

XEFO[®]
lornoxicam

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido
4 mg

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Xefo[®]

lornoxicam

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

- **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 4 mg em embalagens com 4, 10, 20 e 30 comprimidos

VIA ORAL

USO ADULTO

- **COMPOSIÇÃO:**

Xefo[®] 4 mg

Cada comprimido revestido contém:

lornoxicam..... 4 mg

Excipientes: estearato de magnésio, povidona, croscarmelose sódica, álcool isopropílico, celulose microcristalina, lactose monoidratada, macrogol, dióxido de titânio, talco, hipromelose e água.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES:

Xefo[®] é destinado para:

- tratamento da dor associada à lombalgia aguda e crônica;
- tratamento da dor pós-operatória, inclusive dor pós-cirurgia dentária;
- tratamento da dor e inflamação na osteoartrite;
- tratamento da dor e inflamação na artrite reumatóide.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Terapia analgésica em lombalgia crônica: estudo comparativo de lornoxicam, placebo e naproxeno foi realizado. Lornoxicam 4 e 8 mg, naproxeno 500 mg e placebo foram os grupos comparados. Os resultados apontaram para uma melhor eficácia de lornoxicam 8 mg entre os demais grupos³.

Em 1994, foi realizado um estudo duplamente cego randomizado em seis centros austríacos. Os pacientes sofriam há mais de três meses de lombalgias. Foi comparado o lornoxicam numa

dosagem de 4 mg duas vezes por dia com o diclofenaco (50 mg/ 2 vezes ao dia). Não houve diferença na eficácia ou nos efeitos secundários entre o lornoxicam e o diclofenaco. O lornoxicam administrado na dosagem de 4 mg/ 2 vezes ao dia é tão eficaz na lombalgia como o diclofenaco administrado na dosagem de 50 mg/ 2 vezes ao dia.⁸

Estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado, dose-resposta do efeito analgésico de lornoxicam após cirurgia de remoção do terceiro molar⁹. Foram avaliadas doses de lornoxicam de 4 a 32 mg, comparados com placebo e 10 mg de cetorolaco, concluindo que o lornoxicam é um analgésico efetivo com rápida ação e longa duração⁶. Em outro estudo de avaliação analgésica lornoxicam na dose de 2 mg e 8 mg foi comparado com placebo e ibuprofeno 400 mg, para alívio da dor dental pós cirurgia⁵. Após a cirurgia, lornoxicam 8 mg mostrou-se o mais efetivo de todos os tratamentos, sendo que o tempo para “remediação” foi maior do que 10 horas em 52% dos pacientes do grupo de lornoxicam. Conclui-se que lornoxicam é um analgésico não esteroide efetivo e de longa duração.

Em estudo duplo-cego randomizado, o lornoxicam, administrado na dose de 4 mg 3 vezes/dia, foi comparado com 50 mg do diclofenaco 3 vezes/dia durante três semanas em 316 doentes sofrendo de artrite reumatóide. As duas substâncias mostraram a mesma eficácia em vários parâmetros funcionais, tal como o índice Ritchie, a escala analógica visual (VAS), a rigidez matinal (MSK) e a força de encerramento do punho (FSK).⁴

Em estudo comparativo de dois regimes de dosagem de lornoxicam (4 e 8 mg, duas vezes ao dia) com naproxeno 500 mg 2x ao dia em pacientes com artrite reumatoide, ambas as dosagens de lornoxicam foram mais efetivas que o naproxeno e mais seguras no tratamento em longo prazo de artrite reumatoide.¹ O lornoxicam, na dosagem de 6, 8 e 12 mg/dia, tem efeito na osteoartrite do quadril e da articulação do joelho mostrando eficácia, segurança e boa tolerabilidade^{2,7}.

Referência bibliográfica

- 1- Bernstein RM, Frenzel W. A comparative study of 2 dosage regimens of Lornoxicam and a standard dosage of naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *European Journal of Clinical Research* 1995; 7:259-273.
- 2- Berry H, Bird HA, Black C, Blake DR, Freeman AM, Golding DN et al. A double blind, multicentre, placebo controlled trial of lornoxicam in patients with osteoarthritis of the hip and knee. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992; 51:238-242.
- 3- Bias P, Kursten FW. Analgesic therapy in chronic low back pain: comparative study of lornoxicam versus placebo and naproxen. *Der Schmerz* 8[Suppl.1], S50, Abstract P70. 1994.
- 4- Caruso, I., Montrone, F., Boari, L., Davoli, C., Beyene, N. B., Caporali, R., and et al. Lornoxicam versus diclofenac in rheumatoid arthritis: a double-blind, multicenter study. *Advances in Therapy* 11(3), 132-138. 1994.

- 5- Cooper SA, Lucyk D, Smith B, Fielding A, Hersh EV, Macafee K et al. An analgesic evaluation of lornoxicam. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1994; 55(2):126 (Abstr. PI-12).
- 6- Desjardins PJ, Norris L, Doku HC, Papageorge M, Chase J. Analgesic efficacy of lornoxicam in dental impaction pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1992; 51(2):123 (Abstr. PI-7)
- 7- Kidd B, Frenzel W. A multicenter, randomized, double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996; 23(9):1605-1611.
- 8- Mayrhofer F, Siegmeth W, Kolarz G, Singer F, Klein G, Scherak O et al. A multicentre, randomised, double-blind study comparing Lornoxicam with conventional diclofenac in patients with chronic low back pain. *Annals of Experimental and Clinical Medicine* 1994; 1(5-6):283-290.
- 9- Norholt SE, Sindet-Pedersen S, Bugge C, Branebjerg PE, Ersboll BK, Bastian HL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars. *J Clin Pharmacol* 1995; 35(6):606-614.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

Lornoxicam é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) pertencente à classe dos oxicams com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias. O modo de ação do lornoxicam é parcialmente baseado na inibição da síntese de prostaglandina (inibição da enzima cicloxigenase), levando à dessensibilização dos nociceptores periféricos e, conseqüentemente, de inibição da inflamação. Um efeito central na nocicepção que parece ser independente dos efeitos anti-inflamatórios também foi sugerido.

Lornoxicam não tem efeito sobre os sinais vitais (por exemplo, temperatura corporal, frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão arterial, 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 um efeito ulcerogênico sistêmico relacionado com a inibição da síntese de prostaglandinas, alterações gastrointestinais são reações adversas comuns após o tratamento com lornoxicam, como pode ser visto com outros AINEs.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

O lornoxicam é absorvido rapidamente e quase completamente pelo trato gastrointestinal. A concentração plasmática máxima é alcançada após aproximadamente 1-2 horas. A

biodisponibilidade absoluta do lornoxicam é 90-100%. Nenhum efeito de primeira passagem foi observado. A meia vida de eliminação média é de 3 a 4 horas.

A administração de lornoxicam simultaneamente com as refeições reduz o C_{max} em aproximadamente 30% e aumenta o T_{max} de 1,5 para 2,3 horas. A absorção do lornoxicam (calculado no AUC) pode ser reduzida em até 20%.

Distribuição

Lornoxicam é encontrado no plasma na forma inalterada e como seu metabólito hidroxilado. A ligação à proteína plasmática do lornoxicam é 99% e não é dependente da concentração.

Metabolismo

Lornoxicam é extensivamente metabolizado no fígado, primeiramente ao metabólito inativo 5-hidroxilornoxicam por hidroxilação. O citocromo CYP2C9 está envolvido nesta metabolização do lornoxicam. Devido ao polimorfismo genético, metabolizadores lentos e extensivos existem para esta enzima, o que pode resultar em acentuado aumento dos níveis plasmáticos de lornoxicam em metabolizadores lentos. O metabólito hidroxilado não apresenta atividade farmacológica. Lornoxicam é metabolizado completamente, e aproximadamente 2/3 é eliminado via fígado e 1/3 via rim como substância inativa.

