



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **1392**

BUENOS AIRES, 06 FEB 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018751-13-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA PHARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada XEFO / LORNOXICAM, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, LORNOXICAM 8 mg, aprobada por Certificado N° 53.067.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 1392

Que a fojas 350 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada XEFO / LORNOXICAM, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, LORNOXICAM 8 mg, aprobada por Certificado N° 53.067 y Disposición N° 2163/06, propiedad de la firma TAKEDA PHARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 314 a 323, 326 a 335 y 338 a 347, para los prospectos y de fojas 324 a 325, 336 a 337 y 348 a 349, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2163/06 los prospectos autorizados por las fojas 314 a 323 y los rótulos autorizados por las fojas 324 a 325, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 1392

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.067 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018751-13-5

DISPOSICIÓN N° **1392**

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1392** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.067 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TAKEDA PHARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: XEFO / LORNOXICAM, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, LORNOXICAM 8 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2163/06.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000039-06-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos.	-----	Prospectos de fs. 314 a 323, 326 a 335 y 338 a 347, corresponde desglosar de fs. 314 a 323. Rótulos de fs. 324 a 325, 336 a 337 y 348 a 349, corresponde desglosar de fs. 324 a 325.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma TAKEDA PHARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 53.067 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....^{06 FEB 2015} del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-018751-13-5

DISPOSICIÓN N° **1 39 2**

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

1 39 2

06 FEB 2015



PROYECTO DE ROTULO

XEFO

LORNOXICAM 8 mg

Inyectable

3 Frasco ampolla + ampolla disolvente

Venta Bajo Receta

Industria Alemana

Formula:

Cada frasco-ampolla contiene:

Lornoxicam	8,0 mg
Manitol.....	100,0 mg
Edetato disódico.....	0,2 mg
Trometanol.....	12,0 mg

Ampolla solvente contiene: Agua para inyectables c.s.p. 2 ml

Una vez reconstituido en 2 ml de solvente, la solución contiene 4 mg/ml de Lornoxicam.

Preparar inmediatamente antes de su uso.

Posología y modo de administración: Ver folleto interno

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

PRESENTACIONES: Idéntico texto llevarán las presentaciones conteniendo 5, 10 y 50 frascos ampollas y ampollas solventes, las últimas de uso hospitalario.

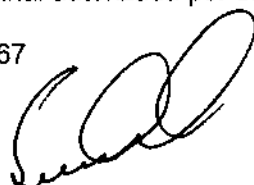
CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

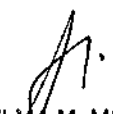
No almacenar a temperaturas superiores a 25 °C. Mantener la ampolla en el envase externo.

No utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el envase.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.067
Lote N°:
Partida N°


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

1392



Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

Elaborado en:

Wasserburger Arzneimittelwerk GmbH, Herderstrasse 2, 83512 Wasserburger, Alemania.

Acondicionado en:

Takeda Austria GmbH, St Peter Strasse 25, 4020 – Linz, Austria

Importado y Distribuido por:

TAKEDA PHARMA S.A.

Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



PROYECTO DE PROSPECTO

XEFO

LORNOXICAM 8 mg

Inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Alemana

Formula:

Cada frasco-ampolla contiene:

Lornoxicam	8,0 mg
Manitol.....	100,0 mg
Edetato disódico.....	0,2 mg
Trometanol.....	12,0 mg

Ampolla solvente contiene: Agua para inyectables c.s.p. 2 ml

Una vez reconstituido en 2 ml de solvente, la solución contiene 4 mg/ml de Lornoxicam.

Preparar inmediatamente antes de su uso.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente analgésico, antiinflamatorio.

INDICACIONES

Alivio a corto plazo del dolor agudo de leve a moderado.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

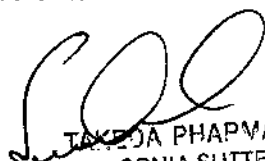
FARMACODINAMIA


Grupo fármaco-terapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos, de tipo oxicam y código ATC: M01 AC05.

Xefo es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas y pertenece a la clase oxicam. El modo de acción de Lornoxicam está relacionado principalmente con la inhibición de la síntesis de prostaglandina (inhibición de la enzima ciclooxigenasa) llevando a la desensibilización de los nociceptores periféricos y, en consecuencia, a la inhibición de la inflamación. También se ha sugerido un efecto central sobre la nocicepción, el cual pareciera ser independiente de los efectos antiinflamatorios.

Xefo no afecta las constantes vitales (p. ej., temperatura corporal, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, presión arterial, ECG, espirometría).

Las propiedades analgésicas de Xefo han demostrado ser exitosas en diversos ensayos clínicos realizados durante el desarrollo del fármaco.


TAFEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
 DIRECTORA TÉCNICA


ZILMA M. MOYSA
TAFEDA PHARMA S.A.
 Apoderada

Debido a la irritación gastrointestinal local y al efecto ulcerogénico sistémico relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandina (PG), las secuelas gastrointestinales son efectos secundarios frecuentes luego del tratamiento con Lornoxicam como se ha observado con otros AINE.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Lornoxicam en polvo 8 mg inyectable es de administración intravenosa (IV) e intramuscular (IM). Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan aproximadamente 0,4 horas después de la inyección IM. La biodisponibilidad absoluta (calculada con AUC) luego de la administración IM es de 97%.

Distribución

Lornoxicam se encuentra inalterado en el plasma y como metabolito hidroxilado. El enlace proteico plasmático de Lornoxicam es 99% y no depende de la concentración.

Biotransformación

Lornoxicam es metabolizado en gran parte en el hígado, convirtiéndose principalmente en 5-hidroxilornoxicam inactivo por hidroxilación. CYP2C9 está involucrado en esta biotransformación de Lornoxicam. Debido al polimorfismo genético, existen metabolizadores de acción lenta y rápida para esta enzima, lo cual pudiera resultar en un marcado aumento en los niveles plasmáticos de Lornoxicam en metabolizadores de acción lenta. El metabolito hidroxilado no presenta actividad farmacológica. Lornoxicam es metabolizado por completo y se elimina como sustancia inactiva 2/3 en el hígado y 1/3 en los riñones aproximadamente.

En los ensayos realizados con animales, Lornoxicam no indujo a las enzimas hepáticas. Partiendo de datos obtenidos en ensayos clínicos, no hay pruebas que demuestren la acumulación de Lornoxicam luego de ser administrado repetidas veces, al ser dado según la dosis recomendada. Este hallazgo fue respaldado por los datos de control farmacológico obtenidos en estudios a largo de un año.

Eliminación

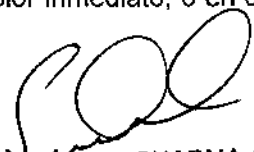
La semivida media de eliminación del compuesto original es de 3 a 4 horas. Luego de la administración por vía oral, alrededor del 50% es excretado por las heces y el 42% a través de los riñones, mayormente como 5- hidroxilornoxicam. La semivida de eliminación del 5-hidroxilornoxicam es de unas 9 horas luego de una dosis parenteral diaria única o doble.

En pacientes mayores de 65 años, la eliminación se reduce en un 30-40%. Aparte de reducirse la eliminación, no hay un cambio significativo en el perfil cinético de Lornoxicam en este tipo de pacientes.

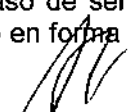
No hay cambios significativos en el perfil cinético de Lornoxicam en pacientes con insuficiencia hepática o renal, excepto en lo que respecta a la acumulación en pacientes con enfermedad hepática crónica después de 7 días de tratamiento con dosis diarias de 12 y 16 mg.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Esta forma de aplicación específica debe ser usada únicamente en caso de ser necesario un alivio del dolor inmediato, o en caso de que una aplicación por vía oral o en forma de supositorio



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

1392



no fuera posible. Generalmente, el tratamiento debe constar de una sola inyección únicamente para el comienzo de la terapia.

El régimen de dosis apropiado debe ser establecido según la respuesta individual al tratamiento de cada paciente.

Dolor

Dosis recomendada: 8 mg por vía endovenosa o intramuscular. La dosis diaria no debe exceder los 16 mg. Algunos pacientes pueden necesitar más de los 8 mg administrados durante las primeras 24 horas.

La administración es por vía endovenosa (EV) o inyección intramuscular (IM). Cuando es administrada a través de una inyección EV, la duración de ésta debe ser de al menos 15 segundos, y para una inyección IM por lo menos de 5 segundos.

