

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAIGALOR 8 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene lornoxicam 8 mg

Eccipienti: lattosio monoidrato 90 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film per uso orale.

Compresse rivestite di forma rotonda, di colore da bianco a lievemente giallino con linea di prerottura su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Dolore

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

Osteoartrite ed Artrite Reumatoide

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

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

Informazioni aggiuntive per particolari gruppi di pazienti

Bambini ed adolescenti

L'impiego di lornoxicam non è raccomandato nei bambini ed adolescenti sotto i 18 anni di età a causa di una mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Anziani

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

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E' richiesta cautela se somministrato a pazienti che soffrono o hanno sofferto di asma bronchiale poiché i FANS sono descritti come responsabili dell'aggravamento del broncospasmo in tali pazienti.

Nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) e connettivite mista potrebbe aumentare il rischio di meningite asettica.

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

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

Come per molti FANS, sono stati segnalati aumenti occasionali dei livelli di transaminasi sierica, aumenti della bilirubina sierica o di altri parametri della funzione epatica, così come aumenti della creatinina sierica e dell'azoto ureico nel sangue ed altre anomalie dei parametri di laboratorio. Nel caso in cui tali

anormalità siano significative o persistano nel tempo si deve interrompere la somministrazione di lornoxicam e devono essere prescritte indagini adeguate.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficienza di Lapp lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

Eccezionalmente, la varicella può essere all'origine di complicazioni infettive gravi della cute e dei tessuti molli.

Ad oggi, non può essere escluso un fattivo ruolo dei FANS nel peggioramento di queste infezioni. Perciò, è consigliabile evitare l'uso di lornoxicam in caso di varicella.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La concomitante somministrazione di lornoxicam con:

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

Le compresse Taigalor rivestite con film presentano un assorbimento ritardato di lornoxicam quando vengono assunte con il cibo. Pertanto, Taigalor compresse rivestite con film non deve essere assunto con il cibo quando è richiesto un rapido instaurarsi dell'efficacia (sollievo dal dolore).

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

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

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

Allattamento

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

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

Eccezionalmente, manifestazione di complicazioni infettive serie della cute e dei tessuti molli durante la varicella.

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

Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); Non comune ($\geq 1/1000$, $<1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); Molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni

Rari: Faringite.

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Molto raro: Ecchimosi. I FANS sono stati ritenuti responsabili di patologie ematologiche potenzialmente severe quali neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica, ed anemia emolitica come effetti di classe.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Ipersensibilità, reazione anafilattoide e anafilassi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Anoressia, variazioni di peso.

Disturbi psichiatrici

Non comune: Insonnia, depressione.

Raro: Confusione, nervosismo, agitazione.

Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalea lieve e transitoria, vertigini.

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

Molto raro: meningite asettica in pazienti con LES e connettivite mista (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dell'occhio

Non comune: Congiuntivite

Raro: Disturbi della visione.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigini, tinnito.

Patologie cardiache

Non comune: Palpitazioni, tachicardia, edema, insufficienza cardiaca.

Patologie vascolari

Non comune: Rossore, edema.

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Rinite.

Raro: Dispnea, tosse, broncospasmo.

Patologie gastrointestinali

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

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

Raro: Melena, ematemesi, stomatite, esofagite, reflusso gastroesofageo, disfagia, stomatite aftosa, glossite, ulcera peptica perforata, emorragia gastrointestinale.

Patologie epatobiliari

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

Molto raro: Epatotossicità che si può manifestare per es. con insufficienza epatica, epatite, ittero e colestasi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Rash, prurito, iperidrosi, rash eritematoso, orticaria e angioedema, alopecia.

Rari: Dermatite e eczema, porpora.

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Artralgia.

Raro: Dolore alle ossa, spasmi muscolari, mialgia.

Patologie renali ed urinarie

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

Molto raro: lornoxicam può causare insufficienza renale acuta nei pazienti con preesistente danno renale, in quanto dipendono dalle prostaglandine renali per il mantenimento del flusso sanguigno renale (vedere paragrafo 4.4). La nefrotossicità in varie forme incluse nefrite e sindrome nefrosica è stata associata ai FANS come effetto di classe.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Malessere, edema facciale.

Raro: Astenia.