Quando testado em modelos animais, lornoxicam não induziu enzimas do fígado. Não há evidências nos dados de estudos clínicos, do acúmulo de lornoxicam após administrações repetidas, quando o medicamento é dado de acordo com a dosagem recomendada. Esta informação está apoiada pelos dados de monitoramento do medicamento de 1 ano de estudo.

Eliminação

A meia-vida média do metabólito principal é de 3 a 4 horas. Após a administração oral cerca de 50% é excretados nas fezes e 42% através dos rins, principalmente como 5-hidroxilornoxicam. A meia-vida de eliminação da 5-hidroxilornoxicam é de cerca de 9 horas após uma dose parenteral única ou duas vezes por dia.

Em pacientes idosos, com mais de 65 anos, o clearance é reduzido em 30-40%. Além deste clearance reduzido, não há mudança significativa no perfil cinético de pacientes idosos.

Não há mudança significativa no perfil cinético do lornoxicam em pacientes com falência renal ou hepática, exceto pela acumulação em pacientes com doença hepática crônica após 7 dias de tratamento com doses diárias de 12 e 16 mg.

DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA

Os dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico não mostraram riscos especiais para os seres humanos.

Lornoxicam causou toxicidade renal e ulceração gastrointestinal em estudos de toxicidade de dose única e de doses repetidas em várias espécies.

Em animais, a administração de inibidor da síntese de prostaglandinas mostrou o resultado do aumento da perda pré e pós-implantação do embrião e letalidade embrionária-fetal. Além disso, foram relatados em animais que receberam um inibidor da síntese das prostaglandinas durante o período organogênico (desenvolvimento fetal), aumento da incidência de malformações diversas, inclusive cardiovasculares.

Em ratos, lornoxicam comprometeu a fertilidade (efeitos sobre a ovulação e implantação), e afetou a gravidez e o parto. Em coelhos e ratos, lornoxicam causou o fechamento prematuro do canal arterial devido à inibição da cicloxigenase.

CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao lornoxicam ou a qualquer um de seus componentes;
- Trombocitopenia;
- Hipersensibilidade (sintomas como asma, rinite, angioedema ou urticária) a outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo o ácido acetilsalicílico;
- Insuficiência cardíaca severa;
- Hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebrovascular e outras doenças hemorrágicas;
- História de hemorragia gastrointestinal ou perfuração, referente à terapia anterior com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides;
- Úlcera peptídica/ hemorragia ativa ou história de úlcera peptídica/ hemorragia recorrente (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou sangramentos comprovados);
- Insuficiência hepática grave;
- Insuficiência renal grave (creatinina sérica > 700 µmol/L);
- o terceiro trimestre de gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para as seguintes doenças, Xefo[®] somente deverá ser administrado após cuidadosa avaliação do risco-benefício.

- Insuficiência renal: lornoxicam deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência renal leve (creatinina sérica 150-300 µmol/L) a moderada (creatinina sérica 300-700 µmol/L), devido à dependência à prostaglandina renal para manutenção do fluxo sanguíneo

renal. O tratamento com lornoxicam deve ser descontinuado se houver deterioração da função renal durante o tratamento.

- A função renal deve ser monitorada em pacientes submetidos a grandes cirurgias, com insuficiência cardíaca, recebendo tratamento com diuréticos, recebendo tratamento concomitante com medicamentos que são suspeitos ou conhecidamente capazes de causar danos ao rim.
- Pacientes com doença de coagulação do sangue: cuidadoso monitoramento clínico e avaliação laboratorial são recomendados (exemplo: tempo de trombina parcial ativada - TTPA).
- Insuficiência hepática (por exemplo, cirrose hepática): monitoramento clínico e avaliação laboratorial em intervalos regulares devem ser considerados em pacientes com insuficiência hepática visto que acúmulo de lornoxicam (aumento da AUC) pode ocorrer após tratamento com doses diárias de 12-16 mg. Apesar disso, a insuficiência hepática parece não afetar os parâmetros farmacocinéticos do lornoxicam quando comparado com indivíduos saudáveis.
- Tratamentos longos (mais que 3 meses): são recomendadas avaliações laboratoriais regulares da hematologia (hemoglobina), funções renais (creatinina) e enzimas hepáticas.
- Pacientes idosos com mais de 65 anos: é recomendado o monitoramento das funções renais e hepáticas. É aconselhado precaução em pacientes idosos após cirurgia.

O uso de lornoxicam concomitante com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da 2-cicloxigenase, deve ser evitado.

Eventos adversos podem ser minimizados usando a menor dose efetiva pela menor duração necessária para o controle de sintomas (ver posologia, e risco gastrointestinal e cardíaco abaixo).

Administração de um medicamento antiinflamatório não esteróide pode causar uma redução da formação de prostaglandina dose dependente e precipitar a insuficiência renal. Pacientes com grande risco desta reação são aqueles com função renal debilitada, insuficiência cardíaca, disfunção hepática, aqueles tomando diuréticos e os idosos. A função renal deve ser monitorada nestes pacientes.

Hemorragia gastrointestinal, ulceração e perfuração: hemorragia gastrointestinal, ulceração e perfuração, que podem ser fatais, foram reportadas com todos AINEs a qualquer tempo durante o tratamento, com ou sem sintomas de advertência ou uma história anterior de eventos gastrointestinais graves.

O risco de hemorragia gastrointestinal, ulceração e perfuração é maior com o aumento da dose de AINEs em pacientes com história de úlcera, principalmente se complicada com hemorragia ou perfuração (ver posologia) e em pacientes idosos. Estes pacientes devem começar o tratamento com a menor dose disponível. Combinação terapêutica com agentes de proteção gástrica (por exemplo, misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deve ser considerada nestes pacientes, e também para pacientes que necessitem e fazem uso concomitante de pequena dose de ácido

acetilsalicílico ou outro princípio ativo que provavelmente aumente o risco gastrointestinal (ver interações medicamentosas). É recomendado monitoramento clínico em intervalos regulares.

Pacientes com história de toxicidade gastrointestinal, particularmente quando idosos, devem reportar qualquer sintoma abdominal não usual (especialmente sangramento gastrointestinal) particularmente no estágio inicial do tratamento.

Recomenda-se precaução em pacientes que estão recebendo concomitantemente medicamentos que possam aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como corticóides orais, anticoagulantes como varfarina, inibidores seletivos de recaptação de serotonina ou agentes antiplaquetários como ácido acetilsalicílico (ver interação medicamentosa).

Quando ocorrer sangramento gastrointestinal ou ulceração em pacientes recebendo lornoxicam, o tratamento deve ser interrompido.

AINEs devem ser dados com cuidado em pacientes com história de doenças gastrintestinais (colite ulcerativa, doença de Crohn) porque suas condições podem ser exacerbadas (ver reações adversas).

Os idosos têm uma frequência aumentada de reações adversas aos AINEs, especialmente sangramento gastrointestinal e perfuração, que pode ser fatal (ver posologia).

É necessária precaução em doentes com história de hipertensão e / ou insuficiência cardíaca, porque retenção de líquidos e edema foram relatados em associação com a terapia com AINEs.

É necessário monitoramento adequado e aconselhamento para os pacientes com história de hipertensão arterial e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, porque retenção de líquidos e edema foram relatados em associação com a terapia com AINEs.

Ensaio clínico e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração) pode estar associado a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou derrame). Não existem dados suficientes para excluir esse risco para lornoxicam.

Pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquêmica cardíaca, doença arterial periférica e / ou doença cerebrovascular apenas devem ser tratados com lornoxicam após cuidadosa consideração. Considerações similares devem ser feitas antes do início do tratamento de longo prazo de pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo).

O tratamento concomitante com AINE e heparina, no contexto de uma anestesia raquidiana ou peridural, aumenta o risco de hematoma espinal / epidural (ver interação medicamentosa).

