

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES
DU MEDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE DANS LES ETATS MEMBRES ET EN
NORVEGE ET ISLANDE**

<u>Etat Membre</u>	<u>Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de Fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Prexige	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Prexige	200 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Prexige	400 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Lumiracoxib	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Lumiracoxib	200 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat Membre</u>	<u>Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de Fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Lumiracoxib	400 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Frexocel	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Frexocel	200 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Frexocel	400 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Stellige	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat Membre</u>	<u>Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de Fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Stellige	200 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Stellige	400 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Exforge	100 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Exforge	200 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Royaume-Uni	Exforge	400 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES EN VUE DE LA MODIFICATION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

En septembre 2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de rofécoxib (un inhibiteur sélectif de la COX-2) a informé l'EMA que de nouvelles données sur le rofécoxib issues de l'essai clinique (APPROVe) avaient révélé un risque d'événements cardiovasculaires thrombotiques. Ces données ont entraîné le retrait mondial de Vioxx (rofécoxib) du marché, le 30 septembre 2004, par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et ont soulevé des inquiétudes quant à la sécurité cardiovasculaire des autres inhibiteurs de la COX-2.

A la suite de discussions menées par le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) en octobre 2004 en séance plénière, la Commission européenne a recommandé que ce problème de santé publique, sous tous ses aspects de sécurité cardiovasculaire, notamment les événements cardiovasculaires et les événements cardiorénaux, fasse l'objet de saisines communautaires conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée pour les produits autorisés par une procédure décentralisée contenant du célécoxib, de l'étoricoxib et du lumiracoxib et fasse l'objet d'une procédure d'examen conformément à l'article 18 du règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, tel que modifié pour les produits autorisés par une procédure décentralisée contenant du célécoxib (Onsenal), du parécoxib (Dynastat/Rayzon) et du valdécoxib (Bextra/Valdyn), procédures qui ont débuté en novembre 2004.

Pendant la réunion du CHMP de février 2005, des discussions sur la sécurité cardiovasculaire ont été engagées. Le CHMP a décidé qu'il était nécessaire d'adopter une mesure de restriction de sécurité urgente (*Urgent Safety restriction*, USR) sur la sécurité cardiovasculaire afin d'introduire de nouvelles contre-indications et de renforcer les mises en garde et les informations sur les effets indésirables dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Cette USR a été initiée le 16 février 2005 et finalisée le 17 février 2005.

Le 7 avril 2005, la FDA (*Food and Drug Administration*) et l'EMA ont demandé à Pfizer de retirer volontairement Bextra (valdécoxib) du marché et Pfizer a accepté de suspendre les ventes et la commercialisation de Bextra dans le monde entier dans l'attente de nouvelles discussions sur le rapport bénéfice/risque défavorable fondé sur des données concernant des réactions cutanées graves.

Le 20 avril 2005, Pfizer a présenté, au cours d'une audition, des données relatives à des réactions cutanées graves associées au valdécoxib.

A la suite d'une demande de la Commission européenne, le cadre de l'examen en cours de cette classe a été élargi en y ajoutant, outre les aspects concernant la sécurité cardiovasculaire, l'évaluation des réactions cutanées graves.

Entre novembre 2004 et juin 2005, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché a fourni des explications orales au CHMP sur les différents aspects de la sécurité cardiovasculaire et cutanée concernant le lumiracoxib le 18 janvier 2005.

Le 23 juin 2005, le CHMP a conclu que:

- à la suite de l'évaluation ::
 - des nouvelles données fournies sur le rofécoxib par l'étude clinique APPROVe, qui ont révélé un risque d'événements cardiovasculaires thrombotiques,
 - des données concernant le célécoxib présentées dans l'étude APC, qui ont suggéré une augmentation des risques d'événements cardiovasculaires graves liée à la dose,
 - des données sur le valdécoxib et le parécoxib présentées dans les études CABG (*Coronary Artery Bypass Graft*, pontage aortocoronaire) et CABG II, qui mettent en évidence un taux plus élevé d'événements cardiovasculaires thrombo-emboliques graves dans le groupe traité par le parécoxib/valdécoxib par rapport au groupe de patients recevant le placebo,

- des données sur l'étoricoxib issues de l'étude EDGE et des analyses groupées portant sur plusieurs autres essais cliniques, qui ont suggéré une association avec un risque thrombotique plus important qu'avec le naproxène,
- des données sur le lumiracoxib issues de l'étude Target, qui ont suggéré une légère augmentation des événements thrombotiques (en particulier de l'infarctus du myocarde) par rapport au naproxène,

toutes les données disponibles démontrent une augmentation des risques de réactions indésirables cardiovasculaires pour les inhibiteurs de la COX-2, et le CHMP a convenu qu'il existe une relation entre la durée et la dose administrée et la probabilité de souffrir d'une réaction cardiovasculaire.

▪ A la suite à l'évaluation des données sur les réactions cutanées graves, le lumiracoxib n'apparaît pas être associé à un taux anormalement élevé de réactions cutanées graves. Aucun cas de syndrome Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique ou d'érythème multiforme n'a été signalé en association avec l'utilisation du lumiracoxib. Toutefois, l'exposition est limitée aux essais cliniques.

Le CHMP a confirmé les modifications déjà apportées aux informations sur le produit par l'adoption de la variation de type II en mai 2005 et a demandé des modifications supplémentaires.

Les modifications apportées aux informations sur le produit concernant la sécurité cardiovasculaire peuvent être résumées comme suit:

- ajout d'une mention selon laquelle la décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 devrait être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques à chaque patient,
- ajout d'une mention selon laquelle les prescripteurs doivent prescrire la dose minimale efficace pendant la période la plus courte possible et selon laquelle la nécessité du traitement de la douleur devra être évaluée périodiquement,
- ajout des contre-indications: *cardiopathie ischémique avérée et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral et artériopathies périphériques.*,
- ajout d'une mise en garde liée à des études cliniques suggérant que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peuvent être associés à un risque d'événements thrombotiques (en particulier infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral), en comparaison avec le placebo et certains AINS,
- ajout d'une mise en garde pour les patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiaque, notamment hypertension, hyperlipidémie (taux élevés de cholestérol), diabète et tabagisme,
- ajout d'une mise en garde pour les prescripteurs afin qu'ils envisagent l'arrêt du traitement si, au cours de celui-ci, il existe une quelconque détérioration fonctionnelle des organes décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit,
- ajout d'une mise en garde pour les prescripteurs pour qu'ils fassent preuve de prudence lors de la prescription des AINS en association avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensineII.

Les modifications des caractéristiques du produit en relation avec les SCAR (*Serious Cutaneous Adverse Reactions* – réactions indésirables cutanées graves) peuvent être résumées comme suit:

- ajout d'une mise en garde spécifiant que le déclenchement des réactions cutanées se produit dans la majorité des cas au cours du premier mois du traitement.
- Ajout d'une mise en garde pour les patients présentant des antécédents d'allergie médicamenteuse.
- ajout de la mise en garde soulignant que des réactions cutanées graves d'issue fatale se sont maintenant produites avec les inhibiteurs de la COX-2.
- ajout d'une description plus détaillée des premiers signes de réaction cutanée entraînant l'arrêt du traitement.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Par conséquent, le CHMP

- est d'avis que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du lumiracoxib dans les indications approuvées reste favorable et que les Autorisations de Mise sur le Marché doivent être maintenues conformément aux Résumés des Caractéristiques du Produit révisés (joint à annexe III de l'avis du CHMP),
- a conclu que la sécurité cardiovasculaire et les réactions cutanées graves doivent être surveillées et évaluées avec soin de façon continue;
- a recommandé des mesures de suivi afin d'examiner plus avant la sécurité d'emploi du lumiracoxib.

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 31 des médicaments contenant le lumiracoxib. Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, ce RCP fera, si nécessaire, l'objet de mises à jour par les autorités compétentes de l'état-membre. Par conséquent, ce RCP peut ne pas correspondre à la version actuelle

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

{NOM DE FANTAISIE} 100 mg, comprimé pelliculé
{NOM DE FANTAISIE} 200 mg, comprimé pelliculé
{NOM DE FANTAISIE} 400 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 100 mg de lumiracoxib.
Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient 200 mg de lumiracoxib.
Chaque comprimé pelliculé de 400 mg contient 400 mg de lumiracoxib.

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé 100 mg : comprimé rouge, de forme ovale, portant les mentions «NVR» sur une face et «OB» sur l'autre face.

Comprimé pelliculé 200 mg : comprimé rouge, de forme ovale, portant les mentions «NVR» sur une face et «OC» sur l'autre face.

Comprimé pelliculé 400 mg : comprimé rouge, de forme ovale, portant les mentions «NVR» sur une face et «OD» sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose.

Traitement symptomatique à court terme des douleurs aiguës modérées à sévères associées à la dysménorrhée primaire, la chirurgie dentaire et à la chirurgie orthopédique.

La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la COX-2 doit être basée sur l'évaluation du risque global spécifique à chaque patient (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Les comprimés pelliculés de {Nom de fantaisie} sont administrés par voie orale et peuvent être pris avec ou sans aliments.

Arthrose

La dose initiale recommandée est de 100 mg une fois par jour. Chez les patients le nécessitant, la dose peut être augmentée à 200 mg par jour, répartie en une ou deux prises séparées.

Les patients ne doivent pas dépasser cette dose. La durée maximale de traitement dans les études cliniques a été de 12 mois.

Douleur aiguë

La dose recommandée est de 400 mg une fois par jour. Les patients ne doivent pas dépasser cette dose et la durée de traitement ne doit pas excéder 5 jours.

Soulagement des douleurs aiguës dues à une chirurgie dentaire : la durée maximale de traitement dans les études cliniques a été de 24 heures.

Soulagement des douleurs aiguës dues à une chirurgie orthopédique : la durée maximale de traitement dans les études cliniques a été de 5 jours.

Soulagement des douleurs dues à une dysménorrhée primaire : la durée maximale de traitement dans les études cliniques a été de 3 jours.

En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du lumiracoxib avec la dose et la durée de traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose.

Différences ethniques : les recommandations posologiques sont identiques pour les patients de race noire, d'origine asiatique ou d'origine caucasienne (voir rubrique 5.2).

Sujet âgé : comme pour tout médicament utilisé chez le sujet âgé, il est conseillé de débiter le traitement à la dose la plus faible recommandée. Chez le patient âgé arthrosique, des précautions devront être prises lors de l'augmentation de la dose journalière de 100 mg à 200 mg (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Métaboliseurs lents (CYP2C9) : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents pour les voies impliquant le cytochrome CYP2C9 (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6) à modérée (score de Child-Pugh de 7 à 8). Il est cependant conseillé d'initier le traitement chez ces patients à la dose la plus faible recommandée (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale : aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min. Le lumiracoxib est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine estimée < 50 ml/min) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Utilisation en pédiatrie : {Nom de fantaisie} n'a pas été étudié chez l'enfant et l'adolescent. {Nom de fantaisie} est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 18 ans.

4.3 Contre-indications

- Antécédents d'hypersensibilité au lumiracoxib ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou d'autres réactions de type allergique déclenchées par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).
- Ulcère peptidique évolutif ou saignement gastro-intestinal.
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).
- Cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral.
- Insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine estimée < 50 ml/min).
- Insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh ≥ 9).
- Au cours du 3^{ème} trimestre de la grossesse et au cours de l'allaitement (voir rubriques 4.6, 5.3).
- Patients âgés de moins de 18 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Effets gastro-intestinaux

Des complications gastro-intestinales hautes [perforations, ulcères ou hémorragies (PUH)], dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par lumiracoxib. Au cours des études cliniques, de rares cas (< 0,3%) de perforations, d'obstructions ou d'hémorragies (POH) ont été rapportés chez les patients traités par lumiracoxib.

La prudence sera de rigueur chez les patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : les sujets âgés, les patients également traités par d'autres AINS ou par de l'acide acétylsalicylique, ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale tels qu'ulcère et hémorragie gastro-intestinale.

Il existe un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux (ulcération gastro-intestinale ou autres complications gastro-intestinales) lorsque le lumiracoxib est utilisé en association avec l'acide acétylsalicylique (même à de faibles posologies). Une différence significative au niveau de la tolérance gastro-intestinale entre l'association inhibiteurs sélectifs de la COX-2 et acide acétylsalicylique comparée à l'association AINS et acide acétylsalicylique n'a pas été démontrée dans les essais cliniques à long terme (voir rubrique 5.1).

Effets rénaux

Les prostaglandines rénales peuvent jouer un rôle compensateur dans le maintien de la perfusion rénale. De ce fait, en cas d'altération de la perfusion rénale, l'administration du lumiracoxib peut entraîner une diminution de la synthèse des prostaglandines, et secondairement du débit sanguin rénal, et altérer ainsi la fonction rénale.

Les patients les plus exposés sont ceux présentant une altération préexistante de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou une cirrhose, ainsi que les patients traités par des diurétiques ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Chez ces patients, une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée. Des précautions devront être prises lors de l'initiation du traitement par le lumiracoxib chez des patients présentant une déshydratation. Il est recommandé dans ce cas de réhydrater les patients avant d'initier le traitement par lumiracoxib.

Hypertension et œdèmes

Comme avec les autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une rétention liquidienne et des œdèmes ont été observés chez des patients traités par le lumiracoxib au cours des essais cliniques. Par conséquent, le lumiracoxib devra être administré avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche ou d'hypertension artérielle, ainsi que chez les patients ayant des œdèmes préexistants de toute autre nature. Des mesures appropriées, y compris l'arrêt du traitement par lumiracoxib, seront envisagées s'il existe une preuve clinique de détérioration symptomatique de l'état de ces patients.

Une surveillance médicale appropriée sera maintenue lors de l'utilisation du lumiracoxib chez le sujet âgé et chez les patients ayant une atteinte légère rénale, hépatique ou cardiaque.

Effets hépatiques

Des élévations des transaminases (ALAT et/ou ASAT) au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale ($> 3 \times \text{LSN}$) ont été rapportées au cours des études cliniques contrôlées contre placebo et comparateur actif chez environ 1,2% des patients traités jusqu'à un an avec des doses de lumiracoxib de 100 mg et 200 mg par jour. Des élévations plus marquées ($> 8 \times \text{LSN}$) ont été observées chez 0,3% des patients traités par une dose de 100 mg une ou deux fois par jour et chez 0,6% des patients traités par une dose de 200 mg une fois par jour.

L'utilisation chronique d'une dose de 400 mg par jour a été associée à des élévations plus fréquentes et plus marquées des transaminases (ALAT/ASAT). Dans une étude long terme, contrôlée, réalisée à une dose de lumiracoxib de 400 mg par jour, de rares cas d'hépatite ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

En cas de symptômes et/ou de signes évocateurs d'atteinte hépatique, ou en cas d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques, les patients devront être surveillés.

En cas de survenue de signes d'insuffisance hépatique ou de persistance des anomalies des tests fonctionnels hépatiques (ALAT ou ASAT > 3 x LSN), le traitement par le lumiracoxib devra être arrêté.

Effets cardiovasculaires

En raison de leur absence d'effet sur la fonction plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Par conséquent, les traitements antiagrégants plaquettaires ne doivent pas être arrêtés (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Les essais cliniques suggèrent que les médicaments de la classe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peuvent être associés à un risque d'événements thrombotiques (en particulier infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) comparé au placebo et à certains AINS. En raison de l'augmentation possible des risques cardiovasculaires du lumiracoxib avec la dose et la durée du traitement, ce médicament doit être prescrit à la dose minimale journalière efficace pendant la période la plus courte possible. La nécessité du traitement symptomatique et son efficacité thérapeutique pour le patient devront être réévaluées périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'arthrose (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.8 et 5.1).

Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme) devront être traités avec le lumiracoxib uniquement après une évaluation approfondie (voir rubrique 5.1).

Réactions cutanées

Dans le cadre de la surveillance post-marketing, de très rares cas de réactions cutanées graves, parfois d'issue fatale, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), ont été rapportés en association avec l'utilisation d'AINS et de certains inhibiteurs sélectifs de la COX-2. Le risque de survenue de ces effets semble être le plus élevé en début de traitement, l'apparition de ces effets se situant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. Des réactions d'hypersensibilité graves (anaphylaxie et oedème de Quincke) ont été rapportées chez des patients traités par lumiracoxib. Certains inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont été associés à un risque accru de réactions cutanées chez les patients ayant des antécédents d'allergie médicamenteuse. Lumiracoxib doit être arrêté dès les premiers signes d'apparition de rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Précautions générales

Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par lumiracoxib doit être envisagé s'il existe une altération de la fonction d'un des organes sus mentionnés au cours du traitement.

Comme pour tout médicament inhibiteur de la COX-2, l'utilisation du lumiracoxib n'est pas recommandée chez les femmes désirant débuter une grossesse (voir rubrique 4.6).

Comme les autres AINS, le lumiracoxib peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation ou d'infection.

Les comprimés pelliculés de {Nom de fantaisie} 100 mg et 200 mg contiennent du lactose (respectivement 23,3 mg et 46,6 mg). L'administration de {Nom de fantaisie} 100 mg et 200 mg comprimés pelliculés, doit donc être évitée chez les patients présentant des affections héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose. Les comprimés pelliculés de {Nom de fantaisie} 400 mg ne contiennent pas de lactose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Interactions pharmacodynamiques

Anticoagulants oraux : au cours d'une étude d'interaction réalisée chez des sujets sains traités par la warfarine, l'administration de 400 mg de lumiracoxib une fois par jour pendant cinq jours a été associée à une augmentation d'environ 15% du temps de prothrombine. L'activité anticoagulante devra donc être étroitement surveillée chez les patients recevant de la warfarine ou des médicaments de la même classe, particulièrement pendant les tout premiers jours suivant l'instauration du traitement par le lumiracoxib ou lors d'un changement de dose.

Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : l'utilisation des AINS peut diminuer l'effet des diurétiques et des médicaments antihypertenseurs. Chez certains patients ayant une fonction rénale altérée (par exemple patients déshydratés ou patients âgés ayant une fonction rénale altérée), la co-administration d'un IEC ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II avec des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une détérioration accrue de la fonction rénale, y compris une possible insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible. Ces interactions doivent être prises en compte chez les patients recevant de façon concomitante du lumiracoxib et un IEC ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. Par conséquent, ces associations devront être administrées avec prudence, en particulier chez les patients âgés. Les patients devront être correctement hydratés et la fonction rénale devra être surveillée après l'instauration du traitement concomitant, puis de façon périodique.

Autres AINS : le lumiracoxib peut être utilisé en même temps que de faibles doses d'aspirine. L'administration concomitante de lumiracoxib avec des doses élevées d'aspirine, avec d'autres AINS ou d'autres inhibiteurs de la COX-2 est déconseillée.

Ciclosporine et tacrolimus : bien que cette interaction n'ait pas été étudiée spécifiquement avec le lumiracoxib, la co-administration de ciclosporine ou de tacrolimus avec tout AINS est susceptible d'augmenter la néphrotoxicité de la ciclosporine ou du tacrolimus. La fonction rénale devra être surveillée en cas d'utilisation concomitante du lumiracoxib avec l'un de ces médicaments.

Interactions pharmacocinétiques

Le métabolisme oxydatif du lumiracoxib est principalement médié par le CYP2C9. Des études *in vitro* ont montré que le lumiracoxib n'était pas un inhibiteur significatif des autres isoformes du cytochrome P450, notamment des CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4. Sur la base de ces études, le lumiracoxib semble présenter un faible potentiel d'interaction avec les médicaments métabolisés par le cytochrome P450, à l'exception de ceux métabolisés par la CYP2C9. En effet, en cas de co-administration, il existe une possibilité de diminution de la clairance des médicaments substrats du CYP2C9.

Des données *in vivo* suggèrent que le lumiracoxib présente un faible potentiel d'interaction avec les substrats du CYP2C9. Des précautions devront cependant être prises lors de la co-administration du lumiracoxib et de médicaments substrats du CYP2C9 ayant une marge thérapeutique étroite, tels que la phénytoïne et la warfarine.

Sur la base d'études *in vitro*, les interactions mettant en jeu la liaison aux protéines plasmatiques ne devraient pas avoir d'effets cliniquement significatifs sur le lumiracoxib ou les médicaments administrés de façon concomitante.

Effet du lumiracoxib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Warfarine : dans une étude avec la warfarine, considérée comme un substrat du CYP2C9 sensible aux interactions, la co-administration de 400 mg de lumiracoxib et de warfarine n'a entraîné aucune modification de l'ASC plasmatique, de la C_{\max} ou du T_{\max} des isomères (R) ou (S) de la warfarine. Comparativement aux sujets sous placebo, la quantité de métabolite S-7-OH warfarine retrouvée dans les urines a été inférieure d'environ 25% chez les sujets traités par le lumiracoxib.

Méthotrexate : la co-administration de lumiracoxib à la dose de 400 mg une fois par jour et de méthotrexate n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique, la liaison aux protéines plasmatiques ou l'excrétion urinaire du méthotrexate et de son métabolite 7-hydroxy-méthotrexate.

Contraceptifs oraux : la co-administration de lumiracoxib n'a entraîné aucune modification de la pharmacocinétique à l'état d'équilibre ou de l'efficacité de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel. Aucune modification du traitement contraceptif oral n'est donc requise en cas de co-administration avec le lumiracoxib.

Lithium : les AINS entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de lithium et une réduction de sa clairance rénale. Aussi, en cas d'administration concomitante de lumiracoxib et de lithium, il conviendra d'exercer une surveillance attentive quant à la survenue des signes de toxicité du lithium.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du lumiracoxib

Fluconazole : l'administration concomitante de lumiracoxib et de fluconazole, inhibiteur puissant du CYP2C9, n'a entraîné aucune modification cliniquement significative de la pharmacocinétique du lumiracoxib ou de sa sélectivité vis-à-vis de la COX-2.

Oméprazole : l'oméprazole n'a entraîné aucune modification des paramètres pharmacocinétiques du lumiracoxib.

Antiacides : l'administration d'antiacides (hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium) n'a entraîné aucune modification cliniquement pertinente des paramètres pharmacocinétiques du lumiracoxib.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Comme pour tout médicament connu pour inhiber la COX-2, l'utilisation du lumiracoxib n'est pas recommandée chez les femmes qui souhaitent débiter une grossesse.

L'utilisation du lumiracoxib est contre-indiquée pendant le dernier trimestre de la grossesse car, comme les autres médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines, le lumiracoxib peut entraîner une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel.

L'utilisation du lumiracoxib n'a pas été étudiée chez la femme enceinte au cours d'études cliniques contrôlées appropriées. Par conséquent, le lumiracoxib ne devra pas être utilisé au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, à moins que le bénéfice attendu pour la patiente ne justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'excrétion du lumiracoxib dans le lait maternel humain n'est pas connue. Le lumiracoxib est excrété dans le lait de rates allaitantes. Par conséquent, les femmes traitées par le lumiracoxib ne doivent pas allaiter.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de lumiracoxib sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les patients présentant des étourdissements, des vertiges ou une somnolence au cours du traitement par le lumiracoxib doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Dans les essais cliniques, la sécurité d'emploi du lumiracoxib a été évaluée chez environ 7.000 patients, dont environ 4.000 patients atteints d'arthrose et 2.100 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (environ 1.100 patients atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde traités pendant 6 mois et 530 patients arthrosiques traités pendant un an).

Au cours des études cliniques chez des patients souffrant d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde traités par le lumiracoxib à 200 mg par jour pendant une période allant jusqu'à un an (environ 920 patients traités pendant trois mois et environ 250 patients traités pendant un an), les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence supérieure à celle du placebo.

[Fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1.000, < 1/100) ; rare (> 1/10.000, < 1/1.000) ; très rare (< 1/10.000)].

Infections

Fréquent : symptômes pseudo-grippaux, infections des voies respiratoires (bronchite), infections de l'appareil urinaire.

Peu fréquent : candidoses, infections de l'oreille, herpès, infections dentaires.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : anémie.

Rare : pancytopénie, neutropénie, leucopénie.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : dépression, insomnie, anxiété.

Affections du système nerveux

Fréquent : étourdissements, céphalées.

Peu fréquent : syncope, hypoesthésie, migraine, paresthésie, dysgueusie, vertiges, acouphènes.

Affections oculaires

Peu fréquent : conjonctivite, œil sec, troubles visuels (vision trouble).

Rare : kératite.

Affections cardiaques

Peu fréquent : palpitations, infarctus du myocarde*

Rare : insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Affections vasculaires

Peu fréquent : insuffisance veineuse, hypotension, accident vasculaire cérébral*.

Affections respiratoires

Fréquent : toux, pharyngite.

Peu fréquent : dyspnée, épistaxis, rhinite, congestion des sinus, asthme.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleur abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements, flatulence.

Peu fréquent : ulcère gastro-duodénal, gastro-duodénite, œsophagite, distension abdominale, ulcérations buccales, sécheresse de la bouche, dysphagie, gêne épigastrique, éructation, reflux gastro-œsophagien, gingivite, hyperacidité, douleurs dentaires.

Rare : hémorragie gastro-intestinale.

Affections hépatobiliaires

Rare : cholécystite, lithias biliaire, hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : contusion, exanthème, prurit, rash, urticaire

Rare : œdème de Quincke.

Affections musculo-squelettiques

Peu fréquent : gonflement des articulations, crampes musculaires, arthralgies.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : dysurie, pollakiurie, cystite.

Rare : coloration anormale de l'urine, insuffisance rénale.

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : dysfonction érectile.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fatigue, œdème (membres inférieurs).

Peu fréquent : augmentation ou diminution de l'appétit, douleur thoracique, frissons, soif.

Rare : anaphylaxie.

Investigations

Peu fréquent : élévation des ALAT, élévation des ASAT, élévation de la créatininémie, élévation de l'urée sanguine, élévation des gamma-GT, prise de poids.

Rare : élévation de la bilirubinémie, élévation de la glycémie.

* Sur la base de l'analyse d'essais cliniques au long cours versus placebo et comparateur actif, certains inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont été associés à un risque accru d'événements artériels thrombotiques graves, dont l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. D'après les données existantes, l'augmentation du risque absolu pour de tels événements ne devrait pas dépasser 1% par an (peu fréquent).

Environ 1.100 patients ont été traités par le lumiracoxib dans des études cliniques d'analgésie aiguë (douleurs dentaires post-opératoires, dysménorrhée primaire et douleurs après chirurgie orthopédique). Le profil d'effets indésirables a été généralement comparable à celui rapporté au cours des études dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde. Dans le cadre d'études dans les douleurs après chirurgie orthopédique, un plus grand nombre de cas d'anémie a été rapporté, bien que leur fréquence ait été comparable à celle observée sous placebo.

Les rares effets indésirables graves suivants ont été rapportés en association avec l'utilisation d'AINS et ne peuvent être exclus pour le lumiracoxib : néphrotoxicité, y compris néphrite interstitielle, syndrome néphrotique et insuffisance rénale ; hépatotoxicité, y compris insuffisance hépatique et ictère ; effets indésirables cutanéomuqueux et réactions cutanées sévères.

Comparativement à la dose de 200 mg par jour, la dose de 400 mg par jour a été associée à une fréquence relativement plus élevée d'événements indésirables imputables au médicament, en particulier en ce qui concerne les événements gastro-intestinaux, neurologiques et psychiatriques.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. L'administration de doses répétées de lumiracoxib de 1.200 mg une fois par jour pendant 4 semaines à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'a pas entraîné d'effets indésirables cliniquement significatifs.

En cas de surdosage, une prise en charge médicale appropriée devra être instaurée, par exemple évacuation du contenu gastrique, surveillance clinique et, si nécessaire, traitement symptomatique.

Il est peu probable que l'hémodialyse soit un moyen efficace d'élimination du lumiracoxib en raison de sa forte liaison aux protéines plasmatiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, coxibs, code ATC : M01AH 06.

Mécanisme d'action

Le lumiracoxib est un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) actif par voie orale aux doses utilisées en clinique.

La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, la COX-1 et la COX-2, ont été identifiées. La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires et est supposée être principalement responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale et certaines fonctions du système nerveux central (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle pourrait également jouer un rôle dans la cicatrisation des ulcères. La COX-2 a été mise en évidence dans les tissus situés autour des ulcères gastriques chez l'homme, mais son implication dans la cicatrisation des ulcères n'a pas été établie.

La différence d'activité anti-plaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peut avoir une signification clinique chez les patients présentant un risque de réactions thromboemboliques. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent, possiblement endothéliale) sans altérer le thromboxane plaquettaire. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. Au cours des études de pharmacologie clinique, le lumiracoxib a entraîné une inhibition dose-dépendante de la COX-2 plasmatique, sans inhibition de la COX-1. L'inhibition sélective de la COX-2 par le lumiracoxib procure des effets anti-inflammatoires et antalgiques. L'administration de lumiracoxib à des doses de 100 mg, 200 mg ou 400 mg une fois par jour a entraîné une inhibition maximale de la COX-2 > 90%. Aucune inhibition significative de la COX-1 (évaluée par l'inhibition *ex vivo* du thromboxane B₂) n'a été observée pour des doses allant jusqu'à 800 mg chez des volontaires sains. Le lumiracoxib administré à la dose de 800 mg par jour n'a pas entraîné d'inhibition cliniquement pertinente de la synthèse des prostaglandines gastriques et n'a pas eu d'effet sur la fonction plaquettaire.

Efficacité

Chez les patients arthrosiques, des doses de lumiracoxib allant jusqu'à 200 mg une fois par jour ont permis d'obtenir des améliorations significatives sur la douleur, la raideur ou l'état fonctionnel ainsi que sur l'évaluation par les patients du retentissement de leur affection. Ces effets bénéfiques se sont maintenus pendant les 52 semaines de traitement. Une augmentation de la dose à 400 mg par jour n'a apporté aucun bénéfice supplémentaire.

Au cours des études cliniques, le lumiracoxib 400 mg a permis de soulager la douleur dans les modèles d'analgésie aiguë tels que les douleurs dentaires postopératoires, les douleurs post-chirurgie

orthopédique et la dysménorrhée primaire. Au cours d'essais à dose unique dans les douleurs dentaires postopératoires, l'effet antalgique est apparu dans un délai de 45 minutes et s'est maintenu jusqu'à 24 heures après l'administration. Au cours d'études cliniques court terme à doses répétées dans les douleurs post-chirurgie orthopédique et les douleurs associées à la dysménorrhée primaire, le lumiracoxib 400 mg une fois par jour s'est révélé efficace dans le soulagement de la douleur.

Tolérance

Etude TARGET (The Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial)

TARGET est une étude de phase III, en double aveugle, d'une durée de 12 mois, au cours de laquelle 18.325 patients souffrant d'arthrose ont été randomisés pour recevoir soit 400 mg de lumiracoxib une fois par jour (deux à quatre fois la dose recommandée dans l'arthrose), soit 500 mg de naproxène 2 fois par jour, soit 800 mg d'ibuprofène 3 fois par jour. Des patients recevant de l'aspirine à faible dose (75 mg à 100 mg / jour) dans le cadre de la prévention primaire ou secondaire de la maladie coronarienne ont été inclus dans l'étude. La randomisation a été stratifiée en fonction de la prescription d'aspirine à faible dose (24% des patients de la population générale de l'étude) et de l'âge.

Effets gastro-intestinaux dans l'étude TARGET (résultats à 12 mois)

Le critère primaire d'évaluation était le délai de survenue des complications d'ulcère (POH) avérées ou probables de la partie haute du tractus gastro-intestinal.

- Dans la population ne prenant pas d'aspirine à faible dose, l'incidence des POH a été de 14 cas pour 6.950 patients (0,2%) avec lumiracoxib contre 64 cas pour 6.968 patients (0,92%) avec les AINS, avec un hazard ratio (HR) de 0,21 [IC 95% 0,12-0,37] $p < 0,0001$.
- Dans le groupe sous aspirine à faible dose, l'incidence des POH a été de 15 cas pour 2.167 patients (0,69%) avec lumiracoxib contre 19 cas pour 2.159 patients (0,88%) avec les AINS, avec un HR de 0,79 [IC 95% 0,40-1,55] (statistiquement non significatif).
- Dans la population générale, l'incidence des POH a été de 29 cas pour 9.117 patients (0,32%) avec lumiracoxib contre 83 cas pour 9.127 patients (0,91%) avec les AINS, avec un HR de 0,34 [IC 95% 0,22-0,52] $p < 0,0001$.

Effets cardiovasculaires dans l'étude TARGET (résultats à 12 mois)

Le critère primaire d'évaluation cardiovasculaire était le critère « APTC » (Antiplatelet Trialists' Collaboration), à savoir : cas confirmé ou probable d'infarctus du myocarde (clinique ou silencieux), accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique) ou décès cardiovasculaire. Il n'y a eu aucune différence significative entre le lumiracoxib et les AINS. Cependant, le taux d'événements APTC a été numériquement plus élevé avec lumiracoxib qu'avec naproxène mais plus faible qu'avec ibuprofène.

- Dans la population ne prenant pas d'aspirine à faible dose, l'incidence des événements APTC a été de 35 cas pour 6.950 patients (0,50%) avec lumiracoxib contre 27 cas pour 6.968 patients (0,39%) avec les AINS, avec un HR de 1,22 [IC 95% 0,74-2,02] $p = 0,4343$. Comparé séparément à l'ibuprofène et au naproxène, le HR a été respectivement de 0,94 [IC 95% 0,44-2,04] $p = 0,8842$ et de 1,49 [IC 95% 0,76-2,92] $p = 0,2417$.
- Dans le groupe sous aspirine à faible dose, l'incidence des événements APTC a été de 24 cas pour 2.167 patients (1,11%) avec lumiracoxib contre 23 cas pour 2.159 patients (1,07%) avec les AINS, avec un HR de 1,04 [IC 95% 0,59-1,84] $p = 0,8918$. Comparé séparément à l'ibuprofène et au naproxène, le HR a été respectivement de 0,56 [IC 95% 0,20-1,54] $p = 0,2603$ et de 1,42 [IC 95% 0,70-2,90] $p = 0,3368$.
- Dans la population générale, l'incidence des événements APTC a été de 59 cas pour 9.117 patients (0,65%) avec lumiracoxib contre 50 cas pour 9.127 patients (0,55%) avec les AINS, avec un HR de 1,14 [IC 95% 0,78-1,66] $p = 0,5074$. Comparé séparément à l'ibuprofène et au naproxène, le HR a été respectivement de 0,76 [IC 95% 0,41-1,40] $p = 0,3775$ et de 1,46 [IC 95% 0,89-2,37] $p = 0,1313$.

Cas d'infarctus du myocarde (IDM) dans l'étude TARGET (résultats à 12 mois)

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre le lumiracoxib et les AINS en ce qui concerne l'incidence d'infarctus du myocarde (IDM clinique et IDM silencieux).

- Dans la population ne prenant pas d'aspirine à faible dose, l'incidence d'IDM a été de 14 cas pour 6.950 patients (0,20%) avec lumiracoxib contre 9 cas pour 6.968 patients (0,13%) avec les AINS, avec un HR de 1,47 [IC 95% 0,63-3,39] $p = 0,3706$. Comparé séparément à l'ibuprofène et au naproxène, HR a été respectivement de 0,75 [IC 95% 0,20-2,79] $p = 0,6669$ et de 2,37 [IC 95% 0,74-7,55] $p = 0,1454$.
- Dans la population prenant de l'aspirine à faible dose, l'incidence d'IDM a été de 9 cas pour 2.167 patients (0,42%) avec lumiracoxib contre 8 cas pour 2.159 patients (0,37%) avec les AINS, avec un HR de 1,14 [IC 95% 0,44-2,95] $p = 0,7899$. Comparé séparément à l'ibuprofène et au naproxène, le HR a été respectivement de 0,47 [IC 95% 0,04-5,14] $p = 0,5328$ et de 1,36 [IC 95% 0,47-3,93] $p = 0,5658$.
- Dans la population générale, l'incidence d'IDM a été de 23 cas pour 9.117 patients (0,25%) avec lumiracoxib contre 17 cas pour 9.127 patients (0,19%) avec les AINS, avec un HR de 1,31 [IC 95% 0,70-2,45] $p = 0,4012$. Comparé séparément à l'ibuprofène et au naproxène, le HR a été respectivement de 0,66 [IC 95% 0,21-2,09] $p = 0,4833$ et de 1,77 [IC 95% 0,82-3,84] $p = 0,1471$.

La sécurité cardiovasculaire du lumiracoxib n'a pas été établie au-delà de 1 an d'utilisation.

Effets cardio-rénaux dans l'étude TARGET (résultats à 12 mois)

La variation moyenne par rapport à la pression artérielle systolique initiale a été de + 0,4 mmHg sous lumiracoxib et de + 2,1 mmHg sous AINS ($p < 0,0001$). La variation moyenne par rapport à la pression artérielle diastolique initiale a été de - 0,1 mmHg sous lumiracoxib et de + 0,5 mmHg sous AINS ($p < 0,0001$). Le nombre de sorties d'étude pour œdème n'a pas été significativement différent entre lumiracoxib (43) et AINS (55). Le nombre de sorties d'étude pour événements liés à l'hypertension n'a pas non plus été significativement différent entre lumiracoxib (37) et AINS (52).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le lumiracoxib est rapidement absorbé après administration orale. Quinze minutes après l'administration d'une dose de 400 mg, la concentration plasmatique atteint 0,6 µg/ml, ce qui permet d'obtenir une inhibition de la COX-2 supérieure à 90%. La valeur médiane du t_{max} est d'environ 2 heures. Sur l'intervalle de doses allant de 25 mg à 800 mg, l'exposition plasmatique (ASC) augmente de manière dose-proportionnelle et les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont globalement proportionnelles à la dose. Après administration de 400 mg de lumiracoxib une fois par jour, la C_{max} a été d'environ 9 µg/ml et l'ASC d'environ 31 µg.h/ml.

La biodisponibilité absolue du lumiracoxib est d'environ 74%.

La prise de nourriture n'a entraîné aucune modification significative de la C_{max} ou de l'ASC du lumiracoxib lors de l'administration concomitante de comprimés pelliculés de 200 mg ou de 400 mg avec un repas riche en graisses. Les comprimés pelliculés de {Nom de fantaisie} peuvent être administrés au cours ou en dehors des repas.

Distribution

Le lumiracoxib est fortement lié aux protéines plasmatiques ($\geq 98\%$). Cette liaison est indépendante de la concentration sur un intervalle compris entre 0,1 µg/ml et 100 µg/ml.

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est de 9 l.

Environ cinq heures après l'administration, les concentrations de lumiracoxib dans le liquide synovial de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde étaient plus élevées que dans le plasma et sont restées notablement plus élevées pendant le reste de l'intervalle de prise (ASC_{12-24} dans le liquide synovial

2,6 fois plus élevée que celle dans le plasma). Aucune différence du taux de fixation protéique du lumiracoxib n'a été observée dans le liquide synovial par rapport au plasma.

Le lumiracoxib traverse la barrière placentaire chez le rat et le lapin.

Une heure après l'administration orale de lumiracoxib marqué au ^{14}C dans un modèle d'inflammation chez le rat, le ratio de la radioactivité détectée au site de l'inflammation comparativement à la radioactivité détectée dans le sang a été de 2:1, puis de 8:1 quatre heures après l'administration, ce qui indique que le lumiracoxib et/ou ses métabolites sont préférentiellement distribués et retenus dans les tissus inflammés.

Métabolisme

Chez l'homme, le lumiracoxib subit un métabolisme hépatique important. Le métabolisme oxydatif du lumiracoxib est principalement médié par le CYP2C9.

Le lumiracoxib sous forme inchangée est le principal composé circulant au niveau du plasma. Trois métabolites majeurs ont été identifiés dans le plasma: le 4'-hydroxy-lumiracoxib, le 5-carboxy-lumiracoxib et le 4'-hydroxy-5-carboxy-lumiracoxib. Par ailleurs, divers conjugués (glucuronides et sulfates) de ces métabolites sont également formés. Le métabolite 4'-hydroxy a montré une activité et une sélectivité vis-à-vis de la COX-2 comparables à celles du lumiracoxib.

La concentration du métabolite 4'-hydroxy dans le plasma et dans le liquide synovial est faible; il est donc peu probable que ce métabolite contribue significativement à l'efficacité du lumiracoxib. Les autres métabolites ne présentent pas d'activité inhibitrice de la COX-1 ou de la COX-2.

Élimination

Le lumiracoxib est essentiellement éliminé par métabolisme hépatique. Après administration d'une dose unique de 400 mg de lumiracoxib à des sujets sains, 54% des produits issus de la molécule mère ont été retrouvés dans les urines et 43% dans les fèces. Seuls 5% environ de la dose administrée ont été retrouvés sous forme de lumiracoxib inchangé.

La clairance plasmatique du lumiracoxib est de 7,7 l/h.

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du lumiracoxib est d'environ 4 heures. Le lumiracoxib ne s'accumule pas dans le plasma lors d'administrations répétées en une ou deux prises par jour. L'état d'équilibre est atteint au premier jour d'administration, sans augmentation ultérieure de la C_{max} ou de l'ASC après administration prolongée.

Particularités liées aux patients

Sexe :

Aucune différence d'exposition au lumiracoxib n'a été mise en évidence entre hommes et femmes.

Sujet âgé :

Une augmentation d'environ 15% de l'ASC a été observée chez le sujet âgé sain (plus de 65 ans) comparativement au sujet plus jeune. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Origine ethnique :

La pharmacocinétique du lumiracoxib est comparable chez les personnes de race noire, d'origine asiatique ou d'origine caucasienne.

Polymorphisme CYP2C9 :

Sur la base de l'exposition plasmatique au lumiracoxib et d'une analyse pharmacogénétique, aucun élément n'a été trouvé suggérant une augmentation de l'exposition au lumiracoxib chez les sujets présentant les génotypes du CYP2C9 associés à une clairance métabolique réduite. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents pour les voies médiées par le CYP2C9.

Insuffisance hépatique :

Par rapport à des sujets sains, l'exposition au lumiracoxib n'a pas été modifiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 8). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en terme de liaison aux protéines plasmatiques. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La pharmacocinétique du lumiracoxib n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh ≥ 9).

Insuffisance rénale :

Lors de l'administration de lumiracoxib à des patients atteints d'une insuffisance rénale terminale, une diminution de 33% de la C_{\max} et de 27% de l'ASC ont été observées comparativement aux sujets sains. L'exposition moyenne au métabolite actif 4'-hydroxy-lumiracoxib n'a quasiment pas été modifiée. La liaison du lumiracoxib aux protéines plasmatiques était comparable chez les sujets sains et chez les patients en insuffisance rénale terminale. La dialyse ne modifie pas l'exposition des patients au lumiracoxib ou à son métabolite actif. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Si l'insuffisance rénale n'entraîne pas de modifications significatives de la pharmacocinétique du lumiracoxib et de son métabolite actif, l'utilisation du lumiracoxib chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère est en revanche contre-indiquée en raison du risque de détérioration accrue de la fonction rénale, lié à l'inhibition de la cyclo-oxygénase (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hypertension artérielle :

Le lumiracoxib n'a pas affecté le contrôle de la pression artérielle chez des patients hypertendus et n'a pas montré de différence par rapport au placebo concernant la survenue d'une hypertension artérielle de novo au cours des essais cliniques.

Enfants et adolescents :

Les paramètres pharmacocinétiques du lumiracoxib n'ont pas été étudiés chez l'enfant et l'adolescent.

5.3 Données de sécurité précliniques

Au cours des études précliniques, le lumiracoxib ne s'est avéré ni mutagène, ni carcinogène. Des aberrations chromosomiques ont été induites dans des cellules V79 à des concentrations élevées, cytotoxiques de lumiracoxib qui ne sont pas considérées comme pertinentes au plan biologique chez l'homme. Aucune indication d'un potentiel génotoxique n'a été mise en évidence dans trois études *in vivo* chez le rat (tests du micronoyau sur la moelle osseuse et le foie, test des comètes).

Au cours des études de toxicité en administrations répétées réalisées chez le rat et le singe, les organes cibles ont été le tractus gastro-intestinal et le rein. Les niveaux d'exposition systémique sans effet toxique sur ces organes cibles chez le rat (étude de 26 semaines) et le singe (étude de 39 semaines) ont été respectivement 6,5 fois et 22 fois ceux observés chez l'homme après administration d'une dose thérapeutique de 200 mg.

Le lumiracoxib ne s'est pas avéré tératogène dans les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez le rat et le lapin à des doses représentant une exposition systémique 10,4 fois (rat) et 38 fois (lapin) supérieure aux niveaux d'exposition observés chez l'homme à la dose de 200 mg. Chez le rat, une augmentation de l'incidence des pertes préimplantatoires, responsable d'une toxicité maternelle, a été observée à la dose de 100 mg/kg/jour (10,4 fois l'exposition thérapeutique chez l'homme après administration d'une dose de 200 mg).

Chez le lapin, une augmentation de l'incidence de résorption a été observée à un niveau d'exposition 9 fois supérieur à l'exposition chez l'homme après administration d'une dose de 200 mg. L'exposition systémique sans effet embryo-fœtal a été 8,6 fois (rat) et 2,2 fois (lapin) supérieure à l'exposition systémique thérapeutique chez l'homme à la dose de 200 mg. Dans une étude de péri-et post-natalité chez le rat, une augmentation du nombre de mort-nés et une diminution de la survie embryo-fœtale ont été observées à des doses maternotoxiques ≥ 3 mg/kg.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé pelliculé 100 mg :

Noyau :

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, povidone, dioxyde de titane, stéarate de magnésium

Enrobage :

Hypromellose, macrogol, talc, oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer noir (E 172) et dioxyde de titane (E 171)

Comprimé pelliculé 200 mg :

Noyau :

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, povidone, dioxyde de titane, stéarate de magnésium

Enrobage :

Hypromellose, macrogol, talc, oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer noir (E 172) et dioxyde de titane (E 171)

Comprimé pelliculé 400 mg :

Noyau :

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, stéarate de magnésium

Enrobage :

Hypromellose, macrogol, talc, oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer noir (E 172) et dioxyde de titane (E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 ou 600 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC transparent/Aluminium)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation et l'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey
GU16 7SR
Royaume-Uni

- 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**
- 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

ANNEXE IV

CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mesures de suivi à remplir par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

A la demande du CHMP, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a accepté de mettre en place les mesures de suivi énumérées ci-dessous :

Domaine	Description
Aspects cliniques 1	Préparer et diffuser auprès des médecins prescripteurs de lumiracoxib un guide d'aide à la prise de décision par rapport au traitement.
Aspects cliniques 2	Mener des enquêtes auprès des médecins afin de contrôler le bon usage du médicament.
Aspects cliniques 3	Mettre en place des moyens d'information auprès des professionnels de santé, incluant les médecins prescripteurs et les pharmaciens.
Aspects cliniques 4	Mener une étude de surveillance des événements liés aux prescriptions.
Aspects cliniques 5	Mener une étude de type base de données sur l'utilisation de lumiracoxib ainsi que d'autres AINS et inhibiteurs de la COX-2 commercialisés.
Aspects cliniques 6	Soumission immédiate des effets indésirables graves prédéfinis dans une liste.
Aspects cliniques 7	Surveillance et discussion dans les PSUR des effets indésirables inclus dans une liste prédéfinie.