

ANEXO I

**LISTA DE MARCAS, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS DE LOS MEDICAMENTOS,
VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS Y NORUEGA E ISLANDIA**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Prexige	100 mg	Comprimido recubierto con película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Prexige	200 mg	Comprimido recubierto con película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Prexige	400 mg	Comprimido recubierto con película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Lumiracoxib	100 mg	Comprimido recubierto con película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Lumiracoxib	200 mg	Comprimido recubierto con película	Oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Lumiracoxib	400 mg	Comprimido recubierto con película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Frexocel	100 mg	Comprimido recubierto con película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Frexocel	200 mg	Comprimido recubierto con película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Frexocel	400 mg	Comprimido recubierto con película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Stellige	100 mg	Comprimido recubierto con película	Oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Stellige	200 mg	Comprimido recubierto con película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Stellige	400 mg	Comprimido recubierto con película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Exforge	100 mg	Comprimido recubierto con película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Exforge	200 mg	Comprimido recubierto con película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Exforge	400 mg	Comprimido recubierto con película	Oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADAS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS PARA LA MODIFICACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

En septiembre de 2004, el titular de la autorización de comercialización (TAC) de rofecoxib (un inhibidor selectivo de la Cox-2) informó a la EMEA de que los datos de un nuevo ensayo clínico (APPROVe) para rofecoxib revelaban un riesgo de acontecimientos cardiovasculares trombóticos. El conocimiento de tales datos llevó al TAC a retirar del mercado en todo el mundo Vioxx (rofecoxib) el 30 de septiembre de 2004, y a cuestionar la seguridad cardiovascular de otros inhibidores de la Cox-2.

Tras los debates de la sesión plenaria del CHMP de octubre de 2004, la Comisión Europea recomendó que esta cuestión de salud pública sobre todos los aspectos de la seguridad cardiovascular, incluyendo acontecimientos trombóticos y acontecimientos cardiorrenales, fuera objeto de un arbitraje comunitario conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, para los medicamentos autorizados por el procedimiento descentralizado que contienen celecoxib, etoricoxib, y lumiracoxib; y de un procedimiento de revisión conforme al artículo 18 del Reglamento del Consejo (CEE) nº 2309/93, modificado, para los medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado que contienen celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) y valdecoxib (Bextra/Valdyn). Ambos procedimientos se iniciaron en noviembre de 2004.

Durante la reunión del CHMP de febrero de 2005, se discutió el tema de la seguridad cardiovascular. El CHMP acordó que era necesaria una restricción de seguridad urgente (RSU) sobre la seguridad cardiovascular para introducir nuevas contraindicaciones y reforzar las advertencias y la información sobre los efectos secundarios en el Resumen de las Características del Producto (RCP). Esta RSU comenzó el 16 de febrero de 2005 y finalizó el 17 de febrero de 2005.

El 7 de abril de 2005, la FDA (Food and Drug Administration) y la EMEA solicitaron que Pfizer retirara voluntariamente del mercado Bextra (valdecoxib), y Pfizer acordó suspender la venta y comercialización de Bextra en todo el mundo, a la espera de la conclusión de los debates sobre la relación desfavorable riesgo/beneficio tras conocerse la información sobre reacciones cutáneas graves.

El 20 de abril de 2005, Pfizer presentó datos sobre reacciones cutáneas graves causadas por valdecoxib durante una comparecencia.

A petición de la Comisión Europea se amplió el ámbito de la revisión de clase en curso, para incluir la evaluación de las reacciones cutáneas graves (RCG) además de las cuestiones de seguridad cardiovascular.

Entre noviembre de 2004 y junio de 2005, el TAC realizó una presentación oral ante el CHMP sobre aspectos de seguridad cardiovascular y cutánea en relación con lumiracoxib; concretamente el 18 de enero de 2005.

El 23 de junio de 2005, el CHMP concluyó que:

- Una vez evaluados:
 - los nuevos datos sobre rofecoxib desvelados por el estudio clínico APPROVe, que revelan un riesgo de acontecimientos cardiovasculares trombóticos,
 - los datos sobre celecoxib presentados en el estudio APC, que sugiere un mayor riesgo relacionado con la dosis de acontecimientos cardiovasculares graves,
 - los datos presentados sobre valdecoxib y parecoxib en los estudios CABG (cirugía de derivación coronaria) y CABG II, que mostraron una tasa más elevada de acontecimientos tromboémbolicos cardiovasculares graves en la rama del tratamiento con parecoxib/valdecoxib que en la del grupo de pacientes que recibieron placebo,
 - los datos sobre etoricoxib en el estudio EDGE y los análisis agrupados de otros ensayos clínicos, que sugirieron una asociación con un mayor riesgo trombótico que en el caso de naproxeno,

- los datos sobre lumiracoxib en el estudio TARGET, que sugirieron un ligero incremento de los acontecimientos trombóticos (especialmente el infarto de miocardio) frente a naproxeno,

todos los datos disponibles indican un mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares para los inhibidores de la Cox-2 como clase, y concuerdan en que existe una asociación entre la duración y la dosis de ingesta y la probabilidad de sufrir una reacción cardiovascular.

▪ Tras la evaluación de los datos referentes a las reacciones cutáneas graves, no parece que lumiracoxib esté asociado a un número infrecuentemente elevado de informes de reacciones cutáneas graves. No se registraron casos de síndrome Stevens-Johnson, de necrosis epidérmica tóxica o de eritema multiforme asociados al uso de lumiracoxib. Sin embargo, la exposición se limitó a los ensayos clínicos.

El CHMP confirmó los cambios en la Información sobre el Producto, ya introducidos mediante una variación de tipo II adoptada en mayo de 2005 y solicitó nuevos cambios.