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente em associação com o uso de AINEs (ver reações adversas). Os pacientes parecem estar sob maior risco destas reações no início do curso da terapia, o início da reação ocorre na maioria dos casos no primeiro mês de tratamento. Lornoxicam deve ser interrompido ao primeiro sinal de rash cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

É necessário ter cuidado quando administrado a pacientes sofrendo, ou com história prévia, de asma brônquica porque foi relatado que os AINEs precipitam broncoespasmo nesses pacientes.

Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e com doença mista do tecido conjuntivo, pode haver um aumento do risco de meningite asséptica (ver reações adversas).

Lornoxicam reduz a agregação plaquetária e prolonga o tempo de sangramento e, conseqüentemente, cuidados devem ser tomados ao administrá-lo a pacientes com tendência de aumento de sangramentos.

O tratamento concomitante de AINEs e tacrolimus pode aumentar o risco de nefrotoxicidade devido à redução da síntese de prostaciclina no rim. A função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes tratados com terapia combinada.

Como na maioria dos AINEs, foram relatados o aumento ocasional dos níveis das transaminases, aumento da bilirrubina sérica ou outros parâmetros de função hepática, bem como aumentos da creatinina sérica e uréia no sangue, e outras alterações laboratoriais. Caso qualquer anormalidade seja comprovadamente significativa ou persistente a administração de lornoxicam deve ser suspensa e as investigações adequadas prescritas.

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

O uso de lornoxicam, como de qualquer medicamento que conhecidamente inibe a síntese das prostaglandinas e cicloxigenase, pode comprometer a fertilidade e não é recomendado para mulheres que pretendam engravidar. Em mulheres que têm dificuldade em engravidar ou que estão sob investigação da infertilidade, a retirada de lornoxicam deve ser considerada.

Excepcionalmente, a varicela pode estar na origem de complicações infecciosas graves dos tecidos cutâneos e de tecidos moles.

Até o momento, a contribuição dos AINEs no agravamento destas infecções não pode ser descartada. Assim, é aconselhável evitar o uso de lornoxicam em caso de varicela.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Anomalias congênitas têm sido relatadas em associação com administração de AINEs no homem, no entanto, em frequência baixa e parecem não seguir qualquer sistema discernível. Entretanto, devido ao risco de fechamento do canal arterial, o uso de AINEs no último trimestre de gravidez é contraindicado. O início do parto pode ser atrasado e a duração aumentada com uma tendência de aumento da hemorragia em mãe e filho (ver item “contraindicação”). AINEs não devem ser utilizados durante os dois primeiros trimestres da gravidez ou parto, a menos que o benefício potencial para a paciente supere os potenciais riscos para o feto.

Além disso, o uso de AINEs sugere um risco aumentado de aborto espontâneo, malformações cardíacas e de gastrosquise.

Lactação

Em estudos limitados até agora disponíveis, AINEs podem aparecer no leite materno em concentrações muito baixas. AINEs devem, se possível, ser evitados durante a amamentação.

Ver no item “Advertências e precauções”, sobre a fertilidade feminina.

Dirigir ou usar máquinas

Os eventos adversos tais como tonturas, sonolência, fadiga e distúrbios visuais são possíveis depois de tomar AINEs. Se o paciente for afetado, não deve dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Administração concomitante de Xefo e

- outros analgésicos incluindo os inibidores seletivos 2 cicloxigenase: evitar o uso concomitante de 2 ou mais anti-inflamatórios não esteroidais (incluindo a aspirina) porque isto pode aumentar o risco de eventos adversos. (ver item “advertências e precauções”)
- cimetidina: elevação na concentração plasmática do lornoxicam (nenhuma interação entre Xefo e ranitidina, ou Xefo e antiácidos foi demonstrada).
- anticoagulantes: os AINEs podem aumentar o efeito dos anticoagulantes, como as varfarinas, (ver item “advertências e precauções”). Cuidadoso monitoramento de INR deve ser realizado.
- femprocumona: diminuição do efeito do tratamento com femprocumona.
- heparina: AINEs aumentam o risco de hematoma espinal ou epidural quando administrada concomitantemente com heparina, no contexto da anestesia espinal ou peridural.
- inibidores ECA: o efeito anti-hipertensivo de inibidores ECA pode diminuir.

- diuréticos: diminuição dos efeitos diuréticos e anti-hipertensivos dos diuréticos de alça e diuréticos triazínicos. Diuréticos podem aumentar o risco de nefrotoxicidade dos AINEs.
- bloqueadores beta-adrenérgicos: diminuição da eficácia anti-hipertensiva.
- digoxina: diminuição do clearance renal da digoxina.
- corticóides: aumento do o risco de ulceração ou de hemorragia gastrointestinal (ver item “advertências e precauções”).
- antibióticos da classe das quinolonas: dados em animais indicam que os AINEs podem aumentar o risco de convulsões quando associados com antibióticos quinolonas. Os pacientes tomando AINEs e quinolonas podem ter risco aumentado de desenvolver convulsões.
- agentes antiplaquetários: risco aumentado de hemorragia gastrointestinal (ver item “advertências e precauções”).
- outros AINEs: risco aumentado de hemorragia gastrointestinal.
- metotrexato: diminuição da eliminação do metotrexato e possível toxicidade do metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, ulcerações na mucosa). Quando a terapia concomitante precisar ser usada, cuidadoso monitoramento deve ser realizado.
- Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS): aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver item “advertências e precauções”).
- lítio: diminuição da eliminação de lítio e risco aumentado de toxicidade do lítio (tremor, fraqueza, sede excessiva, confusão). Consequentemente é necessário o acompanhamento dos níveis séricos de lítio, especialmente durante o início, ajuste e retirada do tratamento.
- ciclosporina: aumento da concentração sérica de ciclosporina. A nefrotoxicidade da ciclosporina pode ser potencializada pelos efeitos mediados pela inibição da prostaglandina renal. Durante o tratamento combinado, a função renal deve ser monitorada.
- sulfanilurêias: risco aumentado de hipoglicemia.
- Indutores e inibidores conhecidos das isoenzimas CYP2C9: lornoxicam (como outros AINEs dependem do citocromo P450 2C9 (isoenzima CYP2C9)) tem interação com conhecidos indutores e inibidores da isoenzima CYP2C9 (ver item “Farmacocinética”).
- tacrolimus: possível risco aumentado de nefrotoxicidade quando AINEs são dadas com tacrolimus. Durante o tratamento combinado, a função renal deve ser monitorada.
- mifepristona: AINEs não deve ser usado por 8-12 dias após a administração do mifepristona porque os AINEs podem reduzir o efeito do mifepristona.
- zidovudina: risco aumentado de toxicidade hematológica quando os AINEs são dados com zidovudina. Há evidências de um aumento do risco de hemartroses e hematomas pelos hemofílicos HIV (+) que recebem tratamento concomitante com zidovudina e ibuprofeno.

Alimentação pode reduzir a absorção do lornoxicam em cerca de 20% e aumentar o C_{max}.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o medicamento acondicionado na embalagem original, em temperatura ambiente (15-30°C) e protegido da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Xefo® 4 mg comprimido revestido de coloração branca, circular, biconvexo, liso, contendo núcleo amarelo

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para todos os pacientes um sistema de dosagem apropriada deve ser baseada na resposta individual ao tratamento.

O Xefo 4 mg comprimido revestido oral deve ser ingerido com um copo de água, podendo ser tomado antes, durante ou após as refeições. O médico irá definir quando o medicamento deve ser tomado, verificando o item advertências da bula, e observando que o lornoxicam é absorvido rapidamente e que quando administrado com alimento tem sua absorção diminuída.

Tratamento da dor associada com lombalgia aguda e crônica e dor pós-operatória:

8 mg a 16 mg por dia dividido em 2 ou 3 doses. A dose diária máxima recomendada é 16 mg.

Artrite reumatóide e osteoartrite:

A dose inicial recomendada é de 12 mg de lornoxicam por dia, dividido em 3 doses. A dose de manutenção não deve exceder 16 mg ao dia.

Informação adicional para grupos especiais

Crianças e adolescentes

Não é recomendado o uso de lornoxicam em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos devido à falta de dados de segurança e eficácia.

Idosos

Não é necessária uma dose especial para pacientes idosos acima de 65 anos, mas lornoxicam deve ser administrado com precaução visto que eventos adversos gastrintestinais são menos bem tolerados neste grupo. Os idosos têm aumentado risco de sérias consequências de eventos adversos. Se um AINE for considerado necessário, a menor dose efetiva deve ser usada e pela menor duração. O paciente deve ser monitorado regularmente para hemorragia gastrointestinal durante a terapia com AINE.

Insuficiência renal

Para pacientes com leve a moderada insuficiência renal a máxima dose diária recomendada é 12 mg, dividido em 3 vezes.

Insuficiência hepática

Para pacientes com moderada insuficiência hepática a máxima dose diária recomendada é 12 mg, dividido em 3 doses.

Eventos adversos podem ser minimizados usando a menor dose efetiva pela menor duração necessária para controlar os sintomas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos mais freqüentemente observados de AINEs são de natureza gastrointestinal. Úlceras pépticas, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, por vezes fatais, particularmente nos idosos, podem ocorrer (ver item “advertências e precauções”). Náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, obstipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematêmese, estomatite ulcerativa, exacerbação da colite e doença de Crohn (ver item “advertências e precauções”) foram relatados após a administração de AINEs. Menos freqüentemente, a gastrite tem sido observada. Pancreatite foi relatada muito raramente.

Aproximadamente 21% dos pacientes tratados com lornoxicam reportaram eventos adversos avaliados como, pelo menos, possivelmente relacionados com o tratamento com lornoxicam em estudos clínicos controlados. As reações adversas mais frequentes do lornoxicam incluem náuseas, dispepsia, indigestão, dor abdominal, vômito e diarreia. Estes sintomas ocorreram geralmente em menos de 10% dos pacientes em estudos disponíveis.

Hipersensibilidade: reações de hipersensibilidade foram relatadas após o tratamento com AINEs. Estes podem consistir em (a) reações alérgicas não específicas e anafilaxia (b) reatividade das vias respiratórias incluindo asma, agravamento da asma, broncoespasmo e dispnéia, ou (c), variadas doenças de pele, incluindo erupções cutâneas de vários tipos, prurido, urticária, púrpura, angiodema e, mais raramente, dermatoses e bolhas (incluindo necrólise epidérmica e eritema multiforme).

Edema, hipertensão e insuficiência cardíaca, têm sido relatados em associação ao tratamento com AINE.

Ensaio clínico e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração) podem estar associados com um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou derrame cerebral) (ver item “advertências e precauções”).

Excepcionalmente, ocorrência de complicações de infecções graves dos tecidos cutâneos e tecidos moles durante a varicela.

Estão listados abaixo as reações adversas que geralmente ocorreram em mais de 0,05% dos 6.417 pacientes tratados em estudos clínicos de fase II, III e IV.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça leve e transitória, tontura, sonolência, zumbido, retenção de fluido, edema, náuseas, dor abdominal, dispepsia, estomatite, diarreia, vômitos.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): insônia, depressão, nervosismo, vertigem, insuficiência cardíaca (em pacientes com função cardíaca marginal), dor no peito, hipertensão, vasculite, ataque de asma, constipação, flatulência, gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera na boca, elevação significativa nos testes do fígado (como por exemplo, três vezes o limite normal máximo em TGO e TGP), rash, prurido, eritema, edema facial, fotosensibilidade, artralgia, fadiga, indisposição, febre.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): meningite asséptica (principalmente em pacientes com doença autoimune como lúpus eritematoso, doença mista do tecido conjuntivo), com sintomas como torcicolo, dor de cabeça, náuseas, vômitos, febre e desorientação; neutropenia, agranulocitose, anemia aplástica, eosinofilia, defeitos de coagulação, aplasia exclusivamente em células brancas, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica, febre, arrepios, hipersensibilidade, anafilaxia, reação anafilatóide, broncoespasmo, hiponatremia, confusão, incapacidade de concentração, disfunção cognitiva, alucinações, parestesias, disgeusia, tremor, enxaqueca, distúrbio de atenção, hipercinesia, hipoestesia, sonolência, toxicidade ocular incluindo visão turva, visão diminuída, visão alterada das cores, campo visual defeituoso, escotoma, ambliopia, diplopia, iridociclite, neurite óptica, melena, hematêmese, esofagite, refluxo gastroesofageal, disfagia, glossite, úlcera peptídica, hemorragia gastrointestinal, sangramento da gengiva, hemorróidas, dermatite, transtorno da pele, rash maculo-papular, urticária, hiperidrose, dor óssea, dor nas costas, câibra muscular, fraqueza muscular, mialgia, sinovite, pode precipitar insuficiência renal aguda em pacientes que são dependentes de prostaglandina renal para manter

o fluxo renal, inflamação, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, necrose papilar, nefropatia membranosa, astenia.

Reação muito rara (ocorre entre menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): tosse, rinite, reações severas no fígado (incluindo icterícia e casos de fatais de hepatite), eczema, alterações na unha, psoríase, púrpura, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, alopecia.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Há quatro relatos de overdose. Em uma mulher, lornoxicam 140 mg deu apenas sintomas leves e 800 mg de lornoxicam não deu sintomas em uma mulher 43 anos de idade. Duas crianças ingerido acidentalmente 8 mg e 16 mg, respectivamente, mas não houve sintomas de toxicidade.

Sintomas: dor de cabeça, náuseas, vômitos, perturbações da visão, dor epigástrica, hemorragia gastrointestinal, raramente diarreia, desorientação, excitação, coma, sonolência, tontura, zumbido, desmaios, ocasionalmente convulsões. Em caso de envenenamento significativo, insuficiência renal aguda e danos ao fígado são possíveis.

Tratamento: nenhum antídoto específico é conhecido. Os pacientes devem ser tratados sintomaticamente, conforme necessário. Dentro de uma hora de ingestão de uma quantidade potencialmente tóxica, carvão ativado deve ser considerado. Alternativamente, em adultos, lavagem gástrica deve ser considerada dentro de uma hora após a ingestão de uma superdose potencialmente fatal a vida. Boa diurese deve ser assegurada. Funções renal e hepática devem ser cuidadosamente monitoradas. Os pacientes devem ser observados, pelo menos por quatro horas após a ingestão de quantidades potencialmente tóxicas.

Convulsões freqüentes ou prolongadas devem ser tratadas com diazepam intravenoso. Outras medidas podem ser indicadas pela condição clínica do paciente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro MS – 1.0974.0216

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior - CRF-SP nº 5143

Fabricado e distribuído, sob licença de Nycomed Danmark ApS, Dinamarca, por:

BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.

Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra – SP

CEP 06767-220 SAC 0800 724 6522

CNPJ 49.475.833/0001-06

Venda sob prescrição médica



XEFO[®]
lornoxicam

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido
8 mg

BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Xefo[®]

lornoxicam

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

- **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 8 mg em embalagens com 4, 10, 20 e 30 comprimidos

VIA ORAL

USO ADULTO

- **COMPOSIÇÃO:**

Xefo[®] 8 mg

Cada comprimido revestido contém:

lornoxicam..... 8 mg

Excipientes: estearato de magnésio, povidona, croscarmellose sódica, álcool isopropílico, celulose microcristalina, lactose monoidratada, macrogol, dióxido de titânio, talco, hipromelose e água.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES:

Xefo[®] é destinado para:

- tratamento da dor associada à lombalgia aguda e crônica;
- tratamento da dor pós-operatória, inclusive dor pós-cirurgia dentária;
- tratamento da dor e inflamação na osteoartrite;
- tratamento da dor e inflamação na artrite reumatoide.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Terapia analgésica em lombalgia: estudo comparativo de lornoxicam, placebo e naproxeno foi realizado. Lornoxicam 4 e 8 mg, naproxeno 500 mg e placebo foram os grupos comparados. Os resultados apontaram para uma melhor eficácia de lornoxicam 8 mg entre os demais grupos³.

Em estudo duplo cego, randomizado, multicêntrico comparou a eficácia e segurança de lornoxicam versus naproxeno e placebo em 166 pacientes com dor lombar aguda, durante 14

dias. Lornoxicam em dor lombar 8 mg duas vezes ao dia é bem-tolerado e tão efetivo quanto naproxeno 500 mg duas vezes ao dia.⁴

Foi realizado estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado, dose-resposta do efeito analgésico de lornoxicam após cirurgia de remoção do terceiro molar⁸. Foram avaliadas doses de lornoxicam até 32 mg, comparados com placebo e 10 mg de cetorolaco, concluindo que o lornoxicam é um analgésico efetivo com rápida ação e longa duração⁶. Em outro estudo de avaliação analgésica lornoxicam na dose de 2 mg e 8 mg foi comparado com placebo e ibuprofeno 400 mg, para alívio da dor dental pós cirurgia⁵. Após a cirurgia, lornoxicam 8 mg mostrou-se o mais efetivo de todos os tratamentos, sendo que o tempo para “remedicação” foi maior do que 10 horas em 52% dos pacientes do grupo de lornoxicam. Conclui-se que lornoxicam é um analgésico não esteroideal efetivo e de longa duração.

Estudo em pacientes com osteoartrite onde foram utilizados lornoxicam 4 mg três vezes ao dia e 8 mg duas vezes ao dia e diclofenaco 50 mg três vezes ao dia, tomados durante 12 semanas, forneceram melhoras comparáveis em uma série de parâmetros: a severidade da doença (classificada com o Índice de Função de severidade para osteoartrite do quadril e joelho) foi reduzida em 46% dos pacientes em cada grupo, as avaliações de dor objetivas foram melhoradas em 42–48%, a tolerabilidade global foi classificada como boa em 63%, 84% e 71% dos pacientes tomando lornoxicam 4 mg três vezes ao dia, 8 mg duas vezes ao dia e diclofenaco 50 mg três vezes ao dia, respectivamente.⁷

Em estudo comparativo de dois regimes de dosagem de lornoxicam (4 e 8 mg, duas vezes ao dia) com naproxeno 500 mg 2x ao dia em pacientes com artrite reumatóide, ambas as dosagens de lornoxicam foram mais efetivas que o naproxeno e mais seguras no tratamento em longo prazo de artrite reumatoide.¹ O lornoxicam, na dosagem de 6, 8 e 12 mg/dia, tem efeito na osteoartrite do quadril e da articulação do joelho mostrando eficácia, segurança e boa tolerabilidade^{2,7}.

Diversos estudos de variação de dose com lornoxicam foram realizados em pacientes com artrite reumatóide. Eles mostraram que lornoxicam 2–8 mg, duas vezes ao dia, e 4 mg, três vezes ao dia, são mais efetivos do que o placebo⁹. Em um estudo, 57% dos pacientes recebendo lornoxicam até 8 mg, duas vezes ao dia, durante 8 semanas classificaram o alívio da dor como excelente, em comparação com 34% dos pacientes que receberam placebo. O maior estudo, utilizando o Índice Articular de Ritchie padrão, mostrou evidências de uma relação dose-resposta para lornoxicam no controle de artrite reumatóide. Lornoxicam 4 mg três vezes ao dia e 8 mg duas vezes ao dia foram mais efetivos do que 2 e 4 mg duas vezes ao dia e placebo.⁹

Referência bibliográfica

1- Bernstein RM, Frenzel W. A comparative study of 2 dosage regimens of Lornoxicam and a standard dosage of naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *European Journal of Clinical Research* 1995; 7:259-273.

- 2- Berry H, Bird HA, Black C, Blake DR, Freeman AM, Golding DN et al. A double blind, multicentre, placebo controlled trial of lornoxicam in patients with osteoarthritis of the hip and knee. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992; 51:238-242.
- 3- Bias P, Kursten FW. Analgesic therapy in chronic low back pain: comparative study of lornoxicam versus placebo and naproxen. *Der Schmerz* 8[Suppl.1], S50, Abstract P70. 1994.
- 4- Branebjerg, P. E. A multicentre, randomised, double-blind, parallel group design study comparing the therapeutic efficacy and safety of Lornoxicam and Naproxen in patients suffering from acute low-back pain. Data on File. 30-6-1993.
- 5- Cooper SA, Lucyk D, Smith B, Fielding A, Hersh EV, Macafee K et al. An analgesic evaluation of lornoxicam. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1994; 55(2):126 (Abstr. PI-12).
- 6- Desjardins PJ, Norris L, Doku HC, Papageorge M, Chase J. Analgesic efficacy of lornoxicam in dental impaction pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1992; 51(2):123 (Abstr. PI-7)
- 7- Kidd B, Frenzel W. A multicenter, randomized, double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996; 23(9):1605-1611.
- 8- Norholt SE, Sindet-Pedersen S, Bugge C, Branebjerg PE, Ersboll BK, Bastian HL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars. *J Clin Pharmacol* 1995; 35(6):606-614.
- 9- Krimmer, J. A prospective, double-blind, place controlled, dose range finding study with lornoxicam in active rheumatoid arthritis (RA) patients (anatomical stage II) using a fixed dosage regime in parallel treatment groups with 4 days wash-out and an active medication phase of 3 week (CT 60). Data on File. 6-2-1995.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

Lornoxicam é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) pertencente à classe dos oxicams com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias. O modo de ação do lornoxicam é parcialmente baseado na inibição da síntese de prostaglandina (inibição da enzima ciclooxigenase), levando à dessensibilização dos nociceptores periféricos e, conseqüentemente, de inibição da inflamação. Um efeito central na nocicepção que parece ser independente dos efeitos anti-inflamatórios também foi sugerido.

Lornoxicam não tem efeito sobre os sinais vitais (por exemplo, temperatura corporal, frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão arterial, 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 um efeito ulcerogênico sistêmico relacionado com

a inibição da síntese de prostaglandinas, as alterações gastrointestinais são reações adversas comuns após o tratamento com lornoxicam, como pode ser visto com outros AINEs.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

O lornoxicam é absorvido rapidamente e quase completamente pelo trato gastrointestinal. A concentração plasmática máxima é alcançada após aproximadamente 1-2 horas. A biodisponibilidade absoluta do lornoxicam é 90-100%. Nenhum efeito de primeira passagem foi observado. A meia vida de eliminação média é de 3 a 4 horas.

A administração de lornoxicam simultaneamente com as refeições reduz o Cmax em aproximadamente 30% e aumenta o Tmax de 1,5 para 2,3 horas. A absorção do lornoxicam (calculado no AUC) pode ser reduzida em até 20%.

Distribuição

Lornoxicam é encontrado no plasma na forma inalterada e como seu metabólito hidroxilado. A ligação à proteína plasmática do lornoxicam é 99% e não é dependente da concentração.

Metabolismo

Lornoxicam é extensivamente metabolizado no fígado, primeiramente ao metabólito inativo 5-hidroxilornoxicam por hidroxilação. O citocromo CYP2C9 está envolvido nesta metabolização do lornoxicam. Devido ao polimorfismo genético, metabolizadores lentos e extensivos existem para esta enzima, o que pode resultar em acentuado aumento dos níveis plasmáticos de lornoxicam em metabolizadores lentos. O metabólito hidroxilado não apresenta atividade farmacológica. Lornoxicam é metabolizado completamente, e aproximadamente 2/3 é eliminado via fígado e 1/3 via rim como substância inativa.

Quando testado em modelos animais, lornoxicam não induziu enzimas do fígado. Não há evidências nos dados de estudos clínicos, do acúmulo de lornoxicam após administrações repetidas, quando o medicamento é dado de acordo com a dosagem recomendada. Esta informação está apoiada pelos dados de monitoramento do medicamento de 1 ano de estudo.

Eliminação

A meia-vida média do metabólito principal é de 3 a 4 horas. Após a administração oral cerca de 50% é excretados nas fezes e 42% através dos rins, principalmente como 5-hidroxilornoxicam. A meia-vida de eliminação da 5-hidroxilornoxicam é de cerca de 9 horas após uma dose parenteral única ou duas vezes por dia.

Em pacientes idosos, com mais de 65 anos, o clearance é reduzido em 30-40%. Além deste clearance reduzido, não há mudança significativa no perfil cinético de pacientes idosos.

Não há mudança significativa no perfil cinético do lornoxicam em pacientes com falência renal ou hepática, exceto pela acumulação em pacientes com doença hepática crônica após 7 dias de tratamento com doses diárias de 12 e 16 mg.

DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA

Os dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico não mostraram riscos especiais para os seres humanos.

Lornoxicam causou toxicidade renal e ulceração gastrointestinal em estudos de toxicidade de dose única e de doses repetidas em várias espécies.

Em animais, a administração de inibidor da síntese de prostaglandinas mostrou o resultado do aumento da perda pré e pós-implantação do embrião e letalidade embrionária-fetal. Além disso, foram relatados em animais que receberam um inibidor da síntese das prostaglandinas durante o período organogênico (desenvolvimento fetal), aumento da incidência de malformações diversas, inclusive cardiovasculares.

Em ratos, lornoxicam comprometeu a fertilidade (efeitos sobre a ovulação e implantação), e afetou a gravidez e o parto. Em coelhos e ratos, lornoxicam causou o fechamento prematuro do canal arterial devido à inibição da cicloxigenase.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao lornoxicam ou a qualquer um de seus componentes;
- Trombocitopenia;
- Hipersensibilidade (sintomas como asma, rinite, angioedema ou urticária) a outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo o ácido acetilsalicílico;
- Insuficiência cardíaca severa;
- Hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebrovascular e outras doenças hemorrágicas;
- História de hemorragia gastrointestinal ou perfuração, referente à terapia anterior com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides;
- Úlcera peptídica/ hemorragia ativa ou história de úlcera peptídica/ hemorragia recorrente (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou sangramentos comprovados);
- Insuficiência hepática grave;
- Insuficiência renal grave (creatinina sérica > 700 µmol/L);
- o terceiro trimestre de gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Para as seguintes doenças, Xefo[®] somente deverá ser administrado após cuidadosa avaliação do risco-benefício.

- Insuficiência renal: lornoxicam deve ser administrado com precaução em pacientes com insuficiência renal leve (creatinina sérica 150-300 µmol/L) a moderada (creatinina sérica 300-700 µmol/L), devido à dependência à prostaglandina renal para manutenção do fluxo sanguíneo renal. O tratamento com lornoxicam deve ser descontinuado se houver deterioração da função renal durante o tratamento.
- A função renal deve ser monitorada em pacientes submetidos a grandes cirurgias, com insuficiência cardíaca, recebendo tratamento com diuréticos, recebendo tratamento concomitante com medicamentos que são suspeitos ou conhecidamente capazes de causar danos ao rim.
- Pacientes com doença de coagulação do sangue: cuidadoso monitoramento clínico e avaliação laboratorial são recomendados (exemplo: tempo de trombina parcial ativada - TTPA).
- Insuficiência hepática (por exemplo, cirrose hepática): monitoramento clínico e avaliação laboratorial em intervalos regulares devem ser considerados em pacientes com insuficiência hepática visto que acúmulo de lornoxicam (aumento da AUC) pode ocorrer após tratamento com doses diárias de 12-16 mg. Apesar disso, a insuficiência hepática parece não afetar os parâmetros farmacocinéticos do lornoxicam quando comparado com indivíduos saudáveis.
- Tratamentos longos (mais que 3 meses): são recomendadas avaliações laboratoriais regulares da hematologia (hemoglobina), funções renais (creatinina) e enzimas hepáticas.
- Pacientes idosos com mais de 65 anos: é recomendado o monitoramento das funções renais e hepáticas. É aconselhado precaução em pacientes idosos após cirurgia.

O uso de lornoxicam concomitante com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, incluindo inibidores seletivos da 2-cicloxigenase, deve ser evitado.

Eventos adversos podem ser minimizados usando a menor dose efetiva pela menor duração necessária para o controle de sintomas (ver posologia, e risco gastrointestinal e cardíaco abaixo).

Administração de um medicamento antiinflamatório não esteróide pode causar uma redução da formação de prostaglandina dose dependente e precipitar a insuficiência renal. Pacientes com grande risco desta reação são aqueles com função renal debilitada, insuficiência cardíaca, disfunção hepática, aqueles tomando diuréticos e os idosos. A função renal deve ser monitorada nestes pacientes.

Hemorragia gastrointestinal, ulceração e perfuração: hemorragia gastrointestinal, ulceração e perfuração, que podem ser fatais, foram reportadas com todos AINEs a qualquer tempo durante

o tratamento, com ou sem sintomas de advertência ou uma história anterior de eventos gastrointestinais graves.

O risco de hemorragia gastrointestinal, ulceração e perfuração é maior com o aumento da dose de AINEs em pacientes com história de úlcera, principalmente se complicada com hemorragia ou perfuração (ver posologia) e em pacientes idosos. Estes pacientes devem começar o tratamento com a menor dose disponível. Combinação terapêutica com agentes de proteção gástrica (por exemplo, misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deve ser considerada nestes pacientes, e também para pacientes que necessitem e fazem uso concomitante de pequena dose de ácido acetilsalicílico ou outro princípio ativo que provavelmente aumente o risco gastrointestinal (ver interações medicamentosas). É recomendado monitoramento clínico em intervalos regulares.

Pacientes com história de toxicidade gastrointestinal, particularmente quando idosos, devem reportar qualquer sintoma abdominal não usual (especialmente sangramento gastrointestinal) particularmente no estágio inicial do tratamento.

Recomenda-se precaução em pacientes que estão recebendo concomitantemente medicamentos que possam aumentar o risco de ulceração ou sangramento, como corticóides orais, anticoagulantes como varfarina, inibidores seletivos de recaptação de serotonina ou agentes antiplaquetários como ácido acetilsalicílico (ver interação medicamentosa).

Quando ocorrer sangramento gastrointestinal ou ulceração em pacientes recebendo lornoxicam, o tratamento deve ser interrompido.

AINEs devem ser dados com cuidado em pacientes com história de doenças gastrointestinais (colite ulcerativa, doença de Crohn) porque suas condições podem ser exacerbadas (ver reações adversas).

Os idosos têm uma frequência aumentada de reações adversas aos AINEs, especialmente sangramento gastrointestinal e perfuração, que pode ser fatal (ver posologia).

É necessária precaução em pacientes com história de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca, porque retenção de líquidos e edema foram relatados em associação com a terapia com AINEs.

É necessário monitoramento adequado e aconselhamento para os pacientes com história de hipertensão arterial e/ou insuficiência cardíaca congestiva leve a moderada, porque retenção de líquidos e edema foram relatados em associação com a terapia com AINEs.

Ensaio clínico e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração) pode estar associado a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou derrame). Não existem dados suficientes para excluir esse risco para lornoxicam.

Pacientes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquêmica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular apenas devem ser tratados com lornoxicam após cuidadosa consideração. Considerações similares devem ser feitas antes do início do tratamento de longo prazo de pacientes com fatores de risco para doenças cardiovasculares (por exemplo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo).

O tratamento concomitante com AINE e heparina, no contexto de uma anestesia raquidiana ou peridural, aumenta o risco de hematoma espinal / epidural (ver interação medicamentosa).

Reações cutâneas graves, algumas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram relatadas muito raramente em associação com o uso de AINEs (ver reações adversas). Os pacientes parecem estar sob maior risco destas reações no início do curso da terapia, o início da reação ocorre na maioria dos casos no primeiro mês de tratamento. Lornoxicam deve ser interrompido ao primeiro sinal de rash cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

É necessário ter cuidado quando administrado a pacientes sofrendo, ou com história prévia, de asma brônquica porque foi relatado que os AINEs precipitam broncoespasmo nesses pacientes.

Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e com doença mista do tecido conjuntivo, pode haver um aumento do risco de meningite asséptica (ver reações adversas).

Lornoxicam reduz a agregação plaquetária e prolonga o tempo de sangramento e, conseqüentemente, cuidados devem ser tomados ao administrá-lo a pacientes com tendência de aumento de sangramentos.

O tratamento concomitante de AINEs e tacrolimus pode aumentar o risco de nefrotoxicidade devido à redução da síntese de prostaciclina no rim. A função renal deve ser cuidadosamente monitorada em pacientes tratados com terapia combinada.

Como na maioria dos AINEs, foram relatados o aumento ocasional dos níveis das transaminases, aumento da bilirrubina sérica ou outros parâmetros de função hepática, bem como aumentos da creatinina sérica e uréia no sangue, e outras alterações laboratoriais. Caso qualquer anormalidade seja comprovadamente significativa ou persistente a administração de lornoxicam deve ser suspensa e as investigações adequadas prescritas.

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

O uso de lornoxicam, como de qualquer medicamento que conhecidamente inibe a síntese das prostaglandinas e cicloxigenase, pode comprometer a fertilidade e não é recomendado para mulheres que pretendam engravidar. Em mulheres que têm dificuldade em engravidar ou que estão sob investigação da infertilidade, a retirada de lornoxicam deve ser considerada.

Excepcionalmente, a varicela pode estar na origem de complicações infecciosas graves dos tecidos cutâneos e de tecidos moles.

Até o momento, a contribuição dos AINEs no agravamento destas infecções não pode ser descartada. Assim, é aconselhável evitar o uso de lornoxicam em caso de varicela.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Anomalias congênitas têm sido relatadas em associação com administração de AINEs no homem, no entanto, em frequência baixa e parecem não seguir qualquer sistema discernível. Entretanto, devido ao risco de fechamento do canal arterial, o uso de AINEs no último trimestre de gravidez é contraindicado. O início do parto pode ser atrasado e a duração aumentada com uma tendência de aumento da hemorragia em mãe e filho (ver item “contraindicação”). AINEs não deve ser utilizado durante os dois primeiros trimestres da gravidez ou parto, a menos que o benefício potencial para a paciente supere os potenciais riscos para o feto.

Além disso, o uso de AINEs sugere um risco aumentado de aborto espontâneo, malformações cardíacas e de gastrosquise.

Lactação

Em estudos limitados até agora disponíveis, AINEs podem aparecer no leite materno em concentrações muito baixas. AINEs devem, se possível, ser evitado durante a amamentação.

Ver no item “Advertências e precauções”, sobre a fertilidade feminina.

Dirigir ou usar máquinas

Os eventos adversos tais como tonturas, sonolência, fadiga e distúrbios visuais são possíveis depois de tomar AINEs. Se o paciente for afetado, não deve dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Administração concomitante de Xefo e

- outros analgésicos incluindo os inibidores seletivos 2 cicloxigenase: evitar o uso concomitante de 2 ou mais anti-inflamatórios não esteroidais (incluindo a aspirina) porque isto pode aumentar o risco de eventos adversos. (ver item “advertências e precauções”)
- cimetidina: elevação na concentração plasmática do lornoxicam (nenhuma interação entre Xefo e ranitidina, ou Xefo e antiácidos foi demonstrada).
- anticoagulantes: os AINEs podem aumentar o efeito dos anticoagulantes, como as varfarinas, (ver item “advertências e precauções”). Cuidadoso monitoramento de INR deve ser realizado.
- femprocumona: diminuição do efeito do tratamento com femprocumona
- heparina: AINEs aumentam o risco de hematoma espinal ou epidural quando administrada concomitantemente com heparina, no contexto da anestesia espinal ou peridural.
- inibidores ECA: o efeito anti-hipertensivo de inibidores ECA pode diminuir.
- diuréticos: diminuição dos efeitos diuréticos e anti-hipertensivos dos diuréticos de alça e diuréticos tiazídicos. Diuréticos podem aumentar o risco de nefrotoxicidade dos AINEs.
- bloqueadores beta-adrenérgicos: diminuição da eficácia anti-hipertensiva.
- digoxina: diminuição do clearance renal da digoxina.
- corticóides: aumento do o risco de ulceração ou de hemorragia gastrointestinal (ver item “advertências e precauções”).
- antibióticos da classe das quinolonas: dados em animais indicam que os AINEs podem aumentar o risco de convulsões quando associados com antibióticos quinolonas. Os pacientes tomando AINEs e quinolonas podem ter risco aumentado de desenvolver convulsões.
- agentes antiplaquetários: risco aumentado de hemorragia gastrointestinal (ver item “advertências e precauções”).
- outros AINEs: risco aumentado de hemorragia gastrointestinal.
- metotrexato: diminuição da eliminação do metotrexato e possível toxicidade do metotrexato (leucopenia, trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, ulcerações na mucosa). Quando a terapia concomitante precisar ser usada, cuidadoso monitoramento deve ser realizado.
- Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS): aumento do risco de hemorragia gastrointestinal (ver item “advertências e precauções”).
- lítio: diminuição da eliminação de lítio e risco aumentado de toxicidade do lítio (tremor, fraqueza, sede excessiva, confusão). Consequentemente, é necessário o acompanhamento dos níveis séricos de lítio, especialmente durante o início, ajuste e retirada do tratamento.
- ciclosporina: aumento da concentração sérica de ciclosporina. A nefrotoxicidade da ciclosporina pode ser potencializada pelos efeitos mediados pela inibição da prostaglandina renal. Durante o tratamento combinado, a função renal deve ser monitorada.
- sulfaniluréis: risco aumentado de hipoglicemia.
- Indutores e inibidores conhecidos das isoenzimas CYP2C9: lornoxicam (como outros AINEs dependem do citocromo P450 2C9 (isoenzima CYP2C9)) tem interação com conhecidos indutores e inibidores da isoenzima CYP2C9 (ver item “Farmacocinética”).
- tacrolimus: possível risco aumentado de nefrotoxicidade quando AINEs são dadas com tacrolimus. Durante o tratamento combinado, a função renal deve ser monitorada.

- mifepristona: AINEs não deve ser usado por 8-12 dias após a administração do mifepristona porque os AINEs podem reduzir o efeito do mifepristona.
- zidovudina: risco aumentado de toxicidade hematológica quando os AINEs são dados com zidovudina. Há evidências de um aumento do risco de hemartroses e hematomas pelos hemofílicos HIV (+) que recebem tratamento concomitante com zidovudina e ibuprofeno.

Alimentação pode reduzir a absorção do lornoxicam em cerca de 20% e aumentar o C_{max}.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o medicamento acondicionado na embalagem original, em temperatura ambiente (15-30°C) e protegido da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Xefo[®] 8 mg comprimidos revestidos são circulares, sulcados e de cor branca a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para todos os pacientes um sistema de dosagem apropriada deve ser baseada na resposta individual ao tratamento.

Xefo 8 mg comprimido revestido oral deve ser ingerido com um copo de água, podendo ser tomado antes, durante ou após as refeições. O médico irá definir quando o medicamento deve ser tomado, verificando o item advertências da bula, e observando que o lornoxicam é absorvido rapidamente e que quando administrado com alimento tem sua absorção diminuída.

Tratamento da dor associada com lombalgia aguda e crônica e dor pós-operatória:

8 mg a 16 mg por dia dividido em 2 ou 3 doses. A dose diária máxima recomendada é 16 mg.

Artrite reumatóide e osteoartrite:

A dose inicial recomendada é de 12 mg de lornoxicam por dia, dividido em 3 doses. A dose de manutenção não deve exceder 16 mg ao dia (2 comprimidos de 8 mg).

Informação adicional para grupos especiais

Crianças e adolescentes

Não é recomendado o uso de lornoxicam em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos devido à falta de dados de segurança e eficácia.

Idosos

Não é necessária uma dose especial para pacientes idosos acima de 65 anos, mas lornoxicam deve ser administrado com precaução visto que eventos adversos gastrointestinais são menos bem tolerados neste grupo. Os idosos têm aumentado risco de sérias consequências de eventos adversos. Se um AINE for considerado necessário, a menor dose efetiva deve ser usada e pela menor duração. O paciente deve ser monitorado regularmente para hemorragia gastrointestinal durante a terapia com AINE.

Insuficiência renal

Para pacientes com leve a moderada insuficiência renal a máxima dose diária recomendada é 12 mg, dividido em 3 vezes.

Insuficiência hepática

Para pacientes com moderada insuficiência hepática a máxima dose diária recomendada é 12 mg, dividido em 3 doses.

Eventos adversos podem ser minimizados usando a menor dose efetiva pela menor duração necessária para controlar os sintomas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos mais freqüentemente observados de AINEs são de natureza gastrointestinal. Úlceras pépticas, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, por vezes fatais, particularmente nos idosos, podem ocorrer (ver item “advertências e precauções”). Náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, obstipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematêmese, estomatite ulcerativa, exacerbação da colite e doença de Crohn (ver item “advertências e precauções”) foram relatados após a administração de AINEs. Menos freqüentemente, a gastrite tem sido observada. Pancreatite foi relatada muito raramente.

Aproximadamente 21% dos pacientes tratados com lornoxicam reportaram eventos adversos avaliados como, pelo menos, possivelmente relacionados com o tratamento com lornoxicam em estudos clínicos controlados. As reações adversas mais frequentes do lornoxicam incluem

náuseas, dispepsia, indigestão, dor abdominal, vômito e diarreia. Estes sintomas ocorreram geralmente em menos de 10% dos pacientes em estudos disponíveis.

Hipersensibilidade: reações de hipersensibilidade foram relatadas após o tratamento com AINEs. Estes podem consistir em (a) reações alérgicas não específicas e anafilaxia (b) reatividade das vias respiratórias incluindo asma, agravamento da asma, broncoespasmo e dispnéia, ou (c), variadas doenças de pele, incluindo erupções cutâneas de vários tipos, prurido, urticária, púrpura, angiodema e, mais raramente, dermatoses e bolhas (incluindo necrólise epidérmica e eritema multiforme).

Edema, hipertensão e insuficiência cardíaca, têm sido relatados em associação ao tratamento com AINE.

Ensaios clínicos e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINEs (particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração) podem estar associados com um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais (por exemplo, infarto do miocárdio ou derrame cerebral) (ver item “advertências e precauções”).

Excepcionalmente, ocorrência de complicações de infecções graves dos tecidos cutâneos e tecidos moles durante a varicela.

Estão listados abaixo os efeitos adversos que geralmente ocorreram em mais de 0,05% dos 6.417 pacientes tratados em estudos clínicos de fase II, III e IV.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor de cabeça leve e transitória, tontura, sonolência, zumbido, retenção de fluido, edema, náuseas, dor abdominal, dispepsia, estomatite, diarreia, vômito.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): insônia, depressão, nervosismo, vertigem, insuficiência cardíaca (em pacientes com função cardíaca marginal), dor no peito, hipertensão, vasculite, ataque de asma, constipação, flatulência, gastrite, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera na boca, elevação significativa nos testes do fígado (como por exemplo, três vezes o limite normal máximo em TGO e TGP), rash, prurido, eritema, edema facial, fotosensibilidade, artralgia, fadiga, indisposição, febre.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): meningite asséptica (principalmente em pacientes com doença autoimune como lúpus eritematoso, doença mista do tecido conjuntivo), com sintomas como torcicolo, dor de cabeça, náuseas, vômitos, febre e desorientação; neutropenia, agranulocitose, anemia aplástica, eosinofilia, defeitos de coagulação, aplasia exclusivamente em células brancas, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica, febre, arrepios, hipersensibilidade, anafilaxia, reação anafilactóide, broncoespasmo, hiponatremia, confusão, incapacidade de

concentração, disfunção cognitiva, alucinações, parestesias, disgeusia, tremor, enxaqueca, distúrbio de atenção, hipercinesia, hipoestesia, sonolência, toxicidade ocular incluindo visão turva, visão diminuída, visão alterada das cores, campo visual defeituoso, escotoma, ambliopia, diplopia, iridociclite, neurite óptica, melena, hematêmese, esofagite, refluxo gastroesofageal, disfagia, glossite, úlcera peptídica, hemorragia gastrointestinal, sangramento da gengiva, hemorróidas, dermatite, transtorno da pele, rash maculo-papular, urticária, hiperidrose, dor óssea, dor nas costas, cãibra muscular, fraqueza muscular, mialgia, sinovite, pode precipitar insuficiência renal aguda em pacientes que são dependentes de prostaglandina renal para manter o fluxo renal, inflamação, nefrite intersticial, síndrome nefrótica, necrose papilar, nefropatia membranosa, astenia.

Reação muito rara (ocorre entre menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): tosse, rinite, reações severas no fígado (incluindo icterícia e casos de fatais de hepatite), eczema, alterações na unha, psoríase, púrpura, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, alopecia.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Há quatro relatos de overdose. Em uma mulher, lornoxicam 140 mg deu apenas sintomas leves e 800 mg de lornoxicam não deu sintomas em uma mulher 43 anos de idade. Duas crianças ingerido acidentalmente 8 mg e 16 mg, respectivamente, mas não houve sintomas de toxicidade.

Sintomas: dor de cabeça, náusea, vômito, perturbações da visão, dor epigástrica, hemorragia gastrointestinal, raramente diarreia, desorientação, excitação, coma, sonolência, tontura, zumbido, desmaios, ocasionalmente convulsões. Em caso de envenenamento significativo, insuficiência renal aguda e danos ao fígado são possíveis.

Tratamento: nenhum antídoto específico é conhecido. Os pacientes devem ser tratados sintomaticamente, conforme necessário. Dentro de uma hora de ingestão de uma quantidade potencialmente tóxicos, carvão ativado deve ser considerado. Alternativamente, em adultos, lavagem gástrica deve ser considerada dentro de uma hora após a ingestão de uma superdose potencialmente fatal a vida. Boa diurese deve ser assegurada. Funções renais e hepáticas devem ser cuidadosamente monitoradas. Os pacientes devem ser observados, pelo menos por quatro horas após a ingestão de quantidades potencialmente tóxicas.

Convulsões freqüentes ou prolongadas devem ser tratadas com diazepam intravenoso. Outras medidas podem ser indicadas pela condição clínica do paciente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro MS – 1.0974.0216

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior - CRF-SP nº 5143

Fabricado e distribuído, sob licença de Nycomed Danmark ApS, Dinamarca, por:

Fabricado por BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.

Rua Solange Aparecida Montan, 49 - Jandira – SP - CEP 06610-015

CNPJ 49.475.833/0014-12 Indústria Brasileira

Registrado por BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.

Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra – SP

CEP 06767-220 SAC 0800 724 6522

CNPJ 49.475.833/0001-06 Indústria Brasileira

Venda sob prescrição médica



Histórico de alterações do texto de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/06/2014		10451 – Medicamento Novo – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação aos termos médicos na bula do paciente (item 1: para que ser serve este medicamento) e profissional da saúde (item 1: indicações)	VP e VPS	Comprimidos revestido de 4mg e 8mg
28/10/2013	090368/11-34	10458- Medicamento Novo – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	VP e VPS	Comprimidos revestido de 4mg e 8mg

N/A: Não se aplica