Una vez preparada la solución la aguja debe ser cambiada. Para una inyección intramuscular debe usarse una aguja lo suficientemente larga para una inyección intramuscular profunda.

El producto farmacéutico es para ser utilizado una sola vez.

Precauciones especiales de eliminación y manipulación

La solución correspondiente a la inyección se prepara disolviendo el contenido de una ampolla en el agua de inyección que acompaña a la ampolla, inmediatamente antes de su uso. La apariencia del producto luego de su reconstitución es la de un líquido amarillo cristalino.

En caso de notar signos evidentes de deterioro en el medicamento, el producto debe ser eliminado.

Lornoxicam ha demostrado compatibilidad con 0,9% NaCl, 5% dextrosa (glucosa) y solución de Ringer. Este medicamento no puede ser mezclado con otros, excepto los mencionados.

Información adicional para sectores especiales de la población

Niños y adolescentes

Lornoxicam no está recomendado para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.

Ancianos

No se requiere una modificación especial en la dosis en pacientes mayores de 65 años, a no ser que exista una disminución en la función renal o hepática. Lornoxicam debe ser administrado con precaución, ya que los efectos adversos gastrointestinales son menos tolerados en este grupo de personas (ver Advertencias y precauciones).

Insuficiencia renal

Para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, debe ser considerada una reducción en la dosis (ver Advertencias y precauciones).

Insuficiencia hepática

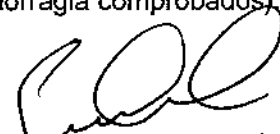
Para pacientes con insuficiencia hepática moderada, debe ser considerada una reducción en la dosis (ver Advertencias y precauciones).

Los efectos adversos pueden minimizarse empleando la dosis eficaz mínima durante el mínimo tiempo necesario para controlar los síntomas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Lornoxicam o a cualquiera de los excipientes.

- Trombocitopenia.
- Hipersensibilidad (síntomas como asma, rinitis, angioedema o urticaria) a otros AINE, incluido el ácido acetilsalicílico.
- Insuficiencia cardíaca grave.
- Hemorragia gastrointestinal, cerebrovascular, u otros tipos de hemorragias.
- Historial de perforación o hemorragia gastrointestinal, en relación con tratamientos anteriores a base de AINE.
- Hemorragia/úlceras pépticas recurrente activa o previa (dos o más episodios de úlcera o hemorragia comprobados).


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA


TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (creatinina sérica > 700 $\mu\text{mol/L}$).
- Tercer trimestre de embarazo

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Dados los siguientes trastornos, Lornoxicam debe ser administrado únicamente luego de una detenida evaluación de riesgo-beneficio:

- Insuficiencia renal: Lornoxicam debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve (creatinina sérica 150-300 $\mu\text{mol/l}$) a moderada (creatinina sérica 300-700 $\mu\text{mol/l}$) debido a la dependencia de prostaglandinas renales para el mantenimiento del flujo sanguíneo renal. El tratamiento con Lornoxicam debe ser interrumpido si la función renal se deteriora durante el mismo.
- Las funciones renales deben ser controladas en pacientes que se sometan a intervenciones quirúrgicas mayores, padezcan insuficiencia cardíaca, sean tratados con diuréticos, o estén recibiendo un tratamiento concomitante con fármacos que se sospecha o sabe pueden provocar daños a los riñones.
- Pacientes con trastornos de coagulación de la sangre: Se recomienda realizar un control clínico cuidadoso y análisis de laboratorio (p. ej., tiempo de tromboplastina parcial activada).
- Insuficiencia hepática (p. ej., cirrosis hepática): En pacientes con insuficiencia hepática, deben ser considerados los controles clínicos y análisis de laboratorio a intervalos regulares, ya que puede ocurrir la acumulación de Lornoxicam (incremento de la ABC) luego del tratamiento con dosis diarias de 12-16 mg. Más allá de eso, la insuficiencia hepática no parece afectar los parámetros farmacocinéticos de Lornoxicam en comparación con sujetos sanos.
- Tratamiento a largo plazo (más de 3 meses): Se recomienda realizar análisis de laboratorio con regularidad para evaluar la hematología (hemoglobina), las funciones renales (creatinina) y las enzimas hepáticas.
- Pacientes mayores de 65 años: Se recomienda el control de las funciones renales y hepáticas. Se aconseja actuar con precaución en el caso de pacientes ancianos que hayan sido intervenidos quirúrgicamente.


Se debe evitar el uso de Lornoxicam con AINE concomitantes, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Los efectos no deseados pueden minimizarse con la dosis efectiva mínima durante el mínimo tiempo necesario para controlar los síntomas.

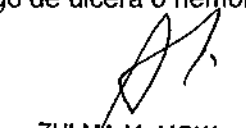
Perforación, úlcera y hemorragia gastrointestinal: con todos los AINE se han notificado casos de perforación, úlcera y hemorragia GI, pudiendo ser fatales, en cualquier momento del tratamiento con o sin síntomas de advertencia o con historial previo de episodios GI graves.

El riesgo de perforación, úlcera o hemorragia GI es mayor con el aumento en las dosis de AINE en pacientes con historial de úlcera, en particular si hubo complicaciones por hemorragia o perforación y en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis posible. En el caso de estos pacientes, debe considerarse un tratamiento combinado con agentes protectores (p.ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) así como también en pacientes que requieran una dosis baja concomitante de ácido acetilsalicílico u otras sustancias activas que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal. Se recomienda el control clínico en intervalos regulares.

Los pacientes con historial de toxicidad G, particularmente en personas de edad avanzada, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia GI) sobre todo en las etapas iniciales del tratamiento. Se recomienda precaución en el caso de pacientes que estén tomando medicamentos concomitantes como corticoides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios como el ácido atecilsalicílico, ya que éstos pueden aumentar el riesgo de úlcera o hemorragia.



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTIL
DIRECTORA TÉCNICA



ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

En caso de úlcera o hemorragia GI en pacientes que estén tomando Lornoxicam, debe interrumpirse el tratamiento.

Los AINE deben administrarse con cuidado a pacientes con un historial de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que pueden agravar el trastorno.

Las personas de edad avanzada presentan reacciones adversas a los AINE con mayor frecuencia, en especial pueden producirse casos de perforación y hemorragia gastrointestinal, que podrían resultar fatales.

Se debe tener precaución en pacientes con historial de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se han notificado casos de retención de líquido y de edema asociados al tratamiento con AINE.

Se requiere el control y el asesoramiento apropiado para aquellos pacientes con historial de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, ya que se han notificado casos de retención de líquido y de edema asociados al tratamiento con AINE.

Los ensayos clínicos y estudios epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINE (en particular en dosis elevadas y en tratamiento a largo plazo) puede estar asociado a un pequeño aumento en los episodios de trombosis arterial (por ejemplo, un infarto de miocardio o apoplejía). No hay información suficiente como para excluir tal riesgo en el caso de Lornoxicam.

Los pacientes que sufren de hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica, y/o enfermedad cerebrovascular solo deben ser tratados con Lornoxicam luego de una cuidadosa evaluación del caso. Una consideración similar deberá realizarse antes de iniciar un tratamiento a largo plazo en pacientes con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

El tratamiento concomitante con AINE y heparina cuando se ha aplicado anestesia espinal o epidural aumenta el riesgo de hematoma espinal/epidural.

En muy raras ocasiones, se han notificado reacciones cutáneas graves asociadas al uso de AINE, algunas de las cuales pueden resultar fatales, entre ellas dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes parecen correr mayor riesgo de padecer estas reacciones al comienzo del tratamiento. La reacción aparece durante el primer mes de tratamiento en la mayoría de los casos. Ante la primera aparición de erupciones cutáneas, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad, se deberá discontinuar el uso de Lornoxicam.

Se deberá tener precaución al administrar el medicamento a pacientes que tengan antecedentes o padezcan de asma bronquial, ya que se ha informado que los AINE pueden precipitar episodios de broncoespasmo en dichos pacientes.

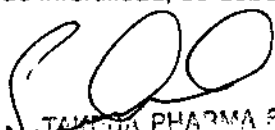
En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y trastornos del tejido conectivo mixto puede haber un mayor riesgo de meningitis aséptica.

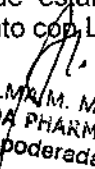
Lornoxicam reduce la agregación plaquetaria y prolonga la duración de la hemorragia, por lo que se debe tener especial cuidado al administrarlo a pacientes con mayor tendencia a sufrir hemorragias.

El tratamiento concomitante con AINE y tracolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis de prostaciclina en el riñón. En consecuencia, la función renal debe ser controlada de cerca en pacientes que reciben una terapia combinada con dichos fármacos.

Al igual que ocurre con la mayoría de los AINE, se ha notificado un aumento ocasional en el nivel de transaminasas séricas, bilirrubina sérica u otros parámetros de la función hepática, así como un aumento de la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre, además de otras anomalías en análisis de laboratorio. Si alguna de estas anomalías resultara significativa o persistente, la administración de Lornoxicam debe ser suspendida y se deberá realizar la investigación correspondiente.

El uso de Lornoxicam, como el de cualquier fármaco conocido para la inhibición de la síntesis de la ciclooxigenasa/prostaglandina, puede afectar la fertilidad y no se recomienda a mujeres que intentan concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están llevando a cabo estudios de infertilidad, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Lornoxicam.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTER
DIRECTORA TÉCNICA


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

Excepcionalmente, la varicela puede ser la causa de graves complicaciones infecciosas cutáneas y de los tejidos blandos. Hasta la fecha, no puede descartarse que los AINE contribuyan al empeoramiento de estas infecciones. Por consiguiente, se aconseja evitar el uso de Lornoxicam en el caso de varicela.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de Lornoxicam y:

Cimetidina: Aumento en las concentraciones plasmáticas de Lornoxicam (No se ha demostrado que haya interacción entre Lornoxicam y la ranitidina ni entre Lornoxicam y los antiácidos).

Anticoagulantes: Los AINE pueden intensificar los efectos de anticoagulantes como la warfarina. Se debe controlar con atención el RNI.

Fenprocumona: Disminuye el efecto del tratamiento con fenprocumona.

Heparina: Los AINE aumentan el riesgo de hematoma espinal o epidural cuando se administran en concomitancia con heparina y se ha aplicado anestesia espinal o epidural.

Inhibidores ECA: El efecto antihipertensor del inhibidor ECA puede disminuir.

Diuréticos: Disminuye el efecto diurético y antihipertensor de los diuréticos de asa, diuréticos tiazídicos, y diuréticos ahorradores de potasio.

Bloqueadores beta adrenérgicos: Disminuye la eficacia antihipertensora.

Bloqueador del receptor de angiotensina II: Disminuye la eficacia antihipertensora.

Digoxina: Disminuye la eliminación renal de la digoxina.

Corticoesteroides: Mayor riesgo de hemorragia o úlcera gastrointestinal.

Antibióticos quinolónicos: Mayor riesgo de crisis

Agentes antiplaquetarios: Mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Otros AINE: Mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Metotrexato: Aumento de las concentraciones séricas de metotrexato.

Puede aumentar la toxicidad. Si es necesario el tratamiento concomitante, deben realizarse controles exhaustivos.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Litio: Los AINE inhiben la eliminación renal del litio, por lo que la concentración sérica de litio puede superar los límites de toxicidad. Por lo tanto, los niveles de litio sérico deben ser controlados, especialmente, durante el comienzo, la modificación y la suspensión del tratamiento.

Ciclosporina: Aumento en la concentración sérica de la ciclosporina. La nefrotoxicidad de la ciclosporina puede verse aumentada por los efectos mediadores de la prostaglandina renal. La función renal debe ser controlada durante el tratamiento combinado.

Sulfonilureas: (p. ej., glibenclámda): Mayor riesgo de hipoglucemia.

Inductores e inhibidores conocidos de las isoenzimas CYP2C9: El Lornoxicam (al igual que otros AINE que dependen del citocromo P450 2C9 [isoenzima CYP2C9]) interactúa con inductores e inhibidores conocidos de las isoenzimas CYP2C9.

Traocolimus: Aumenta el riesgo de nefrotoxicidad debido a la disminución en la síntesis de prostaciclina en el riñón. La función renal debe ser controlada durante el tratamiento combinado.

Pemetrexed: Los AINE pueden disminuir la eliminación renal del pemetrexed resultando así en una mayor toxicidad renal y gastrointestinal, y mielosupresión.

DATOS PRECLINICOS DE SEGURIDAD

Los datos de los estudios no clínicos demuestran que no hay peligro para los seres humanos, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad en dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinógeno.

En estudios de toxicidad de dosis única y repetida en varias especies, Lornoxicam causó toxicidad renal y úlcera gastrointestinal.

TAKEDA PHARMA S.A.
BOCA RATON, FLORIDA
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

Los estudios realizados en animales han demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de la prostaglandina resulta en una mayor pérdida pre y postimplante y mortalidad embrifetal.

Además, con la administración del inhibidor de la síntesis de la prostaglandina durante el período órgano-genético, se demostró un aumento en las incidencias de malformaciones, incluyendo la malformación cardiovascular.

En ratas, Lornoxicam afectó la fertilidad (efectos sobre la ovulación e implantación). En conejos y ratas, Lornoxicam provocó el cierre prematuro del ductus arterioso debido a la inhibición de la ciclooxigenasa.

Embarazo

Lornoxicam está contraindicado en el tercer trimestre del embarazo y no debe ser utilizado durante el primer ni el segundo trimestre de embarazo, así como tampoco durante el parto, ya que no se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos al fármaco.

No existen datos suficientes sobre el uso de Lornoxicam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva .

La inhibición de la síntesis de prostaglandina puede afectar desfavorablemente el embarazo y/o el desarrollo embrión/feto. Los datos obtenidos de estudios epidemiológicos sugieren que existe un mayor riesgo de aborto y de malformación cardíaca cuando se utiliza un inhibidor de la síntesis de prostaglandina al comienzo del embarazo. Se cree que el riesgo aumenta junto con la dosis y duración del tratamiento. Estudios realizados en animales han demostrado que la administración de un inhibidor de síntesis de prostaglandina, provoca un aumento en la pérdida pre y post implante y mortalidad embrifetal. No deben administrarse inhibidores de la síntesis de prostaglandina durante el primer y segundo trimestre de embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Los inhibidores de la síntesis de prostaglandina administrados durante el tercer trimestre de embarazo pueden exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar (cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar) y a una disfunción renal que puede llevar a una insuficiencia renal y, en consecuencia, a una menor cantidad de líquido amniótico. Hacia el final del embarazo, los inhibidores de la síntesis de prostaglandina pueden exponer a la madre y al feto a una hemorragia más prolongada e inhibir las contracciones uterinas, lo que puede retrasar o prolongar el parto. En consecuencia, el uso de Lornoxicam está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo.

Lactancia

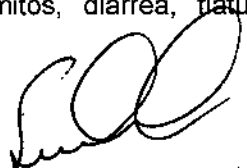

No hay datos suficientes sobre la excreción de Lornoxicam en la leche materna. Lornoxicam se excreta en la leche de ratas lactantes en concentraciones relativamente altas. Por ende, Lornoxicam no debe ser utilizado en mujeres que estén en período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas


Los pacientes que presenten mareos y/o somnolencia durante el tratamiento con Lornoxicam deben abstenerse de conducir y utilizar máquinas

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas de los AINE observadas con más frecuencia son de tipo gastrointestinal. Pueden ocurrir úlcera péptica, perforación o hemorragia GI, en algunas ocasiones fatales, en especial en ancianos . Tras la administración de AINE se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena,



BRUNO ESCOBAR S.A.
ROMA SUI
DIRECTORA TÉCNICA



ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

1392



hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn. Con menor frecuencia, se han observado casos de gastritis.

Es esperable que aproximadamente el 20% de los pacientes tratados con Lornoxicam experimenten reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes de Lornoxicam incluyen náuseas, dispepsia, indigestión, dolor abdominal, vómitos y diarrea. Estos síntomas han ocurrido de forma general en menos del 10% de los pacientes, según los estudios disponibles.

Se han notificado casos de edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca asociados al tratamiento con AINE.

Los ensayos clínicos y los estudios epidemiológicos sugieren que el uso de algunos AINE (particularmente, en dosis elevadas y en tratamientos a largo plazo) puede estar asociado a un aumento del riesgo de episodios de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio o apoplejía).

Excepcionalmente, durante la varicela ocurren serias complicaciones infecciosas cutáneas y de los tejidos blandos.

A continuación, se detallan los efectos adversos, que se han dado en general en más del 0,05% de un total de 6.417 pacientes tratados en ensayos clínicos de fases II, III y IV.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$), desconocido (no puede ser calculado con la información disponible).

Infecciones e infestaciones

Raros: Faringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: Anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragia prolongada

Muy raros: Equimosis. Se ha notificado que los AINE pueden causar trastornos hematológicos potencialmente severos, como neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica como efectos de clase.

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: Hipersensibilidad, reacción anafiláctica y anafilaxis.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Poco frecuentes: Anorexia, cambios en el peso

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio, depresión.

Raros: Confusión, nerviosismo, agitación.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dolor de cabeza leve y temporal, mareo.

Raros: Somnolencia, parestesia, disgeusia, temblor y migraña.

Muy raros: Meningitis aséptica en pacientes con LES y trastornos del tejido conectivo mixto.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Conjuntivitis

Raros: Alteración de la visión

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo, zumbido en los oídos.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Palpitaciones, taquicardia, edema, insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: enrojecimiento, edema.

Raros: Hipertensión, acaloramiento, hemorragia, hematoma.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos

Poco frecuentes: Rinitis

Raros: Disnea, tos, broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, vómitos.

Poco frecuentes: Estreñimiento, flatulencia, eructos, sequedad de boca, gastritis, úlcera gástrica, dolor abdominal superior, úlcera duodenal, úlcera bucal.

Trastornos hepatobiliares

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

1392



Poco frecuentes: Aumento de las pruebas de la función hepática, SGPT (ALT) o SGOT (AST).
Muy raros: Hepatotxicidad que causa, por ejemplo, insuficiencia hepática, hepatitis, ictericia y colestasis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción, prurito, hiperhidrosis, erupción eritematosa, urticaria y angioedema, alopecia.

Raros: Dermatitis y eczema, púrpura.

Muy raros: Edema y reacciones bullosas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuentes: Artralgia.

Raros: Dolor óseo, espasmos musculares, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Raros: Nocturna, trastornos misionales, aumento en los niveles de creatinina y nitrógeno ureico en sangre.

Muy raros: Lornoxicam puede precipitar una insuficiencia renal aguda en pacientes con insuficiencia renal preexistente, con dependencia a las prostaglandinas renales para el mantenimiento del flujo sanguíneo renal : La nefrotoxicidad en diversas formas, incluyendo la nefritis y el síndrome nefrótico, ha sido asociada con los AINE como efecto de clase.

Trastornos generales y trastornos del lugar de administración

Poco frecuentes: Malestar generalizado, edema facial

Raros: Astenia

SOBREDOSIFICACIÓN

Hasta el momento, no se han registrado casos de sobredosis que permitan definir sus consecuencias o sugerir tratamientos específicos. No obstante, puede esperarse que después de una sobredosis con Lornoxicam aparezcan los siguientes síntomas: Náuseas, vómitos, síntomas a nivel cerebral (mareos, alteración en la visión). Entre los síntomas severos se encuentran la ataxia hasta llegar al coma y calambres, daños hepáticos y renales y posibles trastornos de la coagulación. En el caso de una sobredosis real o sospechada, debe suspenderse la administración del medicamento. Debido a su breve semivida, Lornoxicam se excreta rápidamente. Lornoxicam no se puede eliminar por diálisis. Hasta la fecha, no se conoce ningún antídoto específico. Los trastornos gastrointestinales pueden tratarse, por ejemplo, con un análogo de la prostaglandina o con ranitidina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

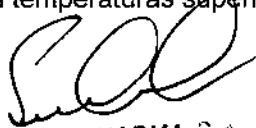
Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones

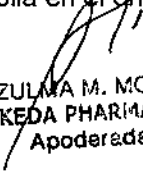
Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

PRESENTACIONES: Envases conteniendo 1,3, 5, 10 y 50 frascos ampollas y ampollas solventes, las últimas de uso hospitalario.


CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

No almacenar a temperaturas superiores a 25 °C. Mantener la ampolla en el envase externo.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUT S.M.
DIRECTORA TECNICA


ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

11389 2



No utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el envase.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 53.067

Fecha de última revisión:

Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

Elaborado en:
Wasserburger Arzneimittelwerk GmbH, Herderstrasse 2, 83512 Wasserburger, Alemania.


Acondicionado en:
Takeda Austria GmbH, St Peter Strasse 25, 4020 – Linz, Austria

Importado y Distribuido por:


TAKEDA PHARMA S.A.
Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada