à consequente inibição da inflamação. Foi também sugerido um efeito central na nocicepção que aparenta ser independente dos efeitos anti-inflamatórios.

O lornoxicam não tem efeito nos sinais vitais (p. ex., temperatura corporal, ritmos respiratório e cardíaco, pressão sanguínea, ECG, espirometria).

As propriedades analgésicas do lornoxicam foram demonstradas com sucesso em vários ensaios clínicos durante o desenvolvimento do medicamento.

Devido a uma irritação gastrointestinal local e a um efeito ulcerogénico sistémico relacionado com a inibição da síntese da prostaglandina (PG), as sequelas gastrointestinais são efeitos indesejáveis comuns após o tratamento com lornoxicam, tal como observado com outros AINEs.

Num estudo clínico em pacientes com dores após a remoção cirúrgica de do terceiro molar incluso, o lornoxicam Rapid comprimidos revestidos por película revelou um início de acção mais rápido que o lornoxicam comprimidos revestidos por película.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O lornoxicam é absorvido rápida e quase completamente no tracto gastrointestinal. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas decorridos cerca de 30 minutos. O C_{max} para o Xefo Rapid em comprimidos revestidos por película é superior ao C_{max} para o Xefo na mesma forma, e equivalente ao C_{max} da sua formulação parentérica. A biodisponibilidade absoluta do Xefo Rapid na forma de comprimidos revestidos por película é de 90-100%, o que é equivalente ao Xefo na mesma forma farmacêutica. Não se observou qualquer efeito de primeira passagem. O tempo de meia-vida médio de eliminação é de 3-4 horas.

Não existem dados sobre a ingestão de Xefo Rapid na forma de comprimido revestido por película às refeições. No entanto, com base em dados sobre o Xefo em comprimidos revestidos por película, é de esperar uma redução do C_{max} , um aumento do T_{max} e uma redução da absorção (AUC) do lornoxicam.

Distribuição

O lornoxicam pode encontrar-se no plasma na forma inalterada e convertido no seu metabólito hidroxilado. O grau de ligação do lornoxicam à proteína plasmática é de 99%, não sendo dependente da concentração.

Biotransformação

O lornoxicam é extensamente metabolizado no fígado, produzindo-se primariamente a forma inactiva 5-hidroxilornoxicam por hidroxilação. O CYP2C9 está envolvido nesta biotransformação do medicamento. Devido ao polimorfismo genético, existem metabolizadores lentos e extensivos para esta enzima. Tal poderá resultar num aumento pronunciado dos níveis plasmáticos do lornoxicam em metabolizadores lentos. O metabólito hidroxilado não exhibe actividade farmacológica. O lornoxicam é totalmente metabolizado, sendo cerca de 2/3 eliminados através do fígado e 1/3 nos rins, na forma de substância inactiva.

Quando testado em modelos animais, o lornoxicam não induz enzimas hepáticas. De acordo com dados de ensaios clínicos, não existem evidências da acumulação de lornoxicam após a ingestão de doses repetidas, quando administrado de acordo com a dosagem recomendada. Estas conclusões foram apoiadas por dados de monitorização do medicamento, recolhidos em estudos com a duração de um ano.

Eliminação

O tempo de meia-vida médio de eliminação do composto-mãe é de 3 a 4 horas. Após administração oral, cerca de 50% é excretado nas fezes e 42% através dos rins, principalmente na forma de 5-hidroxilornoxicam. O tempo de meia-vida de eliminação do 5-hidroxilornoxicam é de cerca de 9 horas após uma dose única ou duas vezes por dia por via parentérica.

Em pacientes com idade superior a 65 anos, a eliminação reduz-se em 30 a 40%. Além da redução na eliminação, não ocorrem mudanças significativas no perfil cinético do lornoxicam em pacientes idosos.

Não há mudanças significativas no perfil cinético do lornoxicam em pacientes com falência renal ou hepática, excepto no que respeita à acumulação em pacientes com doença hepática crónica após 7 dias de tratamento com doses diárias de 12 e 16 mg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

O lornoxicam causou toxicidade renal e ulceração gastrointestinal em estudos de toxicidade de doses únicas e repetidas com várias espécies.

Em animais, demonstrou-se que a administração de um inibidor da síntese da prostaglandina resulta no aumento das perdas pré e pós-implantação e mortalidade do embrião/feto. Além disso, foram relatados

aumentos da incidência de diversas malformações, incluindo cardiovasculares, em animais aos quais foi administrado um inibidor da síntese da prostaglandina durante o período organogenético.

Em ratazanas, o lornoxicam deteriorou a fertilidade (efeitos na ovulação e na implantação), tendo também afectado a gravidez e o parto. Em coelhos e ratazanas, o lornoxicam causou o fecho prematuro do canal arterial devido à inibição da ciclooxygenase.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Celulose microcristalina
Hidrogenocarbonato de sódio
Hidrogenofosfato de cálcio anidro
Hidroxiopropilcelulose com baixa substituição
Hidroxiopropilcelulose
Estearato de cálcio

Película:

Dióxido de titânio (E171)
Talco
Propilenoglicol
Hipromelose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister alumínio/alumínio.

Apresentação: 6, 10, 20, 30, 50, 100 e 250 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Xefo e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg, pó e solvente para solução injectável
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injectáveis contém 8 mg de lornoxicam, proporciona 4 mg de lornoxicam por ml quando reconstituído de acordo com as instruções.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injectável.

Pó: amarelo, substância sólida

Solvente: solução transparente

A osmolaridade da solução reconstituída é de cerca de 328 mosmol/kg e o pH é de cerca de 8,7

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Alívio de curta duração da dor aguda ligeira a moderada.

4.2 Posologia e modo de administração

Para todos os pacientes, o regime de dosagem apropriado deverá basear-se na resposta individual ao tratamento.

Dor

Dose recomendada: 8 mg por via intravenosa ou intramuscular. A dose diária não deverá exceder 16 mg. Alguns pacientes poderão requerer a administração adicional de 8 mg durante as primeiras 24 horas.

A via de administração é a injeção intravenosa (IV) ou intramuscular (IM). A duração da administração IV não deverá ser inferior a 15 segundos; em caso de injeção IM, não deverá ser inferior a 5 segundos.

Após a preparação da solução, a agulha deverá ser trocada. Em caso de injeção IM, deverá ser usada uma agulha de comprimento suficiente para administração intramuscular profunda.

Para mais instruções relativas ao manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.1.

O medicamento destina-se a uma única utilização

Informação adicional sobre populações especiais

Crianças e adolescentes

O lornoxicam não é recomendado em crianças e adolescentes com idades inferiores a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Idosos

Não é necessária qualquer modificação especial da dosagem em pacientes com idades superiores a 65 anos, salvo em casos de insuficiência renal ou hepática. O lornoxicam deve ser administrado com precaução, uma vez que os efeitos adversos gastrointestinais são menos bem tolerados neste grupo (ver secção 4.4).

Insuficiência renal

Para pacientes com insuficiência renal ligeira a moderada, deverá ser considerada uma redução da dose (ver secção 4.4).

Insuficiência hepática

Para pacientes com insuficiência hepática moderada, deverá ser considerada uma redução da dose (ver secção 4.4).

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados através da utilização da menor dose eficaz no menor período necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.4).

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao lornoxicam ou a qualquer dos excipientes
- Trombocitopenia
- Hipersensibilidade (sintomas tais como asma, rinite, angioedema ou urticária) a outros anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), incluindo o ácido acetilsalicílico
- Insuficiência cardíaca grave
- Hemorragia gastrointestinal ou cerebrovascular, bem como outros distúrbios hemorrágicos
- Historial de hemorragia ou perfuração gastrointestinal relacionada com terapia anterior com AINEs
- Úlcera péptica/hemorragia recorrente activa ou historial destas condições (dois ou mais episódios comprovados de ulceração ou hemorragia)
- Insuficiência hepática grave
- Insuficiência renal grave (creatinina sérica > 700 µmol/l)
- Terceiro trimestre da gravidez (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em caso de ocorrência dos distúrbios abaixo, o lornoxicam deverá somente ser administrado após uma cuidadosa análise risco-benefício:

- Insuficiência renal: o lornoxicam deverá ser administrado com precaução a pacientes com insuficiência renal ligeira (creatinina sérica 150-300 µmol/l) a moderada (creatinina sérica 300-700 µmol/l) em virtude da dependência das prostaglandinas renais para a manutenção do fluxo sanguíneo nos rins. O tratamento com lornoxicam deverá ser interrompido se a função renal se deteriorar durante o tratamento.
- As funções renais deverão ser vigiadas em pacientes sujeitos a cirurgia extensa, com falência cardíaca, a receber tratamento com diuréticos, ou a receber tratamento concomitante com medicamentos que se saiba ou suspeite provocarem danos renais.
- Pacientes com distúrbios de coagulação sanguínea: recomenda-se uma vigilância clínica cuidadosa e análises clínicas (p. ex., APTT).
- Insuficiência hepática (p. ex., cirrose do fígado): deverá considerar-se a vigilância clínica e análises clínicas a intervalos regulares em pacientes com insuficiência hepática, uma vez que poderá ocorrer acumulação de lornoxicam (aumento na AUC) após tratamento com doses diárias de 12-16 mg. Para além disso, a insuficiência hepática não parece afectar os parâmetros farmacocinéticos do lornoxicam por comparação com indivíduos saudáveis.
- Tratamento de longo prazo (superior a 3 meses): recomendam-se análises clínicas regulares da hematologia (hemoglobina), das funções renais (creatinina) e das enzimas hepáticas.
- Pacientes com idade superior a 65 anos: recomenda-se a vigilância das funções renal e hepática. Aconselha-se precaução em pacientes idosos em fase pós-operatória.

O uso de lornoxicam em simultâneo com AINEs, incluindo inibidores selectivos da ciclooxygenase-2, deverá ser evitado.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados através do uso da menor dose eficaz no menor período necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.4 e riscos gastrointestinais e cardiovasculares a seguir).

Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal: foram relatadas hemorragias, ulcerações ou perfurações gastrointestinais (que podem ser fatais) com todos os AINEs e a qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas de aviso ou historial prévio de ocorrências gastrointestinais graves.

O risco de hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinais é mais elevado com o aumento das doses de AINEs em pacientes com historial de úlcera, particularmente se complicada pela ocorrência de hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3), bem como em idosos. Estes pacientes deverão iniciar o tratamento com a menor dose disponível. Deverá considerar-se a terapia de combinação com agentes protectores (p. ex., misoprostol ou inibidores da bomba de protões) para estes pacientes, bem como para os que requeiram a administração concomitante e em dose reduzidas de ácido acetilsalicílico ou outros medicamentos susceptíveis de aumentar o risco gastrointestinal (ver abaixo e secção 4.5). Recomenda-se a vigilância clínica a intervalos regulares.

Os pacientes com historial de toxicidade gastrointestinal, particularmente os idosos, deverão relatar quaisquer sintomas abdominais invulgares (especialmente hemorragias gastrointestinais), especialmente nas fases iniciais do tratamento.

Recomenda-se precaução com pacientes sujeitos a medicação concomitante susceptível de aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tais como corticosteróides orais, anticoagulantes como a warfarina, inibidores selectivos da recaptção da serotonina ou agentes antiplaquetas, tais como o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5).

Caso ocorra hemorragia ou ulceração gastrointestinal em pacientes a receber lornoxicam, o tratamento deverá ser interrompido.

Os AINEs deverão ser administrados com cuidado a pacientes com historial de doenças gastrointestinais (colite ulcerativa, doença de Crohn), uma vez que o seu estado pode ser exacerbado (ver secção 4.8).

Em idosos, a frequência de reacções adversas aos AINEs, especialmente hemorragias e perfurações gastrointestinais, possivelmente fatais, é maior (ver secção 4.3).

É necessário ter cuidado com pacientes com historial de hipertensão e/ou falência cardíaca, uma vez que foram relatados retenção de fluidos e edema associados a terapia com AINEs.

É necessário monitorização e aconselhamento para os paciente com historial de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, uma vez que foram relatados retenção de fluidos e edema associados a terapia com AINEs.

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração) pode estar associado com um pequeno aumento do risco de episódios trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral). Não existem dados suficientes para excluir esse risco como estando associado ao lornoxicam.

Os pacientes com hipertensão descontrolada, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquémica cardíaca estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular devem ser tratados com lornoxicam apenas após ponderação cuidadosa. Ponderação semelhante deve ser feita antes de iniciar tratamentos prolongados em pacientes com factores de risco para doença cardiovascular (p. ex: hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaco).

O tratamento concomitante com AINEs e heparina no contexto de uma anestesia espinal ou epidural aumenta o risco de hematoma espinal/epidural (ver secção 4.5).

Foram relatadas muito raramente reacções cutâneas graves, algumas delas fatais, incluindo dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, associadas ao uso de AINEs (ver secção 4.8). Os pacientes parecem estar sujeitos ao máximo risco da ocorrência destas reacções nas primeiras fases da terapia, iniciando-se a reacção, na maioria dos casos, no primeiro mês do tratamento. A administração do lornoxicam deverá ser interrompida ao primeiro sinal de erupção cutânea, lesões das mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

O lornoxicam reduz a agregação das plaquetas e prolonga o tempo da hemorragia, pelo que deverá ter-se cuidado na sua administração a pacientes com maior tendência para sangrar.

O tratamento concomitante de AINEs e tacrolimus poderá aumentar o risco de nefrotoxicidade devido à redução da síntese de prostaciclina nos rins. Por conseguinte, a função renal deverá ser cuidadosamente vigiada em pacientes aos quais se administra uma terapia de combinação.

Tal como na maioria dos AINEs, foram relatados aumentos ocasionais dos níveis das transaminases séricas, aumentos da bilirrubina sérica ou outros parâmetros da função hepática, assim como aumentos da creatinina sérica e azoto ureico no sangue e outras anomalias detectadas em análises clínicas. Caso alguma dessas anomalias seja comprovadamente significativa ou persistente, deve interromper-se a administração do lornoxicam e deverão prescrever-se os exames complementares de diagnóstico adequados.

O uso de lornoxicam, tal como acontece com qualquer medicamento conhecido por inibir a síntese de ciclooxygenase/prostaglandina, pode comprometer a fertilidade e não é recomendável em mulheres a tentar engravidar. Em mulheres com dificuldade em engravidar ou a fazer estudos de infertilidade, deve ser considerada a retirada do lornoxicam.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Administração de lornoxicam em simultâneo com

- Cimetidina: aumento das concentrações plasmáticas de lornoxicam. (Não foi demonstrada qualquer interacção entre o lornoxicam e a ranitidina ou antiácidos).
- Anticoagulantes: os AINEs poderão potenciar os efeitos de anticoagulantes tais como a warfarina (ver secção 4.4). O INR deverá ser cuidadosamente monitorizado.
- Fenprocoumon: redução do efeito do tratamento com esta substância.
- Heparina: os AINEs aumentam o risco de hematoma espinal ou epidural quando administrados concomitantemente com heparina, no contexto de uma anestesia espinal ou epidural.
- Inibidores IECA: o efeito anti-hipertensivo do inibidor IECA poderá diminuir.
- Diuréticos: redução do efeito diurético e anti-hipertensivo de diuréticos “loop” e diuréticos da família das tiazidas.
- Bloqueadores adrenérgicos beta: redução da eficácia anti-hipertensiva.
- Digoxina: redução da eliminação renal da substância.
- Corticosteróides: aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Antibióticos da família das quinolonas: aumento do risco de convulsões.
- Agentes antiplaquetas: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Outros AINEs: aumento do risco de hemorragia gastrointestinal.
- Metotrexato: aumento da concentração sérica desta substância. Poderá ocorrer um aumento da toxicidade. Em caso de necessidade de usar terapia concomitante, deverá realizar-se uma vigilância cuidadosa.
- Inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS): aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Lítio: os AINEs inibem a eliminação renal do lítio, pelo que a concentração sérica desta substância poderá ultrapassar os limites de toxicidade. Assim, os níveis séricos de lítio devem ser vigiados, especialmente no início, no ajuste e na interrupção do tratamento.

- Ciclosporina: aumento da concentração sérica desta substância. A nefrotoxicidade da ciclosporina poderá ser potenciada através de efeitos mediados pela prostaglandina renal. Durante o tratamento combinado, a função renal deverá ser vigiada.
- Sulfonilureias: aumento do risco de hipoglicémia.
- Indutores e inibidores conhecidos das isoenzimas CYP2C9: o lornoxicam (tal como outros AINEs dependentes da isoenzima do citocromo P450 2C9 (isoenzima CYP2C9)) interage com os indutores e inibidores conhecidos das isoenzimas CYP2C9 (ver secção 5.2 Biotransformação).
- Tacrolimus: aumento do risco de nefrotoxicidade em virtude da redução da síntese da prostaciclina nos rins. Durante o tratamento combinado, a função renal deverá ser vigiada.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

O lornoxicam é contra-indicado no terceiro trimestre da gravidez, não devendo ser usado no primeiro ou segundo trimestre nem durante o parto, devido à inexistência de dados clínicos sobre as gravidezes a ele expostas.

Não existem dados suficientes sobre a utilização do lornoxicam em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A inibição da síntese da prostaglandina poderá afectar adversamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrionário/fetal. Os dados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto e malformação cardíaca após o uso de um inibidor da síntese da prostaglandina nas primeiras fases da gravidez. Acredita-se que o risco aumenta com a dose e a duração da terapia. Em animais, demonstrou-se que a administração de um inibidor da síntese da prostaglandina resulta no aumento das perdas pré e pós-implantação e em mortalidade do embrião/feto. Durante o primeiro e o segundo trimestres da gravidez, os inibidores da síntese da prostaglandina não deverão ser administrados, a menos que tal seja claramente necessário.

Os inibidores da síntese da prostaglandina administrados durante o terceiro trimestre da gravidez podem expor o feto a toxicidade cardiopulmonar (fecho prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar) e a disfunção renal susceptível de conduzir a falência renal e, por conseguinte, a uma quantidade reduzida de fluido amniótico. No final da gravidez, os inibidores da síntese da prostaglandina poderão expor a mãe e o feto a um aumento dos tempos de hemorragia e à inibição das contracções uterinas, o que poderá atrasar ou prolongar o trabalho de parto. Assim, o uso do lornoxicam é contra-indicado durante o terceiro trimestre da gravidez (ver secção 4.3).

Aleitamento

Não existem dados sobre a excreção do lornoxicam em leite materno humano. O lornoxicam é excretado no leite de ratas lactantes em concentrações relativamente elevadas. Por conseguinte, o medicamento não deverá ser usado em mulheres lactantes.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os pacientes que revelem tonturas ou sonolência durante o tratamento com lornoxicam deverão abster-se de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis dos AINEs mais vulgarmente observados são de natureza gastrointestinal. Podem ocorrer úlceras pépticas, perfuração ou hemorragias gastrointestinais, algumas vezes fatais, particularmente nos idosos (ver secção 4.4). Foi reportada a ocorrência de náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, obstipação, dispepsia, dores abdominais, melena, hematemese, estomatite ulcerativa, exacerbação da colite e doença de Crohn (ver secção 4.4), na sequência de administração de AINEs. Com menos frequência, observou-se a ocorrência de gastrite.

Estima-se que cerca de 20% dos pacientes tratados com lornoxicam experimentem reacções adversas. Os efeitos adversos mais frequentes do lornoxicam incluem náuseas, dispepsia, indigestão, dores

abdominais, vômitos e diarreia. Nos estudos disponíveis, estes sintomas ocorreram geralmente em menos de 10% dos pacientes.

Foram reportados edema, hipertensão e insuficiência cardíaca associados com tratamento com AINEs.

Estudos clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longo prazo) pode estar associado com um risco aumentado de episódios trombóticos arteriais (p. ex: enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral) (ver secção 4.4.).

Os efeitos indesejáveis que geralmente ocorreram em mais de 0,05% dos 6417 pacientes tratados nos ensaios clínicos das fases II, III e IV encontram-se listados abaixo.

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); Muito raros ($< 1/10.000$).

Infecções e infestações

Raro: faringite.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros: anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragia prolongada.

Muito raro: equimose.

Doenças do sistema imunitário

Raro: hipersensibilidade.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: anorexia, alterações do peso.

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: insónia, depressão.

Raros: confusão, nervosismo, agitação.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: dor de cabeça ligeira e passageira, tonturas.

Raros: sonolência, parestesia, disgeusia, tremores, cefaleias.

Afecções oculares

Pouco frequente: conjuntivite.

Raro: perturbações da visão.

Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: vertigens, zumbido.

Cardiopatias

Pouco frequentes: palpitações, taquicardia, edema, insuficiência cardíaca.

Vasculopatias

Pouco frequentes: rubor, edema.

Raros: hipertensão, rubor quente, hemorragias, hematomas.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequente: rinite.

Raros: dispneia, tosse, espasmo brônquico.

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas, dores abdominais, dispepsia, diarreia, vômitos.

Pouco frequentes: obstipação, flatulência, eructação, boca seca, gastrite, úlcera gástrica, dor no abdómen superior, úlcera duodenal, ulceração da boca.

Raros: melena, hematemese, estomatite, esofagite, refluxo gastroesofágico, disfagia, estomatite aftosa, glossite, úlcera péptica perfurada.

Afecções hepatobiliares

Pouco frequente: aumento dos valores associados à função hepática, SGPT (ALT) ou SGOT (AST).

Raro: função hepática anormal.

Muito raro: danos hepatocelulares.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: erupção, prurido, hiperidrose, erupção eritematosa, urticária, alopecia.

Raros: dermatite, púrpura.

Muito raros: edema e reacções bolhosas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequente: artralgia.

Raros: dor óssea, espasmos musculares, mialgia.

Doenças renais e urinárias

Raros: noctúria, problemas de micção, aumento dos níveis de azoto ureico e de creatinina no sangue.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: mal-estar, edema facial.

Raro: astenia.

4.9 Sobredosagem

Neste momento, não existe experiência a nível de sobredosagem que permita definir as suas consequências ou sugerir acções de gestão específicas. No entanto, é de esperar que, após uma sobredosagem de lornoxicam, surjam os seguintes sintomas: náuseas, vómitos, sintomas cerebrais (tonturas, perturbações da visão). Sintomas graves são a ataxia a evoluir para coma e câibras, danos no fígado e nos rins e possivelmente distúrbios da coagulação.

Em caso de sobredosagem, real ou suspeita, o medicamento deverá ser interrompido. Devido ao seu reduzido tempo de meia-vida, o lornoxicam é rapidamente excretado. O lornoxicam não é dialisável. Até à data, não se conhece qualquer antídoto. Os distúrbios gastrointestinais podem ser tratados, por exemplo, com um análogo da prostaglandina ou com ranitidina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: produtos anti-inflamatórios e anti-reumáticos, não esteróides, oxicams
Código ATC: M01 AC05

O lornoxicam é um medicamento anti-inflamatório não esteróide com propriedades analgésicas, pertencente à classe dos oxicams. O seu modo de acção está essencialmente ligado à inibição da síntese da prostaglandina (inibição da enzima ciclooxigenase), que leva à dessensibilização dos nociceptores e à consequente inibição da inflamação. Foi também sugerido um efeito central na nocicepção que aparenta ser independente dos efeitos anti-inflamatórios.

O lornoxicam não tem efeito nos sinais vitais (p. ex., temperatura corporal, ritmos respiratório e cardíaco, pressão sanguínea, ECG, espirometria).

As propriedades analgésicas do lornoxicam foram demonstradas com sucesso em vários ensaios clínicos durante o desenvolvimento do medicamento.

Devido a uma irritação gastrointestinal local e a um efeito ulcerogénico sistémico relacionado com a inibição da síntese da prostaglandina (PG), as sequelas gastrointestinais são efeitos secundários comuns após o tratamento com lornoxicam, tal como observado com outros AINEs.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O lornoxicam 8 mg pó para solução injectável destina-se a administração intravenosa (IV) ou intramuscular (IM). Em caso de injeção IM, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas após cerca de 0,4 horas. A biodisponibilidade absoluta (calculada na AUC) após a administração IM é de 97%.

Distribuição

O lornoxicam pode encontrar-se no plasma na forma inalterada e convertido no seu metabolito hidroxilado. O grau de ligação do Lornoxicam à proteína plasmática é de 99%, não sendo dependente da concentração.

Biotransformação

O lornoxicam é extensamente metabolizado no fígado, produzindo-se primariamente a forma inactiva 5-hidroxilornoxicam por hidroxilação. O CYP2C9 está envolvido nesta biotransformação do medicamento. Devido ao polimorfismo genético, existem metabolizadores lentos e extensivos para esta enzima. Tal poderá resultar num aumento pronunciado dos níveis plasmáticos do lornoxicam em metabolizadores lentos. O metabolito hidroxilado não exhibe actividade farmacológica. O lornoxicam é totalmente metabolizado, sendo cerca de 2/3 eliminados através do fígado e 1/3 nos rins, na forma de substância inactiva.

Quando testado em modelos animais, o lornoxicam não induz enzimas hepáticas. De acordo com dados de ensaios clínicos, não existem evidências da acumulação de lornoxicam após a ingestão de doses repetidas, quando administrado de acordo com a dosagem recomendada. Estas conclusões foram apoiadas por dados de monitorização do medicamento, recolhidos em estudos com a duração de um ano.

Eliminação

O tempo de meia-vida médio de eliminação do composto-mãe é de 3 a 4 horas. Após administração oral, cerca de 50% é excretado nas fezes e 42% através dos rins, principalmente na forma de 5-hidroxilornoxicam. O tempo de meia-vida de eliminação do 5-hidroxilornoxicam é de cerca de 9 horas após uma dose única ou duas vezes por dia por via parentérica.

Em pacientes com idade superior a 65 anos, a eliminação reduz-se em 30 a 40%. Além da redução na eliminação, não ocorrem mudanças significativas no perfil cinético do lornoxicam em pacientes idosos.

Não há mudanças significativas no perfil cinético do lornoxicam em pacientes com falência renal ou hepática, excepto no que respeita à acumulação em pacientes com doença hepática crónica após 7 dias de tratamento com doses diárias de 12 e 16 mg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

O lornoxicam causou toxicidade renal e ulceração gastrointestinal em estudos de toxicidade de doses únicas e repetidas com várias espécies.

Em animais, demonstrou-se que a administração de um inibidor da síntese da prostaglandina resulta no aumento das perdas pré e pós-implantação e mortalidade do embrião/feto. Além disso, foram relatados aumentos da incidência de diversas malformações, incluindo cardiovasculares, em animais aos quais foi administrado um inibidor da síntese da prostaglandina durante o período organogénico.

Em ratas, o lornoxicam deteriorou a fertilidade (efeitos na ovulação e na implantação), tendo também afectado a gravidez e o parto. Em coelhos e ratas, o Lornoxicam causou o fecho prematuro do canal arterial devido à inibição da ciclooxygenase.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Manitol

Trometamol

Edetato dissódico

Solvente:

Água para injecções

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros, excepto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Solução reconstituída: foi demonstrado que a estabilidade físico-química em uso é de 24 horas a 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Do ponto de vista microbiológico, o produto deverá ser usado imediatamente. Caso contrário, os tempos de armazenagem em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não sendo normalmente superiores a 24 horas entre 2 e 8°C, salvo se a reconstituição/diluição tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Manter o frasco para injectáveis na embalagem exterior.

Para informações sobre as condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1 conjunto contém:

Pó para injecção, 8 mg: frasco para injectáveis de vidro âmbar (classe I) (4R/8R) com tampa de borracha, selado com cápsula de alumínio.

Água para injecções, 2 ml: ampola de vidro transparente

Apresentação: 1, 5, 6 e 10 conjuntos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução para injecção é preparada dissolvendo o conteúdo de um frasco na água para injecções da ampola que o acompanha, imediatamente antes do seu uso. O aspecto do produto após a reconstituição é o de um líquido amarelo transparente.

Se o medicamento apresentar sinais visíveis de deterioração, o produto deverá ser eliminado de acordo com a regulamentação local.

Foi demonstrada a compatibilidade do lornoxicam com soluções NaCl 0,9%, dextrose (glucose) 5% e solução de Ringer.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Name and address}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Xefo e nomes associados (ver Anexo I) 4 mg, comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Lornoxicam

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Um comprimido revestido por película contém 4 mg de lornoxicam

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Monohidrato de lactose
Para outros excipientes, consultar o folheto informativo

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes do uso.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO
--

Não conservar acima de 30°C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO
--

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA RECIPIENTE DE COMPRIMIDOS E RÓTULO DO RECIPIENTE DE COMPRIMIDOS

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Xefo e nomes associados (ver Anexo I) 4 mg, comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Lornoxicam

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Um comprimido revestido por película contém 4 mg de lornoxicam

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Monohidrato de lactose
Para outros excipiente, consultar o folheto informativo

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

250 comprimidos revestidos por película
500 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes do uso.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO
--

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Xefo e nomes associados (ver Anexo I) 4 mg, comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Lornoxicam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome}

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Xefo e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg, comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Lornoxicam

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Um comprimido revestido por película contém 8 mg de lornoxicam

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Monohidrato de lactose
Para outros excipientes, consultar o folheto informativo

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes do uso.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA RECIPIENTE DE COMPRIMIDOS E RÓTULO DO RECIPIENTE DE COMPRIMIDOS

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Xefo e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Lornoxicam

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Um comprimido revestido por película contém 8 mg de lornoxicam

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Monohidrato de lactose
Para outros excipiente, consultar o folheto informativo

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

250 comprimidos revestidos por película
500 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes do uso.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Xefo e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg, comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Lornoxicam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome}

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Xefo Rapid e nomes associados 8 mg, comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Lornoxicam

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Um comprimido revestido por película contém 8 mg de lornoxicam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Para os excipientes, consultar o folheto informativo

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

6 comprimidos revestidos por película
10 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
250 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Ler o folheto informativo antes do uso.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Xefo Rapid e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg, comprimidos revestidos por película [Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Lornoxicam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome}

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Xefo e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg, pó e solvente para solução injectável
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Lornoxicam

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Um frasco para injectáveis contém 8 mg de lornoxicam.

Solução reconstituída: 1 ml contém 4 mg de lornoxicam

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Pó:

Manitol, trometamol, edetato dissódico

Solvente:

Água para injecções

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 conjunto contém:

Um frasco para injectáveis com pó para solução injectável

Uma ampola de solvente para solução injectável

Apresentação: 1, 5, 6 e 10 conjuntos.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular ou intravenosa

Dissolver o lornoxicam 8 mg, pó para solução injectável, nos 2 ml de solvente para solução injectável que o acompanham antes de proceder à injeção i.v. ou i.m. O produto reconstituído é um líquido amarelo transparente.

Ler o folheto informativo antes do uso.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C. Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO DE VIDRO PARA LORNOXICAM PÓ

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Xefo e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg, pó para solução injectável
[Ver Anexo I -A ser completado nacionalmente]

Lornoxicam

i.v.

i.m.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Antes da utilização, o pó deve ser dissolvido no solvente que o acompanha.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

8 mg

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

AMPOLA PARA SOLVENTE

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente para solução injectável
Água para injeções

i.v.
i.m.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Xefo e nomes associados (ver Anexo I) 4 mg comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Lornoxicam

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é o Xefo e para que é utilizado
2. Antes de tomar o Xefo
3. Como tomar o Xefo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar o Xefo
6. Outras informações

1. O QUE É O XEFO E PARA QUE É UTILIZADO

O Xefo é um medicamento anti-inflamatório e anti-reumático não esteróide (AINE) da classe dos oxicams. Destina-se ao alívio de curta duração da dor aguda ligeira a moderada e ao alívio sintomático de dor e inflamação da artrite reumatóide e artrose.

2. ANTES DE TOMAR O XEFO

Não tome o Xefo

- se for alérgico (hipersensível) ao lornoxicam ou a qualquer outro componente do Xefo 4 mg, comprimidos revestidos por película.
- se sofrer de trombocitopenia
- se for hipersensível a outros AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico
- se sofrer de insuficiência cardíaca grave
- se sofrer de hemorragia gastrointestinal ou cerebrovascular, bem como outros distúrbios hemorrágicos
- se apresentar um historial de hemorragia ou perfuração gastrointestinal relacionada com terapia anterior com AINEs
- se sofrer de úlcera péptica activa ou apresentar um historial de úlcera péptica recorrente
- se sofrer de insuficiência hepática grave
- se sofrer de insuficiência renal grave
- se estiver no último trimestre da sua gravidez

Tome especial cuidado com o Xefo

- se a sua função renal estiver comprometida
- se apresentar um historial de hipertensão e/ou falência cardíaca, envolvendo retenção de fluidos e edema
- se sofrer de colite ulcerativa ou doença de Crohn
- se apresentar historial de tendência para as hemorragias

Se sofrer de perturbações da coagulação sanguínea, função hepática diminuída, envolvendo, por exemplo, cirrose hepática, se for uma pessoa idosa ou se for tratado com Xefo durante mais de 3 meses, o seu médico poderá ter que o acompanhar através de análises clínicas frequentes.

Se vai ser tratado com heparina ou tacrolimus em simultâneo com Xefo, informe o seu médico sobre a sua medicação actual.

O Xefo não deverá ser usado concomitantemente com outros AINEs tais como o ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e os inibidores da COX-2. Pergunte ao seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se experimentar sintomas abdominais invulgares, tais como hemorragia abdominal, reacções cutâneas tais como erupções, lesões das mucosas ou outros sinais de hipersensibilidade, interrompa o tratamento com o Xefo e contacte imediatamente o seu médico.

Medicamentos tais como o Xefo podem estar associados a um risco ligeiramente aumentado de ataque cardíaco (“enfarte do miocárdio”) ou acidente vascular cerebral. Qualquer risco tem maior probabilidade com doses elevadas e tratamento prolongado. Não exceda a dose recomendada ou a duração do tratamento.

Se tem problemas cardíacos, acidente vascular cerebral anterior ou acha que está correr risco de os sofrer (por exemplo, se tem pressão arterial elevada, diabetes, colesterol elevado ou é fumador) deve discutir o tratamento com o seu médico ou farmacêutico.

Tomar Xefo com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

O Xefo pode interferir com outros medicamentos.

Deverá ter especial cuidado se estiver a tomar as seguintes substâncias:

- Cimetidina
- Anticoagulantes tais como a heparina ou o fenoprocoumon
- Corticosteróides
- Metotrexato
- Lítio
- Agentes imunossupressores tais como a ciclosporina ou o tacrolimus
- Medicamentos para o coração, tais como a digoxina, os inibidores IECA ou os bloqueadores adrenérgicos beta
- Diuréticos
- Antibióticos da família das quinolonas
- Agentes antiplaquetas
- AINEs tais como o ibuprofeno e os ácidos acetilsalicílicos
- ISRS
- Sulfonilureias
- Indutores e inibidores das isoenzimas CYP2C9

Tomar Xefo com alimentos e bebidas

O Xefo comprimidos revestidos por película destina-se a administração oral e deve ser tomado antes das refeições com uma quantidade suficiente de líquido.

A ingestão concomitante de alimentos poderá reduzir a absorção do medicamento.

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

O Xefo não deve ser tomado durante os primeiros seis meses da gravidez nem por mulheres lactantes. Não pode tomar o Xefo no último trimestre da gravidez.

O uso de Xefo pode comprometer a fertilidade e não é recomendável para mulheres a tentar engravidar. Em mulheres com dificuldade em engravidar ou a fazer estudos de infertilidade, deve ser considerada a retirada do Xefo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Xefo tem uma influência negligenciável ou nula na capacidade de conduzir veículos ou de utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes do Xefo

O Xefo 4 mg comprimidos contém monohidrato de lactose.

Se tiver sido informado pelo seu médico de que apresenta intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar o medicamento.

3. COMO TOMAR O XEFO

Tomar o Xefo sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos: a dose usual é 8-16 mg, dividida em 2 ou 3 doses. A dose diária máxima recomendada é de 16 mg.

Os comprimidos Xefo devem ser ingeridos com o auxílio de líquido suficiente. Os comprimidos devem ser tomados antes das refeições.

O Xefo não é recomendado em crianças e adolescentes com idades inferiores a 18 anos devido à ausência de dados.

Se tomar mais Xefo do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico se tiver tomado mais Xefo do que o receitado.

Em caso de sobredosagem, são de esperar os seguintes sintomas: náuseas, vômitos, sintomas cerebrais (tonturas, perturbações da visão).

Caso se tenha esquecido de tomar o Xefo

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, o Xefo pode causar efeitos secundários; no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

Medicamentos tais como o Xefo podem estar associados a um risco ligeiramente aumentado de ataque cardíaco (“enfarte do miocárdio”) ou acidente vascular cerebral.

Os efeitos secundários mais frequentes do Xefo incluem náuseas, dispepsia, indigestão, dores abdominais, vômitos e diarreia.

Frequentes (menos de 1 em 10, mas mais de 1 em 100 pacientes tratados)

Dor de cabeça ligeira e passageira, tonturas, náuseas, dores abdominais, dispepsia, diarreia, vômitos.

Pouco frequentes (menos de 1 em 100, mas mais de 1 em 1000 pacientes tratados)

Anorexia, insónia, depressão, conjuntivite, vertigens, zumbido, palpitações, taquicardia, rubor, obstipação, flatulência, eructação, boca seca, gastrite, úlcera gástrica, dores no abdómen superior, úlcera duodenal, ulceração da boca, aumento dos parâmetros da função hepática, SGPT (ALT) ou SGOT (AST), irritação cutânea, prurido, hiperidrose, erupção eritematosa, urticária, alopecia, artralgia, artrite reumatóide, osteoartrite, mal-estar, edema facial, alterações de peso, edema, rinite.

Raros (menos de 1 em 1000, mas mais de 1 em 10.000 pacientes tratados)

Faringite, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hipersensibilidade, confusão, nervosismo, agitação, sonolência, parestesia, disgeusia, tremores, cefaleias, perturbações da visão, hipertensão, rubor quente, hemorragias, hematomas, dispneia, tosse, melena, hematemesa, estomatite, esofagite, refluxo

gastroesofágico, disfagia, estomatite aftosa, glossite, anomalias da função hepática, dermatite, dor óssea, espasmos musculares, mialgia, noctúria, distúrbios de micturição, astenia, aumento do tempo de hemorragias, púrpura, espasmo brônquico, aumento dos níveis sanguíneos de azoto ureico e de creatinina, úlcera péptica perfurada.

Muito raros (menos de 1 em 10.000 pacientes tratados)

Danos hepatocelulares, equimose, edema e reacções bolhosas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR O XEFO

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Blister: Não conservar acima de 30°C.

Recipiente de comprimidos: O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize o Xefo após o prazo de validade impresso na embalagem.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição do Xefo

- A substância activa é o lornoxicam.
- Um comprimido revestido por película contém 4 mg de lornoxicam
- Os outros componentes são:
Núcleo: monohidrato de lactose, celulose microcristalina, povidona, croscarmellose sódica, estearato de magnésio.
Película: macrogol, dióxido de titânio (E171), talco, hipromelose

Qual o aspecto do Xefo e conteúdo da embalagem

O Xefo 4 mg comprimido revestido por película é um comprimido oblongo revestido por película branco a amarelado, gravado com a inscrição “L04”.

O Xefo é distribuído em embalagens de 10, 20, 30, 50, 100, 250 e 500 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Xefo e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg, comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Lornoxicam

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é o Xefo e para que é utilizado
2. Antes de tomar o Xefo
3. Como tomar o Xefo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar o Xefo
6. Outras informações

1. O QUE É O XEFO E PARA QUE É UTILIZADO

O Xefo é um medicamento anti-inflamatório e anti-reumático não esteróide (AINE) da classe dos oxicams. Destina-se ao tratamento de curta duração da dor aguda ligeira a moderada e dos sintomas de artrite reumatóide e artrose, como dor e inflamação das articulações.

2. ANTES DE TOMAR O XEFO

Não tome o Xefo

- se for alérgico (hipersensível) ao lornoxicam ou a qualquer outro componente do Xefo 8 mg, comprimidos revestidos por película
- se sofrer de trombocitopenia
- se for hipersensível a outros AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico
- se sofrer de insuficiência cardíaca grave
- se sofrer de hemorragia gastrointestinal ou cerebrovascular, bem como outros distúrbios hemorrágicos
- se apresentar um historial de hemorragia ou perfuração gastrointestinal relacionada com terapia anterior com AINEs
- se sofrer de úlcera péptica activa ou apresentar um historial de úlcera péptica recorrente
- se sofrer de insuficiência hepática grave
- se sofrer de insuficiência renal grave
- se estiver no último trimestre da sua gravidez

Tome especial cuidado com o Xefo

- se a sua função renal estiver comprometida
- se apresentar um historial de hipertensão e/ou falência cardíaca, envolvendo retenção de fluidos e edema
- se sofrer de colite ulcerativa ou doença de Crohn
- se apresentar historial de tendência para as hemorragias

Se sofrer de perturbações da coagulação sanguínea, função hepática diminuída, se for uma pessoa idosa ou se for tratado com Xefo durante mais de 3 meses, o seu médico poderá ter que o acompanhar através de análises clínicas frequentes.

Se vai ser tratado com heparina ou tacrolimus em simultâneo com Xefo, informe o seu médico sobre a sua medicação actual.

O Xefo não deverá ser usado concomitantemente com outros AINEs tais como o ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e os inibidores da COX-2. Pergunte ao seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se experimentar sintomas abdominais invulgares, tais como hemorragia abdominal, reacções cutâneas tais como erupções, lesões das mucosas ou outros sinais de hipersensibilidade, interrompa o tratamento com o Xefo e contacte imediatamente o seu médico.

Medicamentos tais como o Xefo podem estar associados a um risco ligeiramente aumentado de ataque cardíaco (“enfarte do miocárdio”) ou acidente vascular cerebral. Qualquer risco tem maior probabilidade com doses elevadas e tratamento prolongado. Não exceda a dose recomendada ou a duração do tratamento.

Se tem problemas cardíacos, acidente vascular cerebral anterior ou acha que está corre risco de os sofrer (por exemplo, se tem pressão arterial elevada, diabetes, colesterol elevado ou é fumador) deve discutir o tratamento com o seu médico ou farmacêutico.

Tomar Xefo com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

O Xefo pode interferir com outros medicamentos.

Deverá ter especial cuidado se estiver a tomar as seguintes substâncias:

- Cimetidina
- Anticoagulantes tais como a heparina ou o fenoprocoumon
- Corticosteróides
- Metotrexato
- Lítio
- Agentes imunossupressores tais como a ciclosporina ou o tacrolimus
- Medicamentos para o coração, tais como a digoxina, os inibidores IECA ou os bloqueadores adrenérgicos beta
- Diuréticos
- Antibióticos da família das quinolonas
- Agentes antiplaquetas
- AINEs tais como o ibuprofeno e os ácidos acetilsalicílicos
- ISRS
- Sulfonilureias
- Indutores e inibidores das isoenzimas CYP2C9

Tomar Xefo com alimentos e bebidas

O Xefo comprimidos revestidos por película destina-se a administração oral e deve ser tomado antes das refeições com uma quantidade suficiente de líquido.

A ingestão concomitante de alimentos poderá reduzir a absorção do medicamento.

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

O Xefo não deve ser tomado durante os primeiros seis meses da gravidez nem por mulheres lactantes. Não pode tomar o Xefo no último trimestre da gravidez.

O uso de Xefo pode comprometer a fertilidade e não é recomendável para mulheres a tentar engravidar. Em mulheres com dificuldade em engravidar ou a fazer estudos de infertilidade, deve ser considerada a retirada do Xefo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Xefo tem uma influência negligenciável ou nula na capacidade de conduzir veículos ou de utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes do Xefo

O Xefo 8 mg comprimidos contém monohidrato de lactose.

Se tiver sido informado pelo seu médico de que apresenta intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar o medicamento.

3. COMO TOMAR O XEFO

Tomar o Xefo sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos: a dose usual é 8-16 mg, dividida em 2 ou 3 doses. A dose diária máxima recomendada é de 16 mg.

Os comprimidos Xefo devem ser ingeridos com o auxílio de líquido suficiente. Os comprimidos devem ser tomados antes das refeições.

O Xefo não é recomendado em crianças e adolescentes com idades inferiores a 18 anos devido à ausência de dados.

Se tomar mais Xefo do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico se tiver tomado mais Lornoxicam do que o receitado.

Em caso de sobredosagem, são de esperar os seguintes sintomas: náuseas, vômitos, sintomas cerebrais (tonturas, perturbações da visão).

Caso se tenha esquecido de tomar o Xefo

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, o Xefo pode causar efeitos secundários; no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

Medicamentos tais como o Xefo podem estar associados a um risco ligeiramente aumentado de ataque cardíaco (“enfarte do miocárdio”) ou acidente vascular cerebral.

Os efeitos secundários mais frequentes do Xefo incluem náuseas, dispepsia, indigestão, dores abdominais, vômitos e diarreia.

Frequentes (menos de 1 em 10, mas mais de 1 em 100 pacientes tratados)

Dor de cabeça ligeira e passageira, tonturas, náuseas, dores abdominais, dispepsia, diarreia, vômitos.

Pouco frequentes (menos de 1 em 100, mas mais de 1 em 1000 pacientes tratados)

Anorexia, insónia, depressão, conjuntivite, vertigens, zumbido, palpitações, taquicardia, rubor, obstipação, flatulência, eructação, boca seca, gastrite, úlcera gástrica, dores no abdómen superior, úlcera duodenal, ulceração da boca, aumento dos parâmetros da função hepática, SGPT (ALT) ou SGOT (AST), irritação cutânea, prurido, hiperidrose, erupção eritematosa, urticária, alopecia, artralgia, artrite reumatóide, osteoartrite, mal-estar, edema facial, alterações de peso, edema, rinite.

Raros (menos de 1 em 1000, mas mais de 1 em 10.000 pacientes tratados)

Faringite, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hipersensibilidade, confusão, nervosismo, agitação, sonolência, parestesia, disgeusia, tremores, cefaleias, perturbações da visão, hipertensão, rubor quente, hemorragias, hematomas, dispneia, tosse, melena, hematemesa, estomatite, esofagite, refluxo

gastroesofágico, disfagia, estomatite aftosa, glossite, anomalias da função hepática, dermatite, dor óssea, espasmos musculares, mialgia, noctúria, distúrbios de micção, astenia, aumento do tempo de hemorragias, púrpura, espasmo brônquico, aumento dos níveis sanguíneos de azoto ureico e de creatinina, úlcera péptica perfurada.

Muito raros (menos de 1 em 10.000 pacientes tratados)

Danos hepatocelulares, equimose, edema e reacções bolhosas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR O XEFO

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize o Xefo após o prazo de validade impresso na embalagem.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição do Xefo

- A substância activa é o lornoxicam.
- Um comprimido revestido por película contém 8 mg de lornoxicam
- Os outros componentes são:
Núcleo: monohidrato de lactose, celulose microcristalina, povidona, croscarmellose sódica, estearato de magnésio.
Película: macrogol, dióxido de titânio (E171), talco, hipromelose

Qual o aspecto do Xefo e conteúdo da embalagem

O Xefo 8 mg comprimido revestido por película é um comprimido oblongo revestido por película branco a amarelado, gravado com a inscrição “L08”.

O Xefo é distribuído em embalagens de 10, 20, 30, 50, 100, 250 e 500 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Xefo Rapid e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg, comprimidos revestidos por película
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Lornoxicam

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é o Xefo Rapid e para que é utilizado
2. Antes de tomar o Xefo Rapid
3. Como tomar o Xefo Rapid
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar o Xefo Rapid
6. Outras informações

1. O QUE É O XEFO RAPID E PARA QUE É UTILIZADO

O Xefo Rapid é um medicamento anti-inflamatório e anti-reumático não esteróide (AINE) da classe dos oxicams. Destina-se ao tratamento de curta duração da dor aguda ligeira a moderada.

2. ANTES DE TOMAR O XEFO RAPID

Não tome o Xefo Rapid

- se for alérgico (hipersensível) ao Xefo ou a qualquer outro componente do Xefo 8 mg, comprimidos revestidos por película.
- se sofrer de trombocitopenia
- se for hipersensível a outros AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico
- se sofrer de insuficiência cardíaca grave
- se sofrer de hemorragia gastrointestinal ou cerebrovascular, bem como outros distúrbios hemorrágicos
- se apresentar um historial de hemorragia ou perfuração gastrointestinal relacionada com terapia anterior com AINEs
- se sofrer de úlcera péptica activa ou apresentar um historial de úlcera péptica recorrente
- se sofrer de insuficiência hepática grave
- se sofrer de insuficiência renal grave
- se estiver no último trimestre da sua gravidez

Tome especial cuidado com o Xefo Rapid

- se a sua função renal estiver comprometida
- se apresentar um historial de hipertensão e/ou falência cardíaca, envolvendo retenção de fluidos e edema
- se sofrer de colite ulcerativa ou doença de Crohn
- se apresentar historial de tendência para as hemorragias

Se sofrer de perturbações da coagulação sanguínea, função hepática diminuída, se for uma pessoa idosa ou se for tratado com Xefo Rapid durante mais de 3 meses, o seu médico poderá ter que o acompanhar através de análises clínicas frequentes.

Se vai ser tratado com heparina ou tacrolimus em simultâneo com Xefo Rapid, informe o seu médico sobre a sua medicação actual.

O Xefo Rapid não deverá ser usado concomitantemente com outros AINEs tais como o ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e os inibidores da COX-2. Pergunte ao seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se experimentar sintomas abdominais invulgares, tais como hemorragia abdominal, reacções cutâneas tais como erupções, lesões das mucosas ou outros sinais de hipersensibilidade, interrompa o tratamento com o Xefo Rapid e contacte imediatamente o seu médico.

Medicamentos tais como o Xefo podem estar associados a um risco ligeiramente aumentado de ataque cardíaco (“enfarte do miocárdio”) ou acidente vascular cerebral. Qualquer risco tem maior probabilidade com doses elevadas e tratamento prolongado. Não exceda a dose recomendada ou a duração do tratamento.

Se tem problemas cardíacos, acidente vascular cerebral anterior ou acha que está correr risco de os sofrer (por exemplo, se tem pressão arterial elevada, diabetes, colesterol elevado ou é fumador) deve discutir o tratamento com o seu médico ou farmacêutico.

Tomar Xefo com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

O Xefo Rapid pode interferir com outros medicamentos.

Deverá ter especial cuidado se estiver a tomar as seguintes substâncias:

- Cimetidina
- Anticoagulantes tais como a heparina ou o fenoprocoumon
- Corticosteróides
- Metotrexato
- Lítio
- Agentes imunossupressores tais como a ciclosporina ou o tacrolimus
- Medicamentos para o coração, tais como a digoxina, os inibidores IECA ou os bloqueadores adrenérgicos beta
- Diuréticos
- Antibióticos da família das quinolonas
- Agentes antiplaquetas
- AINEs tais como o ibuprofeno e os ácidos acetilsalicílicos
- ISRS
- Sulfonilureias
- Indutores e inibidores das isoenzimas CYP2C9

Tomar Xefo Rapid com alimentos e bebidas

O Xefo Rapid comprimidos revestidos por película destina-se a administração oral e deve ser tomado antes das refeições com um copo de líquido.

A ingestão concomitante de alimentos poderá reduzir a absorção do medicamento.

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

O Xefo Rapid não deve ser tomado durante os primeiros seis meses da gravidez nem por mulheres lactantes. Não pode tomar o Xefo no último trimestre da gravidez.

O uso de Xefo pode comprometer a fertilidade e não é recomendável para mulheres a tentar engravidar. Em mulheres com dificuldade em engravidar ou a fazer estudos de infertilidade, deve ser considerada a retirada do Xefo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Xefo Rapid tem uma influência negligenciável ou nula na capacidade de conduzir veículos ou de utilizar máquinas.

3. COMO TOMAR O XEFO RAPID

Tomar o Xefo Rapid sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos: a dose usual é de 8-16 mg dividida em doses de 8 mg duas vezes ao dia. No primeiro dia do tratamento, poderá ser administrada uma dose inicial de 16 mg, seguida de 8 mg 12 horas depois. Após o primeiro dia de tratamento, a dose diária máxima recomendada é de 16 mg.

Os comprimidos Xefo Rapid devem ser ingeridos com o auxílio de líquido suficiente. Os comprimidos devem ser tomados antes das refeições.

O Xefo Rapid não é recomendado em crianças e adolescentes com idades inferiores a 18 anos devido à ausência de dados.

Se tomar mais Xefo Rapid do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico se tiver tomado mais Xefo Rapid do que o receitado.

Em caso de sobredosagem, são de esperar os seguintes sintomas: náuseas, vômitos, sintomas cerebrais (tonturas, perturbações da visão).

Caso se tenha esquecido de tomar o Xefo Rapid

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, o Xefo Rapid pode causar efeitos secundários; no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

Medicamentos tais como o Xefo podem estar associados a um risco ligeiramente aumentado de ataque cardíaco (“enfarte do miocárdio”) ou acidente vascular cerebral.

Os efeitos secundários mais frequentes do Xefo incluem náuseas, dispepsia, indigestão, dores abdominais, vômitos e diarreia.

Frequentes (menos de 1 em 10, mas mais de 1 em 100 pacientes tratados)

Dor de cabeça ligeira e passageira, tonturas, náuseas, dores abdominais, dispepsia, diarreia, vômitos.

Pouco frequentes (menos de 1 em 100, mas mais de 1 em 1000 pacientes tratados)

Anorexia, insónia, depressão, conjuntivite, vertigens, zumbido, palpitações, taquicardia, rubor, obstipação, flatulência, eructação, boca seca, gastrite, úlcera gástrica, dores no abdómen superior, úlcera duodenal, ulceração da boca, aumento dos parâmetros da função hepática, SGPT (ALT) ou SGOT (AST), irritação cutânea, prurido, hiperidrose, erupção eritematosa, urticária, alopecia, artralgia, artrite reumatóide, osteoartrite, mal-estar, edema facial, alterações de peso, edema, rinite.

Raros (menos de 1 em 1000, mas mais de 1 em 10.000 pacientes tratados)

Faringite, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hipersensibilidade, confusão, nervosismo, agitação, sonolência, parestesia, disgeusia, tremores, cefaleias, perturbações da visão, hipertensão, rubor quente, hemorragias, hematomas, dispneia, tosse, melena, hematemesa, estomatite, esofagite, refluxo gastroesofágico, disfagia, estomatite aftosa, glossite, anomalias da função hepática, dermatite, dor óssea, espasmos musculares, mialgia, noctúria, distúrbios de micção, astenia, aumento do tempo de

hemorragias, púrpura, espasmo brônquico, aumento dos níveis sanguíneos de azoto ureico e de creatinina, úlcera péptica perfurada.

Muito raros (menos de 1 em 10.000 pacientes tratados)

Danos hepatocelulares, equimose, edema e reacções bolhosas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR O XEFO RAPID

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não conservar acima de 30°C.

Não utilize o Xefo Rapid após o prazo de validade impresso na embalagem.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição do Xefo Rapid

- A substância activa é o lornoxicam.
- Um comprimido revestido por película contém 8 mg de lornoxicam
- Os outros componentes são:
Núcleo: celulose microcristalina, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenofosfato de cálcio anidro, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, hidroxipropilcelulose, estearato de cálcio.
Película: dióxido de titânio (E171), talco, propilenoglicol, hipromelose.

Qual o aspecto do XefoRapid e conteúdo da embalagem

O Xefo Rapid 8 mg, comprimido revestidos por película, é um comprimido revestido por película redondo biconvexo branco a amarelado.

O Xefo Rapid é distribuído em embalagens de 6, 10, 20, 30, 50, 100 e 250 comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Xefo e nomes associados (ver Anexo I) 8 mg, pó e solvente para solução injectável
[Ver Anexo I -A ser completado nacionalmente]

Lornoxicam

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é o Xefo e para que é utilizado
2. Antes de tomar o Xefo
3. Como tomar o Xefo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar o Xefo
6. Outras informações

1. O QUE É O XEFO E PARA QUE É UTILIZADO

O Xefo é um medicamento anti-inflamatório e anti-reumático não esteróide (AINE) da classe dos oxicams. Destina-se ao tratamento da dor aguda ligeira a moderada quando a administração oral não é adequada.

2. ANTES DE TOMAR O XEFO

Não tome o Xefo

- se for alérgico (hipersensível) ao Xefo ou a qualquer outro componente do Xefo pó e solvente para solução injectável
- se sofrer de trombocitopenia
- se for hipersensível a outros AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico
- se sofrer de insuficiência cardíaca grave
- se sofrer de hemorragia gastrointestinal ou cerebrovascular, bem como outros distúrbios hemorrágicos
- se apresentar um historial de hemorragia ou perfuração gastrointestinal relacionada com terapia anterior com AINEs
- se sofrer de úlcera péptica activa ou apresentar um historial de úlcera péptica recorrente
- se sofrer de insuficiência hepática grave
- se sofrer de insuficiência renal grave
- se estiver no último trimestre da sua gravidez

Tome especial cuidado com o Xefo

- se a sua função renal estiver comprometida
- se apresentar um historial de hipertensão e/ou falência cardíaca, envolvendo retenção de fluidos e edema
- se sofrer de colite ulcerativa ou doença de Crohn
- se apresentar historial de tendência para as hemorragias

Se sofrer de perturbações da coagulação sanguínea, função hepática diminuída, envolvendo, por exemplo, cirrose hepática, se for uma pessoa idosa ou se for tratado com Xefo durante mais de 3 meses, o seu médico poderá ter que o acompanhar através de análises clínicas frequentes.

Se vai ser tratado com heparina ou tacrolimus em simultâneo com Xefo, informe o seu médico sobre a sua medicação actual.

O Xefo não deverá ser usado concomitantemente com outros AINEs tais como o ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e os inibidores da COX-2. Pergunte ao seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se experimentar sintomas abdominais invulgares, tais como hemorragia abdominal, reacções cutâneas tais como erupções, lesões das mucosas ou outros sinais de hipersensibilidade, interrompa o tratamento com o Xefo e contacte imediatamente o seu médico.

Medicamento tais como o Xefo podem estar associados a um risco ligeiramente aumentado de ataque cardíaco (“enfarte do miocárdio”) ou acidente vascular cerebral. Qualquer risco tem maior probabilidade com doses elevadas e tratamento prolongado. Não exceda a dose recomendada ou a duração do tratamento.

Se tem problemas cardíacos, acidente vascular cerebral anterior ou acha que está correr risco de os sofrer (por exemplo, se tem pressão arterial elevada, diabetes, colesterol elevado ou é fumador) deve discutir o tratamento com o seu médico ou farmacêutico.

Tomar Xefo com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

O Xefo pode interferir com outros medicamentos.

Deverá ter especial cuidado se estiver a tomar as seguintes substâncias:

- Cimetidina
- Anticoagulantes tais como a heparina ou o fenoprocoumon
- Corticosteróides
- Metotrexato
- Lítio
- Agentes imunossupressores tais como a ciclosporina ou o tacrolimus
- Medicamentos para o coração, tais como a digoxina, os inibidores IECA ou os bloqueadores adrenérgicos beta
- Diuréticos
- Antibióticos da família das quinolonas
- Agentes antiplaquetas
- AINEs tais como o ibuprofeno e os ácidos acetilsalicílicos
- ISRS
- Sulfonilureias
- Indutores e inibidores das isoenzimas CYP2C9

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

O Xefo não deve ser tomado durante os primeiros seis meses da gravidez nem por mulheres lactantes. Não pode tomar o Xefo no último trimestre da gravidez.

O uso de Xefo pode comprometer a fertilidade e não é recomendável para mulheres a tentar engravidar. Em mulheres com dificuldade em engravidar ou a fazer estudos de infertilidade, deve ser considerada a retirada do Xefo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O Xefo tem uma influência negligenciável ou nula na capacidade de conduzir veículos ou de utilizar máquinas.

3. COMO TOMAR O XEFO

Tomar o Xefo sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Adultos: a dose recomendada é 8 mg i.v. ou i.m. A dose diária máxima não deverá exceder os 16 mg. Alguns pacientes poderão necessitar de 8 mg adicionais no primeiro dia do tratamento. O Xefo 8 mg pó para solução injectável deve ser dissolvido nos 2 ml de solvente para solução injectável que o acompanham.

O Xefo solução injectável 4 mg/ml destina-se a injeção intramuscular (i.m.) ou intravenosa (i.v.). A injeção deverá ser administrada lentamente durante pelo menos 15 segundos, no caso de uma injeção i.v., ou pelo menos 5 segundos se a injeção for i.m.

Salvo em casos comprovados de compatibilidade, o Xefo 4 mg/ml solução para injeção deverá ser sempre administrado isoladamente.

Se tomar mais Xefo do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico se tiver tomado mais Xefo do que o receitado.

Em caso de sobredosagem, são de esperar os seguintes sintomas: náuseas, vômitos, sintomas cerebrais (tonturas, perturbações da visão).

Caso se tenha esquecido de tomar o Xefo

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, o Xefo pode causar efeitos secundários; no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas.

Medicamentos tais como o Xefo podem estar associados a um risco ligeiramente aumentado de ataque cardíaco (“enfarte do miocárdio”) ou acidente vascular cerebral.

Os efeitos secundários mais frequentes do Xefo incluem náuseas, dispepsia, indigestão, dores abdominais, vômitos e diarreia.

Frequentes (menos de 1 em 10, mas mais de 1 em 100 pacientes tratados)

Dor de cabeça ligeira e passageira, tonturas, náuseas, dores abdominais, dispepsia, diarreia, vômitos.

Pouco frequentes (menos de 1 em 100, mas mais de 1 em 1000 pacientes tratados)

Anorexia, insónia, depressão, conjuntivite, vertigens, zumbido, palpitações, taquicardia, rubor, obstipação, flatulência, eructação, boca seca, gastrite, úlcera gástrica, dores no abdómen superior, úlcera duodenal, ulceração da boca, aumento dos parâmetros da função hepática, SGPT (ALT) ou SGOT (AST), irritação cutânea, prurido, hiperidrose, erupção eritematosa, urticária, alopecia, artralgia, artrite reumatóide, osteoartrite, mal-estar, edema facial, alterações de peso, edema, rinite.

Raros (menos de 1 em 1000, mas mais de 1 em 10.000 pacientes tratados)

Faringite, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hipersensibilidade, confusão, nervosismo, agitação, sonolência, parestesia, disgeusia, tremores, cefaleias, perturbações da visão, hipertensão, rubor quente, hemorragias, hematomas, dispneia, tosse, melena, hematemese, estomatite, esofagite, refluxo gastroesofágico, disfagia, estomatite aftosa, glossite, anomalias da função hepática, dermatite, dor óssea, espasmos musculares, mialgia, noctúria, distúrbios de micção, astenia, aumento do tempo de hemorragias, púrpura, espasmo brônquico, aumento dos níveis sanguíneos de azoto ureico e de creatinina, úlcera péptica perfurada.

Muito raros (menos de 1 em 10.000 pacientes tratados)

Danos hepatocelulares, equimose, edema e reacções bolhosas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR O XEFO

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não conservar acima de 25°C.

Manter o frasco dentro da embalagem exterior.

Vida útil após a reconstituição: 24 horas a 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)

Se o medicamento apresentar sinais visíveis de deterioração, o produto deverá ser eliminado de acordo com a regulamentação local.

Foi demonstrado que a estabilidade físico-química em uso é de 24 horas a 21°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Do ponto de vista microbiológico, o produto deverá ser usado imediatamente. Caso contrário, os tempos de armazenagem em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não sendo superiores a 24 horas entre 2 e 8°C em condições assépticas controladas e validadas.

Não utilize o Xefo após o prazo de validade impresso na embalagem.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição do Xefo 4 mg/ml solução injectável

Frasco para injectáveis:

- A substância activa é o lornoxicam.
- Um frasco de pó contém 8 mg de lornoxicam
- Solução reconstituída: 1 ml contém 4 mg de lornoxicam
- Os outros componentes são: manitol, trometanol e edetato dissódico.

Ampola:

- O solvente é água para injeções.

Qual o aspecto do Xefo e conteúdo da embalagem

O pó é uma substância sólida amarela e o solvente é um líquido transparente.

Após a reconstituição, a solução injectável é um líquido amarelo transparente.

O Xefo é distribuído na forma de conjunto contendo 1 frasco com pó para solução injectável e 1 ampola de solvente para solução injectável.

Apresentação: 1, 5, 6 e 10 conjuntos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.

[A ser completado nacionalmente]

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde.

Xefo 8 mg, pó e solvente para solução injectável:

- A substância activa é o lornoxicam
- Um frasco para injectáveis com pó contém 8 mg de lornoxicam
- Solução reconstituída: 1 ml contém 4 mg de lornoxicam
- Os outros componentes são: manitol, trometanol e edetato dissódico.

Solvente:

- 1 ampola contém 2 ml de água para injeções

Instruções de utilização e manuseamento

O Xefo solução injectável 4 mg/ml é preparado dissolvendo o pó do frasco nos 2 ml de solvente da ampola, imediatamente antes do uso.

O aspecto da solução após a reconstituição é o de um líquido amarelo transparente.

Após a preparação da solução, trocar a agulha.

Em caso de injeção i.m., deverá ser usada uma agulha de comprimento suficiente para administração intramuscular profunda.

Compatibilidades

O Xefo 4 mg/ml solução injectável é compatível com:

Solução de Ringer

Solução de cloreto de sódio 0,9%

Soluções de dextrose (glucose) 5%