Los cambios en la Información sobre el Producto relacionados con los acontecimientos cardiovasculares pueden resumirse del siguiente modo:

- Adición de una declaración de que la decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la Cox-2 deberá basarse en una valoración global de los riesgos de cada paciente concreto.
- Adición de una declaración de que los prescriptores deben utilizar la dosis efectiva más baja posible, durante el período de tiempo más corto, reevaluando con frecuencia la necesidad de alivio del dolor.
- Adición de las contraindicaciones: *Cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular* establecidas.
- Adición de una advertencia sobre los ensayos clínicos que indique que los inhibidores selectivos de Cox 2 pueden estar asociados a un riesgo de episodios trombóticos (especialmente de infarto de miocardio e infarto cerebral), en relación con placebo y con algunos AINEs.
- Adición de una advertencia para los pacientes con factores de riesgo de cardiopatías, como hipertensión, hiperlipidemia (nivel de colesterol alto), diabetes y fumadores.
- Adición de una advertencia para los prescriptores, que deberán considerar la interrupción del tratamiento si durante el mismo se evidencia un deterioro de cualquiera de las funciones orgánicas descritas.
- Adición de una advertencia para los prescriptores, de que deberán extremar las precauciones a la hora de recetar AINEs, en combinación con inhibidores de la ECA o antagonistas de receptores de la angiotensina II.

Los cambios en la Información sobre el Producto relacionados con las RCG pueden resumirse del siguiente modo:

- Adición de una advertencia de que la aparición de reacciones cutáneas se produce en la mayor parte de los casos durante el primer mes de tratamiento.
- Adición de una advertencia para pacientes con antecedentes de alergia a cualquier fármaco
- Adición de una advertencia que indique que se han producido reacciones cutáneas graves con resultado de muerte con inhibidores de la Cox 2.
- Adición de una descripción detallada de los primeros signos de reacciones cutáneas que hacen aconsejable una interrupción del tratamiento.

MOTIVO DE LA MODIFICACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Por cuanto antecede, el CHMP

- considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen lumiracoxib en las indicaciones convenidas sigue siendo favorable, y por tanto deben mantenerse las autorizaciones de comercialización, de acuerdo con el Resumen de Características del Producto revisado (anexo III del dictamen del CHMP),
- concluye que la seguridad cardiovascular y las reacciones cutáneas graves deberán ser continua y minuciosamente vigiladas y evaluadas.
- recomienda medidas de seguimiento para continuar investigando la seguridad de lumiracoxib.

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nota: Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 31 de los medicamentos que contienen lumiracoxib. Los textos eran correctos en ese momento.

Después de la Decisión de la Comisión, las autoridades competentes de los Estados Miembros actualizarán convenientemente la información del producto. Por tanto, este RCP puede no representar necesariamente el texto actual.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

{MARCA DE FANTASÍA} 100 mg comprimidos recubiertos con película
{MARCA DE FANTASÍA} 200 mg comprimidos recubiertos con película
{MARCA DE FANTASÍA} 400 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de 100 mg contiene 100 mg de lumiracoxib.
Cada comprimido recubierto con película de 200 mg contiene 200 mg de lumiracoxib.
Cada comprimido recubierto con película de 400 mg contiene 400 mg de lumiracoxib.

Lista de excipientes, ver epígrafe 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de 100 mg: Comprimidos ovalados, rojos, con la inscripción «NVR» en una cara y «OB» en la otra.

Comprimidos recubiertos con película de 200 mg: Comprimidos ovalados, rojos, con la inscripción «NVR» en una cara y «OC» en la otra.

Comprimidos recubiertos con película de 400 mg: Comprimidos ovalados, rojos, con la inscripción «NVR» en una cara y «OD» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis.

Para el alivio a corto plazo del dolor agudo de moderado a grave asociado con:

- dismenorrea primaria,
- cirugía dental,
- cirugía ortopédica.

La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe estar basada en una valoración individual de los riesgos globales de cada paciente (ver epígrafes 4.3 y 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

{Marca de fantasía} comprimidos recubiertos con película se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos.

Artrosis

La dosis inicial recomendada es de 100 mg una vez al día. En pacientes que no responden al tratamiento, puede aumentarse la dosis a 200 mg al día, en una única dosis o bien divididos en dos dosis. Los pacientes no deberán superar esta dosis. La duración máxima del tratamiento en los ensayos clínicos fue de 12 meses.

Dolor agudo

La dosis recomendada es de 400 mg una vez al día. Los pacientes no deberán superar esta dosis y la duración del tratamiento no deberá superar los 5 días.

Alivio de dolor agudo debido a cirugía dental: la duración máxima del tratamiento en los ensayos clínicos fue de 24 horas.

Alivio de dolor agudo debido a cirugía ortopédica: la duración máxima del tratamiento en los ensayos clínicos fue de 5 días.

Alivio del dolor debido a dismenorrea primaria: la duración máxima del tratamiento en los ensayos clínicos fue de 3 días.

Dado que el riesgo cardiovascular de lumiracoxib puede incrementarse con la dosis y la duración de tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria efectiva más baja y la duración de tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis.

Diferencias étnicas: Las recomendaciones de dosis son las mismas para pacientes de raza asiática, negra y caucásica (ver epígrafe 5.2).

Ancianos: Al igual que con otros fármacos utilizados en ancianos, es prudente iniciar el tratamiento con la menor dosis recomendada. Se deberá tener precaución al aumentar la dosis diaria de 100 a 200 mg en pacientes ancianos con artrosis (ver epígrafes 4.4 y 5.2).

Metabolizadores lentos de CYP2C9: No es necesario ajustar la dosis en pacientes que se sabe que son metabolizadores lentos de CYP2C9 (ver epígrafe 5.2).

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación 5-6 en la clasificación de Child-Pugh) a moderada (puntuación de 7-8 en la clasificación de Child-Pugh). Sin embargo, es prudente iniciar el tratamiento de estos pacientes con la dosis más baja recomendada (ver epígrafes 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min. Lumiracoxib está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina estimado ≤ 50 ml/min) (ver epígrafes 4.3, 4.4 y 5.2).

Uso en pediatría: {MARCA DE FANTASÍA} no ha sido estudiado en niños y por lo tanto está contraindicado en niños de menos de 18 años.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a lumiracoxib o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes que hayan experimentado asma, rinitis aguda, pólipos nasales, angioedema, urticaria o reacciones de tipo alérgico después de tomar ácido acetilsalicílico o AINEs.
- Pacientes con úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal.
- Pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- Pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecida.
- Pacientes con alteración renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina estimado < 50 ml/min).
- Pacientes con enfermedad hepática grave (puntuación ≥ 9 en la clasificación de Child-Pugh).
- Tercer trimestre de embarazo y lactancia (ver epígrafes 4.6 y 5.3).
- Pacientes menores de 18 años.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos GI

En pacientes tratados con lumiracoxib, se han producido complicaciones gastrointestinales altas [perforaciones, úlceras o hemorragias (PUHs)], algunas de ellas tuvieron resultados mortales. En ensayos clínicos, pocos pacientes (<0,3%) tratados con lumiracoxib desarrollaron perforaciones, obstrucción o hemorragias (POHs).

Se recomienda precaución en el tratamiento con pacientes con elevado riesgo de desarrollar una complicación gastrointestinal con AINEs: ancianos, pacientes que utilizan cualquier otro AINE o ácido acetil salicílico concomitantemente, o pacientes con antecedentes previos de enfermedad gastrointestinal, como úlcera y hemorragia GI.

Hay un elevado riesgo de efectos adversos gastrointestinales (úlceras gastrointestinales u otras complicaciones gastrointestinales) cuando se toma lumiracoxib concomitantemente con ácido acetil salicílico (incluso a dosis bajas). No se ha demostrado una diferencia significativa en la seguridad digestiva entre los inhibidores selectivos de la COX-2 + ácido acetil salicílico y AINEs + ácido acetil salicílico en los ensayos clínicos a largo plazo (ver epígrafe 5.1).

Efectos renales

Las prostaglandinas renales pueden desempeñar una función compensatoria en el mantenimiento de la perfusión renal. Por eso, en condiciones de perfusión renal comprometida, la administración de lumiracoxib puede causar una reducción de la formación de prostaglandinas y, secundariamente, una reducción del flujo renal, y en consecuencia una alteración de la función renal.

Los pacientes con mayor riesgo de presentar esta respuesta son los que presentan una alteración renal preexistente, insuficiencia cardíaca descompensada, o cirrosis y aquellos que reciben diuréticos o inhibidores de la ECA. En estos pacientes, se deberá considerar la monitorización de la función renal. Deberá tenerse precaución al iniciar el tratamiento con lumiracoxib en pacientes con deshidratación. Se aconseja rehidratar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con lumiracoxib.

Hipertensión y edema

Como ocurre con otros fármacos con capacidad conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en pacientes tratados con lumiracoxib en ensayos clínicos. Por lo tanto, lumiracoxib debe utilizarse con precaución en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda o hipertensión, y en los que presentan edema preexistente por cualquier otra causa. Si hay evidencia clínica de deterioro en el estado de estos pacientes, se deben tomar las medidas apropiadas, incluso suspender el tratamiento con lumiracoxib.

Debe mantenerse la adecuada supervisión médica cuando lumiracoxib se utiliza en ancianos y en pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca leves.

Efectos hepáticos

En ensayos clínicos controlados con placebo/tratamiento activo, se han registrado elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST), superiores a tres veces el límite superior de la normalidad (>3xLSN) en aproximadamente 1,2% de pacientes en ensayos clínicos de hasta un año de duración, con lumiracoxib 100 mg y 200 mg diarios. Se han observado elevaciones pronunciadas (>8xLSN) en 0,3% con 100 mg una o dos veces al día y en 0,6% de los pacientes con 200 mg una vez al día.

El tratamiento crónico con dosis diarias de 400 mg se asoció con una mayor frecuencia y elevaciones más pronunciadas en la ALT/AST. En un estudio controlado a largo plazo con lumiracoxib 400 mg al día, se han reportado casos raros de hepatitis (ver epígrafe 4.8).

Cualquier paciente con síntomas y/o signos indicativos de disfunción hepática, o en el que se haya obtenido un resultado anormal en una prueba de función hepática, deberá ser monitorizado. Si aparecen signos de insuficiencia hepática o si las pruebas de función hepática anormales (ALT o AST > 3xLSN) persisten, deberá interrumpirse el tratamiento con lumiracoxib.

Efectos cardiovasculares

Los inhibidores selectivos de la COX-2 no son sustitutos del ácido acetil salicílico en la profilaxis de enfermedades cardiovasculares tromboembólicas debido a su falta de efecto sobre la función plaquetaria. Por ello, no se deberán interrumpir los tratamientos antiagregantes (ver epígrafes 4.5 y 5.1).

Los ensayos clínicos sugieren que la clase de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 puede asociarse con un riesgo de acontecimientos trombóticos (principalmente infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular), respecto a placebo y algunos AINEs. Dado que el riesgo cardiovascular de lumiracoxib puede incrementarse con la dosis y la duración de tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria efectiva más baja y la duración de tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad del paciente de obtener alivio sintomático y la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con artrosis (ver epígrafes 4.2, 4.3, 4.8 y 5.1).

Los pacientes que presenten factores de riesgo relevantes para el desarrollo de acontecimientos cardiovasculares (p.ej. pacientes con hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores) sólo podrán ser tratados con lumiracoxib después de una cuidadosa valoración (ver epígrafe 5.1).

Reacciones cutáneas

Se han comunicado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, muy raramente en asociación con el uso de AINEs y algunos inhibidores selectivos de COX-2 durante la farmacovigilancia post comercialización. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento. La aparición de la reacción ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. En pacientes recibiendo lumiracoxib, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves (tales como anafilaxia y angioedema). Algunos inhibidores selectivos de la COX-2, se han asociado con un mayor riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de cualquier alergia medicamentosa. El tratamiento con lumiracoxib debe suspenderse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

General

Si durante el tratamiento, los pacientes manifestaran un deterioro de la función de los órganos y sistemas descritos anteriormente, se deberán adoptar las medidas oportunas y considerar la suspensión del tratamiento con lumiracoxib.

No se recomienda el uso de lumiracoxib, como el de cualquier especialidad farmacéutica con capacidad conocida para inhibir la COX-2, en mujeres que intenten concebir (ver epígrafe 4.6).

Al igual que otros AINE, lumiracoxib puede enmascarar la fiebre y otros signos de inflamación o infección.

{Marca de fantasía} 100 mg y 200 mg comprimidos recubiertos con película contienen lactosa (23,3 mg y 46,6 mg, respectivamente). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deberán tomar los comprimidos recubiertos con película de 100 mg y 200 mg. Sin embargo, no hay lactosa en {MARCA DE FANTASÍA} 400 mg comprimidos recubiertos con película.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Anticoagulantes orales: En un estudio de interacción fármaco-fármaco en individuos sanos estabilizados con un tratamiento con warfarina, la administración de 400 mg de lumiracoxib una vez al día durante cinco días se asoció a un aumento aproximado de un 15% en el tiempo de protrombina. Por lo tanto, la actividad anticoagulante debe ser monitorizada en pacientes que estén tomando warfarina o medicamentos similares, especialmente durante los primeros días después de iniciar el tratamiento o cuando se cambie la dosis de lumiracoxib.

Diuréticos, inhibidores de la ECA y antagonistas de la Angiotensina II: Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y de los medicamentos antihipertensivos. En algunos pacientes con la función renal comprometida (p.ej. pacientes deshidratados o pacientes ancianos con función renal comprometida), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un antagonista de angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede dar lugar a un mayor deterioro de la función renal, que es generalmente reversible. Estas interacciones deben tenerse en cuenta en pacientes que toman lumiracoxib concomitantemente con inhibidores de la ECA o antagonistas de la angiotensina II. Por lo tanto, la combinación se debe administrar con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deberán estar adecuadamente hidratados y se deberá tener en cuenta una monitorización de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y periódicamente a continuación.

Otros AINE: Lumiracoxib puede utilizarse con dosis bajas de aspirina. Debe evitarse la administración conjunta de lumiracoxib con dosis altas de aspirina, otros AINE o inhibidores de la COX-2.

Ciclosporina o tacrolimo: Aunque esta interacción no se ha estudiado con lumiracoxib, la administración conjunta de ciclosporina o tacrolimo con cualquier AINE puede aumentar el efecto nefrotóxico de ciclosporina o tacrolimo. Debe monitorizarse la función renal cuando lumiracoxib y cualquiera de estos fármacos se usan en combinación.

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo oxidativo de lumiracoxib está mediado principalmente por CYP2C9. Los estudios *in vitro* indican que lumiracoxib no es un inhibidor importante de otras isoformas del citocromo P450, incluyendo CYP1A2, CYP2C8, CYP 2C19, CYP2D6, CYP2E1, y CYP3A4. En base a estos estudios, lumiracoxib parece tener un bajo potencial para interacciones con compuestos metabolizados por el citocromo P450, excepto por el CYP2C9 donde existe la posibilidad de que los sustratos del CYP2C9 administrados concomitantemente tengan un aclaramiento reducido.

Los estudios *in vivo* sugieren que lumiracoxib tiene un bajo potencial para interacciones con sustratos del CYP2C9. Sin embargo, debe tenerse precaución cuando se administra lumiracoxib de forma conjunta con sustratos del CYP2C9 que tienen un margen terapéutico muy estrecho, tales como fenitoína y warfarina.

En base a los estudios *in vitro*, las interacciones que implican unión a proteínas plasmáticas no se espera que tengan efectos clínicamente relevantes sobre lumiracoxib o sobre los fármacos administrados conjuntamente.

Efecto de lumiracoxib sobre la PK de otros fármacos

Warfarina: En un estudio con warfarina, que se considera un sustrato del CYP2C9 sensible a interacciones con medicamentos, la administración conjunta de 400 mg de lumiracoxib no tuvo efecto sobre la AUC, Cmax o Tmax plasmáticas de R-warfarina o S-warfarina. La recuperación del metabolito S-7-OH warfarina en orina fue aproximadamente un 25% más bajo en individuos tratados con lumiracoxib, comparado con el tratamiento con placebo.

Metotrexato: La administración conjunta de lumiracoxib a dosis de 400 mg una vez al día no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética plasmática, la unión a proteínas plasmáticas o la excreción urinaria de metotrexato y del metabolito 7-hidroxi metotrexato.

Anticonceptivos orales: La administración conjunta de lumiracoxib no afectó la farmacocinética del estado estacionario o la eficacia de etinilestradiol y de levonorgestrel. Por tanto, no es necesario modificar la medicación anticonceptiva cuando se administra lumiracoxib conjuntamente.

Litio: Los AINE han producido una elevación de los niveles plasmáticos de litio y una reducción del aclaramiento renal del litio. Por tanto, cuando se administran conjuntamente lumiracoxib y litio, deberá vigilarse estrechamente en estos pacientes la aparición de signos de toxicidad por litio.

Efectos de otros fármacos sobre la PK de lumiracoxib

Fluconazol: La administración conjunta de lumiracoxib con fluconazol, un inhibidor potente del CYP2C9, no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética o en la selectividad por COX-2 de lumiracoxib.

Omeprazol: Omeprazol no tuvo efectos en la farmacocinética de lumiracoxib.

Antiácidos: (hidróxido de aluminio/ hidróxido de magnesio) no tuvieron efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de lumiracoxib.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de lumiracoxib, como el de cualquier fármaco inhibidor de la COX-2, en mujeres que intenten concebir.

Está contraindicado el uso de lumiracoxib en el último trimestre del embarazo porque, al igual que otros fármacos de los que se conoce que inhiben la síntesis de prostaglandinas, puede causar inercia uterina y cierre prematuro del conducto arterioso.

El uso de lumiracoxib en mujeres embarazadas no se ha estudiado en ensayos clínicos adecuados y bien controlados y, por tanto, no se debe utilizar durante los dos primeros trimestres del embarazo a menos que el beneficio potencial para las pacientes justifique el riesgo potencial para el feto.

Madres lactantes

Se desconoce si lumiracoxib se excreta en la leche materna. Lumiracoxib se excreta en la leche de ratas lactantes. Las mujeres que usan lumiracoxib no deben amamantar.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios con lumiracoxib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, los pacientes que presenten mareo, vértigo o somnolencia mientras toman lumiracoxib deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de lumiracoxib fue evaluada en ensayos clínicos en aproximadamente 7.000 pacientes, incluyendo aproximadamente 4.000 pacientes con artrosis y 2.100 pacientes con artritis reumatoide (aproximadamente 1.100 pacientes con artrosis o artritis reumatoide fueron tratados durante 6 meses, y 530 pacientes con artrosis fueron tratados durante 1 año).

En los ensayos clínicos se comunicaron las reacciones adversas siguientes con una incidencia superior a placebo en pacientes con artrosis o artritis reumatoide tratados con 200 mg de lumiracoxib al día hasta un año (aproximadamente 920 pacientes durante tres meses y aproximadamente 250 pacientes durante un año).

[Frecuentes (>1/100, <1/10) Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100) Raras (>1/10.000, <1/1.000) Muy raras (<1/10.000)]

Infecciones

Frecuentes: síntomas parecidos a la gripe, infección del tracto respiratorio (p.ej. bronquitis), infección del tracto urinario

Poco frecuentes: candidiasis, infección del oído, herpes simplex, infección dental

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: anemia
Raras: pancitopenia, neutropenia, leucopenia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: depresión, insomnio, ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos, cefalea

Poco frecuentes: síncope, hipoestesia, migraña, parestesia, disgeusia, vértigo, tinnitus

Trastornos oculares

Poco frecuentes: conjuntivitis, ojo seco, alteración visual (p.e. visión borrosa)

Raras: queratitis

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: palpitaciones, infarto de miocardio *

Raras: insuficiencia cardíaca, bloqueo atrioventricular de primer grado

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: insuficiencia venosa, hipotensión, accidente cerebrovascular*

Trastornos respiratorios

Frecuentes: tos, faringitis

Poco frecuentes: disnea, epistaxis, rinitis, congestión sinusal, asma

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náusea, vómitos, flatulencia

Poco frecuentes: úlcera gastroduodenal, gastroduodenitis, esofagitis, distensión abdominal, estomatitis aftosa, sequedad de boca, disfagia, molestias epigástricas, eructos, enfermedad de reflujo gastroesofágico, gingivitis, hiperacidez, dolor dental.

Raras: hemorragia gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares

Raras: colecistitis, colelitiasis, hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: contusión, exantema, prurito, rash, urticaria

Raras: angioedema

Trastornos musculoesqueléticos

Poco frecuentes: hinchazón de las articulaciones, calambres musculares, artralgia

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: disuria, polaquiuria, cistitis

Raras: cromaturia, insuficiencia renal

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas

Raras: disfunción eréctil

Trastornos generales

Frecuentes: fatiga, edema (p.ej. extremidades inferiores)

Poco frecuentes: aumento o disminución del apetito, dolor en el pecho, escalofríos, sed

Raras: anafilaxis

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la creatinina en sangre, aumento de urea en sangre, aumento de gamma-glutamilttransferasa, aumento de peso

Raras: aumento de bilirrubina en sangre, aumento de glucosa en sangre

* En base a los análisis de los ensayos clínicos a largo plazo, controlados con placebo y con comparadores activos, se ha asociado a algunos inhibidores selectivos de la COX-2 con un mayor riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales graves, incluyendo infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. El aumento del riesgo absoluto para estos acontecimientos es poco probable que supere, basado en los datos existentes, el 1% al año (poco frecuente).

Aproximadamente 1.100 pacientes se trataron con lumiracoxib en ensayos clínicos de analgesia (dolor dental post-quirúrgico, dismenorrea primaria, y dolor tras cirugía ortopédica). El perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al comunicado en los estudios de artrosis y artritis reumatoide. En los estudios de dolor tras cirugía ortopédica, se comunicó anemia de forma más frecuente, aunque la frecuencia fue similar a placebo.

Las siguientes reacciones adversas graves raras se han comunicado asociados al uso de AINE y no pueden descartarse para lumiracoxib: nefrotoxicidad incluyendo nefritis intersticial y síndrome nefrótico e insuficiencia renal; hepatotoxicidad incluyendo insuficiencia hepática e ictericia; reacciones adversas muco-cutáneas y reacciones cutáneas graves.

Una dosis diaria de 400 mg de lumiracoxib comparada con una dosis diaria de 200 mg, se asocia con una frecuencia relativamente mayor de reacciones adversas relacionadas con el fármaco, especialmente los acontecimientos gastrointestinales, neurológicos y psiquiátricos.

4.9 Sobredosis

No se dispone de experiencia clínica de sobredosis. Se han administrados dosis múltiples de hasta 1.200 mg de lumiracoxib una vez al día a pacientes con artritis reumatoide durante 4 semanas sin que se observen reacciones adversas clínicamente significativas.

En el caso de sospecha de sobredosificación, deberá instituirse el tratamiento médico de apoyo adecuado, p.ej. eliminación del contenido gástrico, supervisión clínica y, si fuera necesario, establecer el tratamiento sintomático necesario.

No es probable que la diálisis sea un método eficaz para eliminar el fármaco debido a su elevada unión a proteínas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos, coxibes, código ATC: M01 AH 06

Mecanismo de acción

Lumiracoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), activo por vía oral, dentro del intervalo de dosis terapéuticas.

La ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Se han identificado dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. Se ha demostrado que la COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios y ha sido propuesta como principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre. La COX-2 también interviene en la ovulación, la implantación y el cierre del conducto arterioso, la regulación de la función renal y en las funciones del sistema nervioso central (inducción de la fiebre, percepción del

dolor y función cognoscitiva). También puede intervenir en la cicatrización de la úlcera. Se ha identificado la COX-2 en los tejidos que rodean las úlceras gástricas en el hombre pero no se ha establecido su relevancia en la cicatrización de las úlceras.

La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINEs que inhiben la COX-1 y los inhibidores selectivos de COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas. Los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen la formación de prostaciclina sistémica (y por tanto, posiblemente la endotelial) sin afectar al tromboxano plaquetario. No se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones. A lo largo de estudios clínicos de farmacología, lumiracoxib produjo una inhibición dosis dependiente de la COX-2 en plasma sin inhibir la COX-1. La inhibición selectiva de la COX-2 por lumiracoxib proporciona efectos antiinflamatorios y analgésicos. La administración de 100 mg, 200 mg o 400 mg una vez al día supuso un >90% de inhibición del pico de COX-2. No existe una inhibición significativa de la COX-1 (evaluada como inhibición *ex vivo* de tromboxano B₂) a dosis de hasta 800 mg en voluntarios sanos. Lumiracoxib a 8.000 mg al día no inhibió de manera clínicamente significativa la síntesis gástrica de prostaglandinas y no tuvo efecto sobre la función plaquetaria.

Eficacia

En pacientes con artrosis, dosis de lumiracoxib de hasta 200 mg una vez al día aportaron mejoras significativas en el dolor, la rigidez la función y la valoración del estado de la enfermedad por parte del paciente. Estos efectos beneficiosos se mantuvieron hasta 52 semanas. No hay un beneficio adicional por un aumento de la dosis hasta 400 mg al día.

En ensayos clínicos, se observó que 400 mg de lumiracoxib aliviaron el dolor en modelos de analgesia aguda en dolor dental post-quirúrgico, dolor tras cirugía ortopédica, y dismenorrea primaria. En ensayos a dosis única en dolor dental post-quirúrgico, el inicio de la analgesia apareció a los 45 minutos y persistió durante 24 horas tras la administración de la dosis. Estudios clínicos a corto plazo con dosis múltiples en dolor tras cirugía ortopédica y dolor por dismenorrea primaria, 400 mg de lumiracoxib una vez al día fue eficaz en el alivio del dolor.

Seguridad

Ensayo TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial)

TARGET, un ensayo de fase III de 12 meses de duración, a doble ciego, incluyó 18.325 pacientes con artrosis, aleatorizados a lumiracoxib 400 mg una vez al día (dos a cuatro veces la dosis recomendada para artrosis), naproxeno 500 mg dos veces al día o ibuprofeno 800 mg tres veces al día. El ensayo TARGET incluyó pacientes que tomaban ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75-100 mg diarios) para prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardíaca coronaria. La aleatorización se estratificó según el uso de ácido acetil salicílico a dosis baja (24% de pacientes en la población total del estudio) y la edad.

Efecto gastrointestinal en TARGET (estudio de 12 meses)

La variable principal fue el tiempo hasta la distribución de complicaciones (POHs) de úlceras del tracto gastrointestinal superior, probables o establecidas.

- En la población que no tomaba aspirina a dosis bajas, la incidencia de POHs fue de 14/6.950 pacientes (0,2%) para lumiracoxib frente a 64/6.968 pacientes (0,92%) para AINEs, con un cociente de riesgo (HR) de 0,21 [IC 95% 0,12-0,37] $p < 0,0001$.
- En el grupo con dosis bajas de ácido acetilsalicílico la incidencia de POHs fue de 15/2.167 pacientes (0,69%) para lumiracoxib frente a 19/2.159 pacientes (0,88%) para AINEs, con un HR de 0,79 [IC 95% 0,40-1,55] (estadísticamente no significativo).
- En la población total, la incidencia de POHs fue de 29/9.117 pacientes (0,32%) para lumiracoxib frente a 83/9.127 pacientes (0,91%) para AINEs, con un HR de 0,34 [IC 95% 0,22-0,52] $p < 0,0001$.

Efecto cardiovascular en TARGET (estudio de 12 meses)

La variable cardiovascular (CV) principal estudiada fue la variable APTC de «Antiplatelet Trialists' Collaboration»: infarto de miocardio confirmado o probable (sintomático o silente), accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico) y muerte CV. No hubo diferencias significativas entre

lumiracoxib y AINEs. Sin embargo, la tasa de acontecimientos APTC fue numéricamente superior para lumiracoxib que para naproxeno, pero inferior que para ibuprofeno.

- En la población que no tomaba aspirina a dosis bajas, la incidencia de acontecimientos APTC fue de 35/6.950 pacientes (0,50%) para lumiracoxib frente a 27/6.968 pacientes (0,39%) para AINEs, con un HR de 1,22 [IC 95% 0,74-2,02] $p=0,4343$. Cuando se compararon separadamente a ibuprofeno y naproxeno, el HR fue de 0,94 [IC 95% 0,44-2,04] $p=0,8842$ y de 1,49 [IC 95% 0,76-2,92] $p=0,2417$, respectivamente.
- En el grupo con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, la incidencia de acontecimientos APTC fue de 24/2.167 pacientes (1,11%) para lumiracoxib frente a 23/2.159 pacientes (1,07%) para AINEs, con un cociente de riesgo (HR) de 1,04 [IC 95% 0,59-1,84] $p=0,8918$. Cuando se compararon separadamente a ibuprofeno y naproxeno, el HR fue de 0,56 [IC 95% 0,20-1,54] $p=0,2603$ y 1,42 [IC 95% 0,70-2,90] $p=0,3368$, respectivamente.
- En la población total, la incidencia de acontecimientos APTC fue de 59/9.117 pacientes (0,65%) para lumiracoxib frente a 50/9.127 pacientes (0,55%) para AINEs, con un HR de 1,14 [IC 95% 0,78-1,66] $p=0,5074$. Cuando se comparó separadamente a ibuprofeno y naproxeno, el HR fue de 0,76 [IC 95% 0,41-1,40] $p=0,3775$ y 1,46 [IC 95% 0,89-2,37] $p=0,1313$, respectivamente.

Acontecimientos de infarto de miocardio (IM) en TARGET (estudio de 12 meses)

No se observó diferencia estadísticamente significativa entre lumiracoxib y AINEs respecto a la incidencia de IM (IM sintomático e IM silente).

- En la población que no tomaba aspirina a dosis bajas, la incidencia de eventos de IM fue de 14/6.950 pacientes (0,20%) para lumiracoxib frente a 9/6.968 pacientes (0,13%) para AINEs, con un HR de 1,47 [IC 95% 0,63-3,39] $p=0,3706$. Cuando se compararon separadamente a ibuprofeno y naproxeno, el HR fue de 0,75 [IC 95% 0,20-2,79] $p=0,6669$ y de 2,37 [IC 95% 0,74-7,55] $p=0,1454$, respectivamente.
- En el grupo con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, la incidencia de acontecimientos de IM fue de 9/2.167 pacientes (0,42%) para lumiracoxib frente a 8/2.159 pacientes (0,37%) para AINEs, con un HR de 1,14 [IC 95% 0,44-2,95] $p=0,7899$. Cuando se compararon separadamente a ibuprofeno y naproxeno, el HR fue de 0,47 [IC 95% 0,04-5,14] $p=0,5328$ y de 1,36 [IC 95% 0,47-3,93] $p=0,5658$, respectivamente.
- En la población total, la incidencia de IMs fue de 23/9.117 pacientes (0,25%) para lumiracoxib frente a 17/9.127 pacientes (0,19%) para AINEs, con un HR de 1,31 [IC 95% 0,70-2,45] $p=0,4012$. Cuando se comparó separadamente a ibuprofeno y naproxeno, el HR fue de 0,66 [IC 95% 0,21-2,09] $p=0,4833$ y 1,77 [IC 95% 0,82-3,84] $p=0,1471$, respectivamente.

No se ha establecido la seguridad cardiovascular de lumiracoxib con más de 1 año de uso.

Efecto cardiorrenal en TARGET (estudio de 12 meses)

Para la presión arterial sistólica, la variación media desde el valor basal fue de +0,4 mmHg para lumiracoxib y de +2,1 mmHg para AINEs ($p<0,0001$). Para la presión arterial diastólica, la variación media desde el valor basal fue de -0,1 mmHg para lumiracoxib y +0,5 mmHg para AINEs ($p<0,0001$). El número de interrupciones del tratamiento en TARGET debidas a edema no fue significativamente diferente entre lumiracoxib (43) y AINEs (55). El número de interrupciones del tratamiento debidas a acontecimientos relacionados con la hipertensión no fue tampoco significativamente diferente entre lumiracoxib (37) y AINEs (52).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Lumiracoxib se absorbe rápidamente tras la administración oral. Tras 15 minutos de la toma de una dosis de 400 mg, se alcanzó una concentración plasmática de 0,6 $\mu\text{g/ml}$, suficientemente alta para alcanzar una inhibición de la COX-2 superior al 90%. El t_{max} medio es de unas 2 horas tras la administración de la dosis. En el intervalo de 25 a 800 mg, la exposición (AUC) aumenta de forma proporcional a la dosis y la concentración plasmática máxima (C_{max}) fue aproximadamente proporcional a la dosis. Tras la administración de 400 mg una vez al día, la C_{max} fue de 9 $\mu\text{g/ml}$ y la AUC fue de 31 $\mu\text{g h/ml}$.

La biodisponibilidad absoluta de lumiracoxib es de aproximadamente el 74%.

La comida no ejerció un efecto significativo sobre la $C_{\max}$ o la AUC de lumiracoxib cuando se tomaron tanto comprimidos recubiertos con película de 200 mg ó 400 mg de {Marca de fantasía} con una comida de alto contenido graso. Los comprimidos recubiertos con película de {Marca de fantasía} se pueden administrar sin tener en cuenta la hora de las comidas.

Distribución

Lumiracoxib tiene una elevada unión a proteínas plasmáticas ($\geq 98\%$), y la unión es independiente de la concentración en un rango de 0,1 a 100 $\mu\text{g/mL}$.

El volumen de distribución (V_{ss}) es de 9 L.

Aproximadamente a las 5 horas después de la administración, las concentraciones de lumiracoxib en el líquido sinovial humano de pacientes con artritis reumatoide fueron superiores a las del plasma y se mantuvieron sustancialmente más elevadas durante el resto del intervalo de dosis (AUC₁₂₋₂₄ en el líquido sinovial fue 2,6 veces mayor que el del plasma). No se observó diferencia en el grado de unión a proteínas de lumiracoxib en el líquido sinovial comparado con el del plasma.

Lumiracoxib atraviesa la placenta en ratas y conejos.

Después de una hora tras la administración de lumiracoxib marcado con ^{14}C en un modelo de inflamación en rata, el grado de radioactividad detectada en el lugar de la inflamación respecto al detectado en la sangre fue de 2:1, y fue 8:1 a las cuatro horas tras la administración. Esto indica que lumiracoxib y/o sus metabolitos se distribuyen y quedan retenidos preferentemente en el tejido inflamado.

Biotransformación

En humanos, lumiracoxib sufre un extenso metabolismo hepático mediado principalmente por el CYP2C9.

El principal componente de todo el material relacionado con el fármaco que se halla en el plasma es lumiracoxib inalterado. Se identificaron tres metabolitos principales en el plasma: 4'-hidroxi-lumiracoxib, 5-carboxi-lumiracoxib y 4-hidroxi-5-carboxi-lumiracoxib. Además se forman varios conjugados (glucuronidos y sulfatos) de estos metabolitos. El metabolito 4'-hidroxi-lumiracoxib tiene una potencia y una selectividad por la COX-2 similar a lumiracoxib.

La concentración del metabolito 4'-hidroxi en el plasma y en el líquido sinovial es baja, siendo por tanto poco probable que contribuya a la eficacia. Los otros metabolitos no son activos como inhibidores de la COX-1 o la COX-2.

Elimination

Lumiracoxib se elimina predominantemente mediante metabolismo hepático. Tras la administración de una dosis única de 400 mg de lumiracoxib a individuos sanos, el 54% del material relacionado con el fármaco se excretó en orina y el 43% en heces. Sólo un 5% de la dosis administrada se recuperó en las excreciones como lumiracoxib inalterado.

El aclaramiento plasmático es 7,7 L/h.

La vida media plasmática de lumiracoxib es de aproximadamente 4 horas. Lumiracoxib no se acumula en el plasma tras la administración de una o dos dosis diarias y el primer día de la administración se alcanza el estado estacionario, sin que se observe un incremento de la $C_{\max}$ o de la AUC después de una administración prolongada.

Características en pacientes

Sexo:

No existe diferencia en la exposición a lumiracoxib entre hombres y mujeres.

Ancianos:

En ancianos (mayores de 65 años), se observó un aumento del 15% en la AUC comparado con individuos más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en ancianos.

Raza:

La farmacocinética de lumiracoxib es similar en individuos de raza asiática, negra y caucásica.

Polimorfismo del CYP2C9:

En base a la exposición plasmática a lumiracoxib y al análisis farmacogenético, no se ha encontrado evidencia que indique un aumento de la exposición a lumiracoxib en individuos con genotipos del CYP2C9 asociados con un aclaramiento metabólico reducido. No es necesario ajustar la dosis en pacientes que se conoce que son metabolizadores lentos del CYP2C9.

Insuficiencia hepática:

La exposición a lumiracoxib en pacientes con alteración hepática moderada (puntuación 7-8 en la clasificación de Child-Pugh) no mostró cambios respecto a individuos sanos. No se ha observado diferencia en la unión a proteínas plasmáticas entre los dos grupos. Por lo tanto, no es necesario ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática leve o moderada. La farmacocinética de lumiracoxib no se ha estudiado en pacientes con alteración hepática grave (puntuación ≥ 9 en la clasificación de Child-Pugh).

Insuficiencia renal:

Cuando se administra lumiracoxib a pacientes con enfermedad renal en fase terminal, se observa una disminución del 33% en la C_{max} y una disminución del 27% en la AUC en comparación con individuos sanos. La exposición media al metabolito activo 4'-hidroxi-lumiracoxib no quedó prácticamente afectada. La unión a proteínas plasmáticas de lumiracoxib fue similar en individuos sanos y en pacientes con una enfermedad renal en fase terminal. La diálisis no mostró efecto en la exposición de los pacientes a lumiracoxib o a su metabolito activo. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración renal. Mientras la insuficiencia renal no tiene influencia significativa sobre la farmacocinética de lumiracoxib o su metabolito activo, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave está contraindicado el uso de lumiracoxib, por un potencial empeoramiento de la función renal debido a la inhibición de la ciclooxigenasa (ver epígrafes 4.3 y 4.4).

Pacientes hipertensos:

Lumiracoxib no afectó al control de la presión arterial en pacientes hipertensos, ni mostró diferencias frente al placebo respecto a la aparición de hipertensión en los ensayos clínicos.

Pacientes pediátricos:

No se ha estudiado la farmacocinética de lumiracoxib en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos, lumiracoxib ha demostrado que no es mutagénico ni carcinogénico. Se indujeron aberraciones cromosómicas en células V79 a concentraciones de lumiracoxib altas y citotóxicas, que se considera que no tienen relevancia biológica para humanos. No hubo indicios de potencial genotóxico en tres estudios *in vivo* en ratas (ensayos de micronúcleos en médula ósea e hígado y ensayo comet en hígado).

En estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y monos, los órganos diana fueron el tracto gastrointestinal y el riñón. La exposición sistémica a niveles sin efectos adversos para estos órganos diana en rata (estudio a 26 semanas) y mono (estudio a 39 semanas) fueron 6,5 y 22 veces respectivamente las de humanos tras dosis terapéuticas de 200 mg.

Lumiracoxib no fue teratogénico en estudios de toxicidad sobre la reproducción en ratas y conejos a dosis que representan exposición sistémica de 10,4 (rata) y 38 (conejo) veces las del nivel terapéutico en humanos tras una dosis de 200 mg. En ratas aumentó la incidencia de pérdidas pre-implantación a dosis de 100 mg/kg/día, (10,4 veces la exposición terapéutica humana tras una dosis de 200 mg), lo que causó toxicidad materna.

La incidencia de resorción aumentó en conejos a aproximadamente 9 veces la exposición humana tras dosis de 200 mg. A un nivel sin efecto embrio-fetal, la exposición sistémica fue de 8,6 (rata) y 2,2 (conejo) veces la del hombre tras una dosis terapéutica de 200 mg. En un estudio de desarrollo pre y post natal en ratas, se observó un aumento de crías nacidas muertas y una reducción de la supervivencia embrio-fetal, a dosis tóxicas maternas de ≥ 3 mg/kg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos recubiertos con película de 100 mg:

Núcleo:

Celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, povidona, dióxido de titanio, estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa, macrogol, talco, rojo óxido de hierro (E172), negro óxido de hierro (E172) y dióxido de titanio (E171).

Comprimidos recubiertos con película de 200 mg:

Núcleo:

Celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, povidona, dióxido de titanio, estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa, macrogol, talco, rojo óxido de hierro (E172), negro óxido de hierro (E172) y dióxido de titanio (E171).

Comprimidos recubiertos con película de 400 mg:

Núcleo:

Celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, povidona, estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa, macrogol, talco, rojo óxido de hierro (E172), negro óxido de hierro (E172) y dióxido de titanio (E171).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blisters transparentes de PVC/aluminio en envases conteniendo 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100, ó 600 comprimidos recubiertos con película.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación <y eliminación>

No aplicable.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey
GU16 7SR
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO IV

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medidas de seguimiento del Titular de la Autorización de Comercialización (TAC)

Según ha solicitado el CHMP, el TAC acuerda remitir las medidas de seguimiento que se enumeran a continuación:

Ámbito	Descripción
Clínico 1	Elaborar y difundir una Guía Médica de Decisión del Tratamiento para prescriptores de lumiracoxib.
Clínico 2	Efectuar encuestas médicas para hacer un seguimiento del uso adecuado.
Clínico 3	Apoyar la celebración de múltiples actos para profesionales sanitarios, incluyendo médicos prescriptores y farmacéuticos.
Clínico 4	Realizar un estudio de Seguimiento de posibles Efectos Adversos, (Prescription Event Monitoring (PEM)).
Clínico 5	Realizar un estudio de bases de datos sobre la utilización de lumiracoxib y otros inhibidores de COX-2 y AINEs comercializados.
Clínico 6	Comunicar con celeridad una lista de acontecimientos adversos graves acordados.
Clínico 7	Hacer un seguimiento e informar en el Informe Periódico Actualizado de Seguridad (PSUR) de una lista de acontecimientos adversos acordados.