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antinfiammatori ed antireumatici, non steroidei, oxicam-derivati.

Codice ATC: M01 AC05

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

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

Eliminazione

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Povidone K30

Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Film:
Macrogol
Titanio diossido (E171)
Talco
Ipromellosa

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister accoppiato in PVC/PVDC/alluminio.
Confezione da 30 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Italia S.p.a.
Via Elio Vittorini 129
00144 Roma

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

TAIGALOR 8 mg compresse rivestite con film- 30 compresse – AIC n.: 029304033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: Febbraio 1997
Rinnovo: Febbraio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Taigalor 8 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 8 mg di lornoxicam.

Dopo ricostituzione in 2 ml di solvente, la soluzione ricostituita contiene 4 mg/ml di lornoxicam.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: sostanza solida, gialla

Solvente: liquido incolore, limpido, praticamente privo di particelle

L'osmolarità della soluzione ricostituita è di circa 328 mosmol/kg e il pH è circa 8,7

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questa specifica formulazione deve essere utilizzata solo quando è necessaria una rapida comparsa del sollievo del dolore, o quando non è possibile utilizzare una formulazione orale o per via rettale. Generalmente il trattamento dovrebbe prevedere una singola iniezione per iniziare la terapia.

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

Dolore

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

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

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

Per ulteriori istruzioni sul trattamento del prodotto prima della somministrazione vedere paragrafo 6.1.

Il contenuto del flaconcino è esclusivamente monouso.

Informazioni aggiuntive per particolari gruppi di pazienti.

Bambini ed adolescenti

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

Anziani

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

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

- Insufficienza renale: lornoxicam deve essere somministrato con precauzione nei pazienti con insufficienza renale da lieve (creatinina sierica 150-300 µmol/l) a moderata (creatinina sierica 300 – 700 µmol/l) poichè il mantenimento del flusso sanguigno renale è dipendente dalle prostaglandine renali. Nel caso in cui durante il trattamento si osservi un deterioramento della funzione renale, si deve interrompere la somministrazione di lornoxicam.
- La funzionalità renale deve essere monitorata nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore, con scompenso cardiaco, sottoposti a terapia con diuretici o ad un trattamento concomitante con medicinali per i quali si sospetti, o sia nota, capacità di causare un danno renale.
- Pazienti con disturbi della coagulazione: si raccomanda un attento monitoraggio clinico e una valutazione accurata degli esami di laboratorio (ad es. APTT).
- Insufficienza epatica (ad es. cirrosi epatica): nei pazienti con insufficienza epatica si deve istituire ad intervalli regolari un monitoraggio clinico ed una valutazione degli esami di laboratorio poichè, a seguito di trattamento con dosaggi giornalieri di 12-16 mg, si può verificare un accumulo di lornoxicam (aumento dell'AUC). Fenomeni di accumulo a parte,

l'insufficienza epatica non sembra influire sui parametri farmacocinetici di lornoxicam, peraltro comparabili a quelli osservati in pazienti sani.

- Trattamento prolungato (superiore ai 3 mesi): si raccomandano regolari valutazioni degli esami di laboratorio indicativi dell'ematologia (emoglobina), della funzione renale (creatinina) e dell'attività enzimatica del fegato.
- Pazienti anziani con età superiore ai 65 anni: si raccomanda un monitoraggio della funzione renale ed epatica. Le precauzioni devono essere estese nel caso di pazienti anziani recentemente sottoposti a intervento chirurgico.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dati provenienti da studi clinici ed epidemiologici indicano che l'impiego di alcuni FANS (in modo particolare in trattamenti a dosi elevate e a lungo termine) può essere associato con un lieve aumento

del rischio di eventi trombotici arteriosi (ad esempio infarto del miocardio o ictus). Non esistono dati sufficienti che escludano tale rischio per lornoxicam.

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

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

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

E' richiesta cautela se somministrato a pazienti che soffrono o hanno sofferto di asma bronchiale poichè i FANS sono stati descritti come responsabili dell'aggravamento del broncospasmo in tali pazienti.

Nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) e connettivite mista possono aumentare il rischio di meningite asettica.

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

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

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

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

Eccezionalmente, la varicella può essere all'origine di complicazioni infettive gravi della cute e dei tessuti molli.

Ad oggi, non può essere escluso un fattivo ruolo dei FANS nel peggioramento di queste infezioni. Perciò, è consigliabile evitare l'uso di lornoxicam in caso di varicella.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La concomitante somministrazione di lornoxicam con:

- Cimetidina: aumento delle concentrazioni plasmatiche di lornoxicam. (Non è stata dimostrata alcuna interazione tra lornoxicam e ranitidina, o lornoxicam e antiacidi).
- Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, quali warfarin (vedere paragrafo 4.4). E' necessario intraprendere un attento monitoraggio dell'INR.

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Non ci sono sufficienti dati relativamente all'impiego di lornoxicam in donne gravide. Gli studi condotti su animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, gli inibitori della sintesi di prostaglandine non devono essere somministrati a meno che non sia chiaramente necessario.

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

Allattamento

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

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

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

Eccezionalmente, manifestazione di complicazioni infettive serie della cute e dei tessuti molli durante la varicella.

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

Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); Molto raro ($<1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni

Raro: Faringite.

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Molto raro: Ecchimosi. I FANS sono stati ritenuti responsabili di patologie ematologiche potenzialmente severe quali neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica e anemia emolitica come effetti di classe.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Ipersensibilità, reazione anafilattoide e anafilassi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Anoressia, variazioni di peso.

Disturbi psichiatrici

Non comune: Insonnia, depressione.

Raro: Confusione, nervosismo, agitazione.

Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalea lieve e transitoria, vertigini.

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

Molto raro: Meningite asettica in pazienti con LES e connettivite mista (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'occhio

Non comune: Congiuntivite.

Raro: Disturbi della visione.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigini, tinnito.

Patologie cardiache

Non comune: Palpitazioni, tachicardia, edema, insufficienza cardiaca.

Patologie vascolari

Non comune: Rossore, edema.

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Rinite.

Raro: Dispnea, tosse, broncospasmo.

Patologie gastrointestinali

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

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

Rari: Melena, ematemesi, stomatite, esofagite, reflusso gastroesofageo, disfagia, stomatite aftosa, glossite, ulcera peptica perforata, emorragia gastrointestinale.

Patologie epatobiliari

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

Molto raro: Epatotossicità che si può manifestare per es. con insufficienza epatica, epatite, ittero e colestasi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Rash, prurito, iperidrosi, rash eritematoso, orticaria e angioedema, alopecia.

Raro: Dermatite e eczema, porpora.

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Artralgia.

Raro: Dolore alle ossa, spasmi muscolari, mialgia.

Patologie renali ed urinarie

Raro: Nicturia, disturbi della minzione, aumento dell'azoto ureico nel sangue e dei livelli di creatinina. Molto raro: lornoxicam può causare insufficienza renale acuta nei pazienti con preesistente danno renale, in quanto dipendono dalle prostaglandine renali per il mantenimento del flusso sanguigno renale (vedere paragrafo 4.4). La nefrotossicità in varie forme, incluse nefrite e sindrome nefrosica, è stata associata ai FANS come effetto di classe.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Malessere, edema facciale.

Raro: Astenia.

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiinfiammatori ed antireumatici, non-steroidi, oxicam-derivati.

Codice ATC: M01 AC05

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

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

Eliminazione

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Mannitolo
Trometamolo
Disodio edetato.

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli citati nel paragrafo 6.6

6.3 Periodo di validità

3 anni

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

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C. Tenere il flaconcino nella scatola.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 set contiene:

Polvere per iniezione, 8 mg: Flaconcino (4R/8R) di vetro ambrato (classe I) con tappo in gomma, sigillato con chiusura a strappo in alluminio.

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

Confezioni: 1, 5, 6, 10 set.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

In caso di evidenti segni di deterioramento del medicinale, il prodotto deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Italia S.p.a.
Via Elio Vittorini 129
00144 Roma

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

TAIGALOR 8 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile - 1 Flaconcino polvere e 1 fiala solvente AIC n. 029304072

TAIGALOR 8 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile - 5 Flaconcini polvere e 5 fiale solvente AIC n. 029304096

TAIGALOR 8 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile - 10 Flaconcini polvere e 10 fiale solvente AIC n. 029304084

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: Marzo 2000

Rinnovo: Febbraio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco