

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI
DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, E DEI TITOLARI DELLE
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI E IN
NORVEGIA E IN ISLANDA**

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma Farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Prexige	100 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Prexige	200 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Prexige	400 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Lumiracoxib	100 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Lumiracoxib	200 mg	Compresse rivestite con film	Orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma Farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Lumiracoxib	400 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Frexocel	100 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Frexocel	200 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Frexocel	400 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Stellige	100 mg	Compresse rivestite con film	Orale

<u>Stato Membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma Farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Stellige	200 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Stellige	400 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Exforge	100 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Exforge	200 mg	Compresse rivestite con film	Orale
Regno Unito	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Regno Unito	Exforge	400 mg	Compresse rivestite con film	Orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE PER LA MODIFICA DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nel settembre 2004 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di rofecoxib, un inibitore selettivo della Cox-2, ha informato l'EMA che un recente studio clinico (APPROVe) aveva rivelato un rischio di eventi cardiovascolari trombotici indotti dal rofecoxib. Di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio il 30 settembre 2004 ha ritirato il Vioxx (rofecoxib) dal mercato in tutto il mondo e sono state espresse preoccupazioni circa la sicurezza cardiovascolare degli inibitori Cox-2.

A seguito di discussioni tenutesi nella riunione plenaria del CHMP dell'ottobre 2004, la Commissione europea ha raccomandato che questo problema di salute pubblica relativo a tutti gli aspetti della sicurezza cardiovascolare, compresi eventi trombotici ed eventi cardiorenali, fosse sottoposto a deferimenti comunitari ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche in merito ai prodotti contenenti celecoxib, etoricoxib e lumiracoxib autorizzati con procedura decentralizzata e soggetti alla nuova procedura di cui all'articolo 18 del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio e successive modifiche in merito ai prodotti contenenti celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) e valdecoxib (Bextra/Valdyn) autorizzati con procedura centralizzata, deferimenti che sono stati avviati nel novembre 2004.

Nel corso della riunione del CHMP del febbraio 2005 si è discusso della sicurezza cardiovascolare. Il CHMP ha deciso che era necessario adottare una misura di sicurezza restrittiva urgente (USR) sulla sicurezza cardiovascolare al fine di introdurre nuove controindicazioni e potenziare le avvertenze e le informazioni sugli effetti collaterali nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (SPC). Questa USR è stata avviata il 16 febbraio 2005 e si è conclusa il 17 febbraio 2005.

Il 7 aprile 2005 la FDA (Food and Drug Administration) e l'EMA hanno invitato la Pfizer a ritirare volontariamente dal mercato Bextra (valdecoxib) e la Pfizer ha accettato di sospendere la vendita e l'immissione in commercio di Bextra in tutto il mondo in attesa di ulteriori discussioni sul rapporto rischi/benefici sfavorevole a causa di dati su gravi reazioni cutanee.

Il 20 aprile 2005 la Pfizer ha presentato dati su reazioni cutanee gravi per Valdecoxib, nel corso di un'audizione.

Su richiesta della Commissione europea è stato ampliato il campo di applicazione della revisione di classe in corso, con l'aggiunta della valutazione delle reazioni cutanee gravi oltre agli aspetti relativi alla sicurezza cardiovascolare.

Tra novembre 2004 e giugno 2005 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito al CHMP spiegazioni orali sulla sicurezza cardiovascolare e cutanea di lumiracoxib (il 18 gennaio 2005).

Il 23 giugno 2005 il CHMP ha concluso che:

- previa valutazione dei:
 - nuovi dati forniti su rofecoxib dallo studio clinico APPROVe, che hanno rivelato un rischio di eventi cardiovascolari trombotici,
 - dati su celecoxib presentati nello studio APC, che suggerisce un aumentato rischio dose correlato di eventi cardiovascolari seri,
 - dati su valdecoxib e parecoxib presentati negli studi CABG (Coronary Artery Bypass Graft) e CABG II, che mostrano un'incidenza più elevata di eventi cardiovascolari tromboembolici gravi nel ramo trattato con parecoxib/valdecoxib in confronto al gruppo di pazienti trattati con placebo,
 - dati su etoricoxib nello studio EDGE e in analisi combinate di altri studi clinici, che suggeriscono una corrispondenza con un rischio trombotico più elevato rispetto a naprossene,

- dati su lumiracoxib nello studio TARGET, che suggeriscono un lieve aumento degli eventi trombotici (specialmente infarto miocardico) rispetto al naprossene, tutti i dati a disposizione mostrano un maggiore rischio di reazioni cardiovascolari avverse per la classe di inibitori Cox-2 ed hanno confermato che vi è una corrispondenza tra la durata e la dose di assunzione e la probabilità di insorgenza di reazione cardiovascolare avversa.

▪ A seguito della valutazione dei dati relativi a reazioni cutanee gravi, lumiracoxib non sembra essere associato ad un numero insolitamente grande di segnalazioni relative a tali reazioni. In associazione all'uso di lumiracoxib non sono stati segnalati casi di sindrome di Stevens-Johnson, di necrolisi epidermica tossica o di eritema multiforme. Tuttavia, l'esposizione al rischio è limitata a studi clinici.

Il CHMP ha confermato le modifiche delle informazioni sul prodotto già introdotte con una variazione di tipo II nel maggio 2005 ed ha richiesto ulteriori modifiche.

Le modifiche delle informazioni sul prodotto relative agli eventi cardiovascolari possono essere riassunte come segue:

- aggiunta dell'affermazione che la decisione di prescrivere un inibitore selettivo della Cox-2 deve basarsi su una valutazione dei rischi complessivi del singolo paziente,
- aggiunta di una dichiarazione in base alla quale i medici prescrittori utilizzino la dose efficace più bassa, per una durata il più breve possibile e rivalutino frequentemente la necessità di alleviamento del dolore,
- aggiunta di 2 controindicazioni *Cardiopatia ischemica conclamata e/o malattia cerebrovascolare e Malattia Arteriosa periferica*,
- aggiunta di un'avvertenza relativa a studi clinici tendenti ad indicare che gli inibitori selettivi della Cox2 possono essere associati al rischio di episodi trombotici (in particolare infarto del miocardio e ictus), rispetto a placebo e a taluni FANS,
- aggiunta di un'avvertenza per i pazienti che presentano fattori di rischio di cardiopatie, quali ipertensione, iperlipidemia (livelli elevati di colesterolo), diabete e fumo,
- aggiunta di un'avvertenza destinata ai medici prescrittori di prendere in considerazione l'interruzione della terapia qualora si dovesse verificare nel corso del trattamento del paziente un deterioramento di una qualsiasi delle funzioni del sistema organico descritte,
- aggiunta di un'avvertenza destinata ai medici prescrittori affinché prestino attenzione nel prescrivere FANS, in combinazione con ACE-inibitori o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II.

Le modifiche delle informazioni sul prodotto relative alle SCAR (gravi reazioni cutanee) possono essere riassunte come segue:

- aggiunta di un'avvertenza per segnalare che l'insorgenza di reazioni cutanee avviene nella maggior parte dei casi nei primi mesi del trattamento;
- aggiunta di un'avvertenza destinata ai pazienti con anamnesi di una qualsiasi allergia ai medicinali;
- aggiunta di un'avvertenza destinata ad evidenziare che attualmente gli inibitori della Cox-2 sono all'origine di gravi reazioni cutanee letali;
- aggiunta di una descrizione dettagliata dei primi sintomi di reazioni cutanee che inducono l'interruzione del trattamento.

MOTIVI DELLA MODIFICA DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Considerato che il CHMP

- è del parere che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti lumiracoxib, nelle indicazioni approvate, rimanga favorevole e che le autorizzazioni all'immissione in commercio debbano essere mantenute sia pur con le revisioni dei riassunti delle caratteristiche del prodotto (allegati al parere del CHMP come allegato III),
- ha concluso che la sicurezza cardiovascolare e le gravi reazioni cutanee devono essere continuamente e accuratamente monitorate e valutate,
- raccomanda ulteriori misure di follow-up destinate ad investigare la sicurezza di lumiracoxib.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB: Questo SPC è quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 31) per prodotti medicinali contenenti lumiracoxib. Il testo era quello valido all'epoca.

Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati Membri aggiorneranno l'informazione relativa al prodotto come stabilito. Questo SPC potrebbe perciò non rappresentare il testo attuale

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{NOME DI FANTASIA} 100 mg compresse rivestite con film
{NOME DI FANTASIA} 200 mg compresse rivestite con film
{NOME DI FANTASIA} 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film da 100 mg contiene 100 mg di lumiracoxib.
Ogni compressa rivestita con film da 200 mg contiene 200 mg di lumiracoxib.
Ogni compressa rivestita con film da 400 mg contiene 400 mg di lumiracoxib.

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

100 mg compresse rivestite con film: compresse ovoidali, rosse, con “NVR” impresso su un lato e “OB” sull’altro lato.

200 mg compresse rivestite con film: compresse ovoidali, rosse, con “NVR” impresso su un lato e “OC” sull’altro lato.

400 mg compresse rivestite con film: compresse ovoidali, rosse, con “NVR” impresso su un lato e “OD” sull’altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sollievo sintomatico nel trattamento dell’osteoartrosi.

Per il sollievo a breve termine del dolore acuto da moderato a grave associato a:

- dismenorrea primaria,
- chirurgia dentale,
- chirurgia ortopedica.

La decisione di prescrivere un inibitore selettivo della COX-2 deve essere basata su una valutazione dei rischi globali del singolo paziente (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di {Nome di fantasia} sono somministrate per via orale e possono essere assunte con o senza cibo.

Osteoartrosi

La dose iniziale raccomandata è di 100 mg una volta al giorno. Nei pazienti che non rispondono alla terapia, la dose può essere aumentata a 200 mg/die in una o due somministrazioni separate. I pazienti non devono superare questa dose. La durata massima del trattamento nel corso di studi clinici è stata di 12 mesi.

Dolore acuto

La dose raccomandata è 400 mg una volta al giorno. I pazienti non devono superare questa dose e la durata del trattamento non deve superare 5 giorni.

Sollievo del dolore acuto dovuto a chirurgia dentale: la durata massima del trattamento nel corso di studi clinici è stata di 24 ore.

Sollievo del dolore acuto dovuto a chirurgia ortopedica: la durata massima del trattamento nel corso di studi clinici è stata di 5 giorni.

Sollievo del dolore dovuto a dismenorrea primaria: la durata massima del trattamento nel corso di studi clinici è stata di 3 giorni.

Poiché i rischi cardiovascolari di lumiracoxib possono aumentare con il dosaggio e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzato il dosaggio giornaliero minimo efficace. La necessità di trattamento e la risposta alla terapia devono essere rivalutati periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrosi.

Differenze etniche: le raccomandazioni sul dosaggio sono identiche per asiatici, neri e caucasici (vedere paragrafo 5.2).

Anziani: analogamente agli altri farmaci utilizzati negli anziani, è prudente iniziare il trattamento con la più bassa dose raccomandata. Si raccomanda di usare cautela nei pazienti anziani affetti da osteoartrosi quando si aumenta la dose giornaliera da 100 mg a 200 mg. (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 5.2).

Metabolizzatori lenti del CYP2C9: non è necessario un adeguamento della dose nei pazienti noti come metabolizzatori lenti del CYP2C9 (vedere paragrafo 5.2).

Alterata funzionalità epatica: non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica da lieve (punteggio Child-Pugh 5-6) a moderata (punteggio Child-Pugh 7-8). In questi pazienti è tuttavia prudente cominciare il trattamento con la più bassa dose raccomandata (vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 5.2).

Insufficienza renale: non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con clearance della creatinina ≥ 50 ml/min. Lumiracoxib è controindicato nei pazienti con compromissione renale di grado da moderato a grave (clearance della creatinina stimata ≤ 50 ml/min) (vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 5.2).

Uso pediatrico: {Nome di fantasia} non è stato studiato nei bambini ed è pertanto controindicato nei soggetti di età inferiore a 18 anni.

4.3 Controindicazioni

- Nota ipersensibilità a lumiracoxib o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Pazienti che hanno sviluppato accessi asmatici, rinite acuta, polipi nasali, angioedema, orticaria o reazioni di tipo allergico dopo l'assunzione di acido acetilsalicilico o FANS.
- Pazienti con ulcera peptica in fase attiva o sanguinamento gastrointestinale in fase attiva.
- Pazienti con infiammazione cronica dell'intestino.
- Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-IV).
- Pazienti con cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica e/o vasculopatia cerebrale accertate.
- Pazienti con disfunzione renale da moderata a grave (clearance stimata della creatinina renale < 50 ml/min).
- Pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio Child-Pugh ≥ 9).
- Terzo trimestre di gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6 e 5.3).
- Pazienti di età inferiore a 18 anni.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Effetti gastrointestinali

In pazienti trattati con lumiracoxib si sono verificate complicazioni a carico del tratto gastrointestinale superiore [perforazioni, ulcere o sanguinamenti (PUBs)], alcune delle quali fatali. Negli studi clinici, pochi pazienti (<0,3%) trattati con lumiracoxib hanno sviluppato perforazioni, ostruzioni o sanguinamenti (POBs).

Si consiglia di agire con cautela nel trattare i pazienti più a rischio di sviluppare complicanze gastrointestinali con i FANS: gli anziani, i pazienti che assumono contemporaneamente qualsiasi altro FANS o acido acetilsalicilico, o i pazienti con anamnesi positiva per malattie gastrointestinali, quali ulcere e sanguinamenti del tratto gastrointestinale.

Quando lumiracoxib viene assunto insieme all'acido acetilsalicilico (anche a basso dosaggio) si osserva un ulteriore aumento del rischio di effetti avversi gastrointestinali (ulcera gastrointestinale o altre complicanze gastrointestinali). Negli studi clinici a lungo termine non è stata dimostrata una differenza significativa nella sicurezza gastrointestinale tra inibitori selettivi della COX-2 + acido acetilsalicilico rispetto ai FANS + acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 5.1).

Effetti renali

Le prostaglandine renali possono svolgere un ruolo compensatorio nel mantenimento della perfusione renale. Pertanto, in condizioni di perfusione renale compromessa, la somministrazione di lumiracoxib può provocare una riduzione nella formazione delle prostaglandine e, di conseguenza, del flusso ematico renale, compromettendo quindi la funzionalità renale.

I pazienti che presentano un maggior rischio per quest'effetto sono quelli con insufficienza renale preesistente, insufficienza cardiaca non compensata o cirrosi e quelli trattati con diuretici o ACE inibitori. In questi pazienti dovrebbe essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale. Si raccomanda cautela quando viene iniziato il trattamento con lumiracoxib in pazienti disidratati. È raccomandabile reidratare i pazienti prima di cominciare la terapia con lumiracoxib.

Iperensione ed Edema

Come nel caso di altri farmaci noti per inibire la sintesi delle prostaglandine, in pazienti che negli studi clinici assumevano lumiracoxib sono state osservate ritenzione idrica ed edema. Pertanto, lumiracoxib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con anamnesi positiva per insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra o ipertensione, e nei pazienti che presentano un edema preesistente per qualsiasi altra ragione. In caso di evidenza clinica di deterioramento delle condizioni di questi pazienti, si devono prendere misure adeguate, inclusa l'interruzione della terapia con lumiracoxib.

I pazienti anziani e quelli con lieve disfunzione renale, epatica o cardiaca, trattati con lumiracoxib, devono essere tenuti sotto adeguata osservazione medica.

Effetti epatici

Sono stati riportati aumenti dei valori dell'alanina amminotransferasi (ALT) e/o dell'aspartato amminotransferasi (AST), superiori a tre volte il limite superiore della norma (>3xULN) in studi clinici controllati con placebo/farmaci attivi in circa l'1,2% dei pazienti trattati fino ad 1 anno con lumiracoxib 100 mg e 200 mg/die. Sono stati osservati marcati aumenti (>8xULN) nello 0,3% dei pazienti trattati con 100 mg una o due volte al giorno e nello 0,6% dei pazienti trattati con 200 mg una volta al giorno.

L'uso cronico di una dose di 400 mg/die è stato associato ad aumenti più frequenti e più marcati di ALT/AST. In un studio controllato a lungo termine con lumiracoxib 400 mg/die, sono stati riportati rari casi di epatite (vedere paragrafo 4.8).

Deve essere monitorato qualsiasi paziente con sintomi e/o segni che indicano una disfunzione epatica o in cui sia stata eseguita un'analisi della funzionalità epatica con esito anomalo. In presenza di segni di insufficienza epatica o se persistono risultati anomali delle analisi della funzionalità epatica (ALT o AST>3xULN), la terapia con lumiracoxib deve essere interrotta.

Effetti cardiovascolari

Gli inibitori selettivi della COX-2 non sostituiscono l'acido acetilsalicilico nella profilassi delle patologie cardiovascolari tromboemboliche perché non hanno effetti antiplastrinici. Pertanto le terapie antiplastriniche non devono essere interrotte (vedere paragrafo 4.5 e 5.1).

Studi clinici suggeriscono che la classe dei farmaci inibitori selettivi della COX-2 può essere associata ad un rischio di eventi trombotici (specialmente infarto del miocardio ed ictus), rispetto al placebo e ad alcuni FANS. Poiché i rischi cardiovascolari di lumiracoxib possono aumentare con il dosaggio e con la durata dell'esposizione, la durata del trattamento deve essere la più breve possibile e deve essere utilizzato il dosaggio giornaliero minimo efficace. La necessità di trattamento e la risposta alla terapia devono essere rivalutate periodicamente, specialmente nei pazienti con osteoartrosi (vedere paragrafo 4.2, 4.3, 4.8 e 5.1).

I pazienti con fattori di rischio significativi per eventi cardiovascolari (es.: ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta) devono essere trattati con lumiracoxib solo dopo attenta valutazione (vedere paragrafo 5.1).

Reazioni cutanee

Gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, tra cui dermatiti esfoliative, sindrome di Stevens-Johnson, e necrolisi epidermica tossica sono state segnalate molto raramente in associazione all'uso dei FANS e di alcuni inibitori selettivi della COX-2, nella fase di farmacovigilanza post-marketing. I pazienti sembrano essere a maggior rischio per queste reazioni avverse nelle fasi iniziali del trattamento: nella maggior parte dei casi l'insorgenza dei sintomi si verifica entro il primo mese di trattamento. In pazienti in trattamento con lumiracoxib sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità (come anafilassi e angioedema). Alcuni inibitori selettivi della COX-2 sono stati associati ad un incremento del rischio di reazioni cutanee in pazienti con anamnesi positiva per allergia ai farmaci. Il trattamento con lumiracoxib deve essere interrotto alla comparsa dei primi segni di eruzione cutanea, lesioni a livello delle mucose, o di qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Precauzioni in generale

Se nel corso del trattamento si verifica un deterioramento delle condizioni cliniche del paziente di uno qualsiasi dei sistemi d'organo descritti sopra, devono essere adottate misure appropriate e deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con lumiracoxib.

L'uso di lumiracoxib, analogamente per gli altri farmaci noti per inibire la COX-2, non è raccomandato nelle donne che intendono avere una gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Come con altri FANS, lumiracoxib può mascherare la febbre ed altri segni di infiammazione o di infezione.

Le compresse rivestite con film di {Nome di fantasia} 100 mg e 200 mg contengono lattosio (23,3 mg e 46,6 mg, rispettivamente). I pazienti affetti da rare forme ereditarie di intolleranza al galattosio, deficit lappone di lattasi o sindrome di malassorbimento del glucosio/galattosio non devono assumere le compresse rivestite con film da 100 mg e 200 mg. Le compresse rivestite con film di {Nome di fantasia} da 400 mg non contengono invece lattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Anticoagulanti orali: in uno studio di interazione tra farmaci in volontari sani stabilizzati in terapia con warfarin, la somministrazione di lumiracoxib 400 mg una volta al giorno per cinque giorni è stata associata ad un incremento di circa il 15% del tempo di protrombina. Pertanto l'attività anticoagulante deve essere monitorata nei pazienti che assumono warfarin o farmaci simili, in particolare durante i primi giorni quando si inizia la terapia con lumiracoxib o quando si modifica il dosaggio di lumiracoxib.

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'Angiotensina II: i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e dei farmaci antipertensivi. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (es. pazienti disidratati o pazienti anziani con compromessa funzionalità renale), la somministrazione concomitante di un ACE inibitore o di antagonisti dell'angiotensina II e di farmaci che inibiscono la cicloossigenasi può determinare un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, comprendendo una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni vanno tenute presenti nei pazienti che assumono lumiracoxib in concomitanza con gli ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Pertanto, si raccomanda cautela nella somministrazione di queste associazioni, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve considerare di monitorare la funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento concomitante, e in seguito, periodicamente.

Altri FANS: lumiracoxib può essere utilizzato insieme ad aspirina a basso dosaggio. La somministrazione contemporanea di lumiracoxib con elevate dosi di aspirina, altri FANS o inibitori della COX-2 deve essere evitata.

Ciclosporina o tacrolimus: sebbene questa interazione non sia stata studiata con lumiracoxib, la somministrazione concomitante di ciclosporina o tacrolimus con qualsiasi tipo di FANS può incrementare l'effetto nefrotossico della ciclosporina o del tacrolimus. La funzionalità renale deve essere monitorata quando il lumiracoxib viene somministrato con uno di questi farmaci.

Interazioni farmacocinetiche

Lumiracoxib è soggetto ad un metabolismo ossidativo dipendente principalmente dal CYP2C9. Gli studi *in vitro* indicano che lumiracoxib non è un significativo inibitore di altre isoforme del citocromo P450, incluse CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Sulla base di questi studi, lumiracoxib sembra presentare un basso potenziale di interazioni con i composti metabolizzati dal citocromo P450 ad eccezione di CYP2C9, dove esiste la possibilità di un ridotta clearance di substrati del CYP2C9 somministrati in concomitanza.

Gli studi *in vivo* suggeriscono che lumiracoxib presenta un basso potenziale di interazioni con substrati del CYP2C9. E' tuttavia necessario prestare attenzione quando lumiracoxib è somministrato con farmaci che agiscono da substrati del CYP2C9 e che presentano una finestra terapeutica molto stretta, come fenitoina e warfarin.

Sulla base degli studi *in vitro*, non si prevede che le interazioni che coinvolgono il legame con le proteine plasmatiche esercitino effetti clinicamente rilevanti su lumiracoxib o sui farmaci somministrati contemporaneamente.

L'effetto di lumiracoxib sulla farmacocinetica di altri farmaci

Warfarin: in uno studio con warfarin, considerato un substrato del CYP2C9 sensibile alle interazioni con altri farmaci, la somministrazione contemporanea con lumiracoxib 400 mg non ha avuto effetti sui valori plasmatici AUC, Cmax o Tmax di R-warfarin o S-warfarin. Rispetto al trattamento con placebo, il ritrovamento del metabolita S-7-OH warfarin nell'urina è risultato di circa il 25% inferiore nei soggetti trattati con lumiracoxib.

Metotrexato: la somministrazione contemporanea di lumiracoxib a dosi di 400 mg una volta al giorno non ha mostrato effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica plasmatica, sul legame con le proteine plasmatiche o sulla escrezione urinaria del metotrexato e del metabolita 7-idrossi metotrexato.

Contraccettivi orali: la somministrazione contemporanea di lumiracoxib non ha influito sulla farmacocinetica allo stato stazionario o sull'efficacia dell'etinilestradiolo e del levonorgestrel. Non è quindi necessario modificare il trattamento contraccettivo orale in caso di somministrazione contemporanea di lumiracoxib.

Litio: i FANS hanno prodotto un aumento dei livelli di litio nel plasma ed una riduzione della clearance renale del litio. Pertanto, quando il lumiracoxib ed il litio sono somministrati

contemporaneamente, i soggetti devono essere monitorati attentamente per eventuali segni di tossicità da litio.

Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica di lumiracoxib

Fluconazolo: la somministrazione contemporanea di lumiracoxib con il fluconazolo, potente inibitore del CYP2C9, non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica o sulla selettività per la COX-2 di lumiracoxib.

Omeprazolo: l'omeprazolo non ha mostrato effetti sulla farmacocinetica di lumiracoxib.

Antiacidi: (idrossido di alluminio/idrossido di magnesio) non hanno mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di lumiracoxib.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di lumiracoxib, analogamente a qualsiasi altro farmaco inibitore della COX-2, non è raccomandato nelle donne che intendono avere una gravidanza.

L'uso di lumiracoxib è controindicato nell'ultimo trimestre di gravidanza in quanto, analogamente ad altri farmaci noti per inibire la sintesi delle prostaglandine, può causare inerzia uterina e la prematura chiusura del dotto arterioso.

L'uso di lumiracoxib nelle donne in gravidanza non è stato studiato in studi clinici adeguati e ben controllati e pertanto non deve essere impiegato nel corso dei primi due trimestri di gravidanza, a meno che il potenziale beneficio per la paziente non sia superiore al potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se lumiracoxib sia escreto nel latte umano. Lumiracoxib è escreto nel latte delle ratte che allattano. Le donne che assumono lumiracoxib non devono allattare al seno.

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

Non sono stati effettuati studi con lumiracoxib sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia i pazienti che avvertono capogiri, vertigini o sonnolenza durante la terapia con lumiracoxib devono evitare di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici, la sicurezza di lumiracoxib è stata valutata in circa 7.000 pazienti, inclusi approssimativamente 4.000 pazienti con osteoartrite (OA) e 2.100 pazienti con artrite reumatoide (AR) (approssimativamente 1.100 pazienti con OA o AR sono stati trattati per 6 mesi e 530 pazienti con OA sono stati trattati per 1 anno).

Negli studi clinici sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati con un'incidenza superiore al placebo in pazienti con OA o AR trattati con lumiracoxib 200 mg/die per un periodo fino a un anno (approssimativamente 920 pazienti per tre mesi e approssimativamente 250 pazienti per un anno).

[Comuni ($>1/100$, $<1/10$) Non comuni ($>1/1.000$, $<1/100$) Rari ($>1/10.000$, $<1/1.000$) Molto rari ($<1/10.000$)]

Infezioni

Comuni: sintomi simil-influenzali, infezioni del tratto respiratorio (ad es. bronchite), infezioni del tratto urinario

Non comuni: candidiasi, infezioni auricolari, herpes simplex, infezioni dentali

Alterazioni del sangue e del sistema linfatico

Non comuni: anemia
Rari: pancitopenia, neutropenia, leucopenia

Disturbi psichiatrici

Non comuni: depressione, insonnia, ansietà

Alterazioni del sistema nervoso

Comuni: capogiri, cefalea
Non comuni: sincope, ipoestesia, emicrania, parestesia, disgeusia, vertigini, tinnito

Disturbi oculari

Non comuni: congiuntivite, secchezza oculare, disturbi visivi (ad es. vista offuscata)
Rari: cheratite

Alterazioni cardiache

Non comuni: palpitazioni, infarto del miocardio*
Rari: insufficienza cardiaca, blocco atrioventricolare di primo grado

Alterazioni del sistema vascolare

Non comuni: insufficienza venosa, ipotensione, accidente cerebrovascolare*

Alterazioni dell'apparato respiratorio

Comuni: tosse, faringite
Non comuni: dispnea, epistassi, rinite, congestione dei seni, asma

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comuni: dolore addominale, costipazione, diarrea, dispepsia, nausea, vomito, flatulenza
Non comuni: ulcera gastroduodenale, gastroduodenite, esofagite, distensione addominale, stomatite aftosa, secchezza delle fauci, disfagia, disturbi epigastrici, eruttazione, reflusso gastroesofageo, gengivite, iperacidità, mal di denti
Rari: emorragia gastrointestinale

Alterazioni del sistema epatobiliare

Rari: colecistite, colelitiasi, epatite

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: contusione, esantema, prurito, eruzione cutanea, orticaria
Rari: edema angioneurotico

Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico

Non comuni: gonfiore articolare, crampi muscolari, artralgia

Alterazioni renali e delle vie urinarie

Non comuni: disuria, frequenza urinaria, cistite
Rari: cromaturia, insufficienza renale

Disordini del sistema riproduttivo

Rari: disfunzione erettile

Disordini generali

Comuni: affaticamento, edema (ad es. arti inferiori)
Non comuni: aumento o diminuzione dell'appetito, dolore al torace, brividi, sete
Rari: reazioni anafilattiche

Indagini diagnostiche

Non comuni: aumento dell'alanina amminotransferasi, aumento dell'aspartato amminotransferasi, aumento della creatinina ematica, aumento dell'urea ematica, aumento della gamma-glutamilttransferasi, aumento del peso corporeo.

Rari: aumento della bilirubina ematica, aumento della glicemia

* Alcuni inibitori selettivi della COX-2 sono stati associati ad un aumento del rischio di eventi trombotici gravi a livello arterioso, inclusi infarto del miocardio ed ictus, in base ad analisi di studi clinici a lungo termine con controllo attivo e con placebo. In base ai dati esistenti, è improbabile che l'aumento del rischio assoluto per tali eventi superi l'1% all'anno (categoria di frequenza: *non comuni*).

Approssimativamente 1.100 pazienti sono stati trattati con lumiracoxib in studi clinici sull'analgesia (dolore dentale post-chirurgico, dismenorrea primaria e dolore dopo chirurgia ortopedica). Il profilo degli effetti indesiderati era generalmente simile a quello riportato negli studi su OA e AR. Negli studi sul dolore dopo chirurgia ortopedica, l'anemia è stata riportata più frequentemente, sebbene la frequenza fosse simile al placebo.

I seguenti rari gravi effetti indesiderati sono stati riportati in associazione all'uso di FANS e non possono essere esclusi per lumiracoxib: nefrotossicità, inclusa nefrite interstiziale e sindrome nefrotica ed insufficienza renale, epatotossicità inclusa insufficienza epatica ed ittero; effetti avversi a carico della cute e mucose e gravi reazioni cutanee.

Rispetto ad una dose giornaliera di 200 mg, una dose giornaliera di 400 mg di lumiracoxib è associata ad una frequenza relativamente maggiore di eventi avversi correlati al farmaco, soprattutto eventi gastrointestinali, neurologici e psichiatrici.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono esperienze cliniche di sovradosaggio. Dosi multiple di lumiracoxib pari a 1.200 mg una volta al giorno sono state somministrate a pazienti con artrite reumatoide per 4 settimane senza effetti avversi clinicamente significativi.

Nel caso di sospetto sovradosaggio, fornire cure mediche di supporto appropriate, ad esempio tramite eliminazione del contenuto gastrico, monitorare clinicamente il paziente e, se necessario, istituire un trattamento sintomatico.

E' probabile che l'emodialisi non si riveli un metodo efficiente per la rimozione del farmaco a causa dell'elevato legame con le proteine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiinfiammatori ed antireumatici, non steroidei, coxib, codice ATC: M01 AH 06

Modalità d'azione

Lumiracoxib è un inibitore selettivo della ciclossigenasi 2 (COX-2) entro il range di dosaggio clinico, per somministrazione orale.

La ciclossigenasi è responsabile della produzione delle prostaglandine. Sono state identificate due isoforme, la COX-1 e la COX-2. COX-2 è l'isoforma dell'enzima che ha mostrato di essere indotta da stimoli proinfiammatori ed è ritenuta responsabile in primo luogo per la sintesi dei mediatori prostanoidi del dolore, dell'infiammazione e della febbre. La COX-2 è coinvolta anche nell'ovulazione, nell'impianto dell'embrione e nella chiusura del dotto arterioso, nella regolazione della funzionalità renale e in alcune funzioni del sistema nervoso centrale (induzione della febbre, percezione del dolore e funzione cognitiva). Può anche svolgere un ruolo nella cicatrizzazione delle ulcere. La COX-2 è stata identificata nei tessuti circostanti le ulcere gastriche nell'uomo ma la sua rilevanza nella cicatrizzazione delle stesse non è stabilita.

La differenza nell'attività antiplastrinica fra alcuni FANS inibitori della COX-1 ed inibitori selettivi della COX-2 può rivestire significato clinico in pazienti a rischio per eventi tromboembolici. Gli inibitori selettivi della COX-2 riducono la formazione della prostaciclina sistemica (e pertanto possibilmente di quella endoteliale) senza alterare il trombossano piastrinico. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è stata accertata. Negli studi di farmacologia clinica, lumiracoxib ha dato luogo nel plasma ad un'inibizione della COX-2 dose-dipendente senza inibizione della COX-1. L'inibizione selettiva della COX-2 di lumiracoxib produce effetti antinfiammatori ed analgesici. La somministrazione di 100 mg, 200 mg o 400 mg una volta al giorno comporta un picco di inibizione della COX-2 >90%. Nei volontari sani non si è riscontrata un'inibizione significativa della COX-1 (valutata come inibizione *ex vivo* del trombossano B₂) fino a dosi di 800 mg. Lumiracoxib a dosi di 800 mg al giorno non ha portato ad un'inibizione clinicamente significativa della sintesi delle prostaglandine gastriche e non ha avuto effetto sulla funzione piastrinica.

Efficacia

Nei pazienti con osteoartrosi, dosi di lumiracoxib fino a 200 mg una volta al giorno hanno garantito significativi miglioramenti del dolore, della rigidità, della funzionalità e delle valutazioni dello stato patologico fatte dal paziente. Questi effetti benefici sono stati mantenuti fino a 52 settimane. Non si sono avuti ulteriori benefici aumentando la dose a 400 mg/die.

Negli studi clinici, lumiracoxib 400 mg ha attenuato il dolore in modelli analgesici acuti di dolore dentale post-operatorio, dolore dopo chirurgia ortopedica e dismenorrea primaria. Negli studi sul dolore dentale post-operatorio a dose singola, l'inizio dell'analgesia si è verificato entro 45 minuti ed è durato fino a 24 ore dopo la somministrazione. In studi clinici a dosi multiple a breve termine sul dolore dopo chirurgia ortopedica e sul dolore prodotto da dismenorrea primaria, lumiracoxib 400 mg in unica somministrazione giornaliera è risultato efficace nell'alleviare il dolore.

Sicurezza

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

TARGET, uno studio di fase III della durata di 12 mesi, in doppio cieco, è stato condotto su 18.325 pazienti affetti da OA randomizzati a lumiracoxib 400 mg una volta al giorno (da due a quattro volte la dose raccomandata per OA), naprossene 500 mg due volte al giorno o ibuprofene 800 mg tre volte al giorno. Lo studio TARGET comprendeva pazienti in terapia con ASA a basso dosaggio (75-100 mg/die) per la prevenzione primaria o secondaria di coronaropatie. La randomizzazione è stata stratificata in base all'utilizzo di ASA a basso dosaggio (24% dell'intera popolazione dello studio) ed all'età.

Effetti gastrointestinali nello studio TARGET (studio della durata di 12 mesi)

L'obiettivo primario dello studio era la distribuzione nel tempo del verificarsi di complicanze sicure o probabili (emorragie, perforazioni, ostruzioni - POBs) di ulcere del tratto gastrointestinale superiore (UGIT).

- Nella popolazione non in trattamento con aspirina a basso dosaggio, l'incidenza di POBs era pari a 14/6.950 pazienti (0,2%) per lumiracoxib verso 64/6.968 pazienti (0,92%) per i FANS, con un rapporto di rischio (HR) pari a 0,21 [95% IC 0,12-0,37] $p < 0,0001$.
- Nel gruppo in trattamento con ASA a basso dosaggio, l'incidenza di POBs era pari a 15/2.167 pazienti (0,69%) per lumiracoxib verso 19/2.159 pazienti (0,88%) per i FANS, con un valore di HR pari a 0,79 [95% IC 0,40-1,55] (non statisticamente significativo).
- Nella popolazione complessiva, l'incidenza di POBs era pari a 29/9.117 pazienti (0,32%) per lumiracoxib verso 83/9.127 pazienti (0,91%) per i FANS, con un valore di HR pari a 0,34 [95% IC 0,22-0,52] $p < 0,0001$.

Effetto cardiovascolare nello studio TARGET (studio della durata di 12 mesi)

L'obiettivo primario cardiovascolare (CV) studiato era rappresentato dall'obiettivo APTC (Antiplatelet Trialists' Collaboration): infarto del miocardio confermato o probabile (clinico o silente), ictus (ischemico o emorragico) e morte CV. Non c'erano differenze significative tra lumiracoxib e FANS. Tuttavia, l'incidenza di eventi APTC era numericamente superiore per lumiracoxib rispetto a naprossene ma inferiore a quella di ibuprofene.

- Nella popolazione non in trattamento con aspirina a basso dosaggio, l'incidenza di eventi APTC era pari a 35/6.950 pazienti (0,50%) per lumiracoxib verso 27/6.968 pazienti (0,39%) per i FANS, con un valore di HR pari a 1,22 [95% IC 0,74-2,02] p=0,4343. Quando lumiracoxib veniva paragonato separatamente a ibuprofene e naprossene, i valori di HR diventavano pari a 0,94 [95% IC 0,44-2,04] p=0,8842 e 1,49 [95% IC 0,76-2,92] p=0,2417, rispettivamente.
- Nel gruppo in trattamento con ASA a basso dosaggio, l'incidenza di eventi APTC era pari a 24/2.167 pazienti (1,11%) per lumiracoxib verso 23/2.159 pazienti (1,07%) per i FANS, con un rapporto (HR) pari a 1,04 [95% IC 0,59-1,84] p=0,8918. Quando lumiracoxib veniva paragonato separatamente a ibuprofene e naprossene, i valori di HR diventavano pari a 0,56 [95% IC 0,20-1,54] p=0,2603 e 1,42 [95% IC 0,70-2,90] p=0,3368, rispettivamente.
- Nella popolazione complessiva, l'incidenza di eventi APTC era pari a 59/9.117 pazienti (0,65%) per lumiracoxib verso 50/9.127 pazienti (0,55%) per i FANS, con un valore di HR pari a 1,14 [95% IC 0,78-1,66] p=0,5074. Quando lumiracoxib veniva paragonato separatamente a ibuprofene e naprossene, i valori di HR diventavano pari a 0,76 [95% IC 0,41-1,40] p=0,3775 e 1,46 [95% IC 0,89-2,37] p=0,1313, rispettivamente.

Infarti del miocardio (MI) nello studio TARGET (studio della durata di 12 mesi)

Non c'era differenza clinicamente significativa tra lumiracoxib e i FANS nell'incidenza di MI (MI clinico e MI silente).

- Nella popolazione non in trattamento con aspirina a basso dosaggio, l'incidenza di MI era pari a 14/6.950 pazienti (0,20%) per lumiracoxib verso 9/6.968 pazienti (0,13%) per i FANS, con un valore di HR pari a 1,47 [95% IC 0,63-3,39] p=0,3706. Quando lumiracoxib veniva paragonato separatamente a ibuprofene e naprossene, i valori di HR diventavano pari a 0,75 [95% IC 0,20-2,79] p=0,6669 e 2,37 [95% IC 0,74-7,55] p=0,1454, rispettivamente.
- Nel gruppo in trattamento con ASA a basso dosaggio, l'incidenza di MI era pari a 9/2.167 pazienti (0,42%) per lumiracoxib verso 8/2.159 pazienti (0,37%) per i FANS, con un valore di HR pari a 1,14 [95% IC 0,44-2,95] p=0,7899. Quando lumiracoxib veniva paragonato separatamente a ibuprofene e naprossene, i valori di HR diventavano pari a 0,47 [95% IC 0,04-5,14] p=0,5328 e 1,36 [95% IC 0,47-3,93] p=0,5658, rispettivamente.
- Nella popolazione complessiva, l'incidenza di MI era pari a 23/9.117 pazienti (0,25%) per lumiracoxib verso 17/9.127 pazienti (0,19%) per i FANS, con un valore di HR pari a 1,31 [95% IC 0,70-2,45] p=0,4012. Quando lumiracoxib veniva paragonato separatamente a ibuprofene e naprossene, i valori di HR diventavano pari a 0,66 [95% IC 0,21-2,09] p=0,4833 e 1,77 [95% IC 0,82-3,84] p=0,1471, rispettivamente.

La sicurezza cardiovascolare di lumiracoxib per un periodo di trattamento superiore ad 1 anno non è stata stabilita.

Effetto cardiorenale nello studio TARGET (studio della durata di 12 mesi)

La variazione media della pressione sistolica rispetto al valore basale era +0,4 mmHg per lumiracoxib e +2,1 mmHg per i FANS (p<0,0001). La variazione media della pressione diastolica rispetto al valore basale era -0,1 mmHg per lumiracoxib e +0,5 mmHg per i FANS (p<0,0001). Il numero di interruzioni del trattamento nello studio TARGET dovute a edema non era significativamente diverso tra lumiracoxib (43) e i FANS (55). Anche il numero di interruzioni dovute a eventi correlati ad ipertensione non era significativamente differente tra lumiracoxib (37) e i FANS (52).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lumiracoxib è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. 15 minuti dopo la somministrazione di 400 mg, la concentrazione plasmatica ha raggiunto 0,6 µg/ml, un valore sufficientemente elevato per ottenere oltre il 90% di inibizione della COX-2. Il valore t_{max} mediano è circa 2 ore dopo l'assunzione. Nel range di dosaggio da 25 a 800 mg, l'entità dell'esposizione (AUC) aumenta in modo proporzionale alla dose e la concentrazione massima nel plasma (C_{max}) è approssimativamente proporzionale alla dose. Dopo un dosaggio di 400 mg in un'unica somministrazione giornaliera, la C_{max} è circa 9 µg/ml e l'AUC è circa 31 µg h/ml.

La biodisponibilità assoluta di lumiracoxib è approssimativamente pari al 74%.

Il cibo non ha avuto effetti significativi sulla C_{max} o sull'AUC di lumiracoxib quando le compresse rivestite con film di {Nome di fantasia} da 200 mg o 400 mg sono state assunte con un pasto ad alto contenuto di grassi. Le compresse rivestite con film di {Nome di fantasia} possono essere somministrate indipendentemente dagli orari dei pasti.

Distribuzione

Lumiracoxib è altamente legato alle proteine plasmatiche ($\geq 98\%$), ed il legame è indipendente dalla concentrazione in un range da 0,1 a 100 $\mu\text{g/mL}$.

Il volume di distribuzione (V_{ss}) è 9 L.

Circa 5 ore dopo la somministrazione, le concentrazioni di lumiracoxib nel liquido sinoviale umano di pazienti con artrite reumatoide erano superiori rispetto a quelle plasmatiche, e restavano sostanzialmente superiori per il restante intervallo fra le dosi (l'AUC₁₂₋₂₄ nel liquido sinoviale era 2,6 volte superiore rispetto a quella del plasma). Non sono state osservate differenze nell'entità di legame alle proteine di lumiracoxib nel liquido sinoviale rispetto al plasma.

Lumiracoxib attraversa la placenta nei ratti e nei conigli.

Un'ora dopo la somministrazione di lumiracoxib marcato con ^{14}C in un modello di infiammazione nel ratto, il rapporto di radioattività rilevato al sito di infiammazione rispetto a quello rilevato nel sangue era di 2:1, mentre quattro ore dopo il dosaggio risultava essere 8:1. Questo indica che lumiracoxib e/o i suoi metaboliti sono preferenzialmente distribuiti e mantenuti nel tessuto infiammato.

Biotrasformazione

Nell'uomo lumiracoxib è soggetto ad un esteso metabolismo epatico. Il metabolismo ossidativo di lumiracoxib è mediato primariamente dal CYP2C9.

Di tutto il farmaco presente nel plasma, il lumiracoxib immodificato rappresenta il componente principale. Nel plasma sono stati identificati tre metaboliti principali: 4'-idrossi-lumiracoxib, 5-carbossi-lumiracoxib e 4'-idrossi-5-carbossi-lumiracoxib. In aggiunta si ha la formazione di vari coniugati di questi metaboliti (glucuronidi e solfati). Il metabolita 4'-idrossi presenta una potenza e selettività per la COX-2 simili a quelle di lumiracoxib.

La concentrazione del metabolita 4'-idrossi nel plasma e nel liquido sinoviale è bassa, e pertanto è improbabile che contribuisca all'efficacia. Altri metaboliti non sono attivi come inibitori della COX-1 o della COX-2.

Eliminazione

Lumiracoxib è eliminato prevalentemente attraverso il metabolismo epatico. Dopo la somministrazione di una dose singola di lumiracoxib 400 mg a volontari sani, il 54% del materiale associato al farmaco è stato escreto nell'urina ed il 43% nelle feci. Soltanto circa il 5% della dose somministrata è stato eliminato come lumiracoxib immodificato.

La clearance plasmatica è 7,7 L/h.

L'emivita plasmatica media di lumiracoxib è di circa 4 ore. Lumiracoxib non si accumula nel plasma nel caso di una o due somministrazioni giornaliere e lo stato stazionario è raggiunto nel primo giorno di somministrazione, senza aumento della C_{max} o dell'AUC dopo un trattamento prolungato.

Caratteristiche osservate nei pazienti

Sesso:

Non esistono differenze nell'esposizione a lumiracoxib negli uomini e nelle donne.

Anziani:

Nei soggetti anziani (età superiore a 65 anni) è stato osservato un aumento del 15% dell'AUC rispetto a soggetti più giovani. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio negli anziani.

Razza:

La farmacocinetica di lumiracoxib è simile negli asiatici, nei neri e nei caucasici.

Polimorfismo CYP2C9:

In base sia all'esposizione plasmatica a lumiracoxib che all'analisi farmacogenetica, non sono emerse evidenze di un aumento dell'esposizione a lumiracoxib in soggetti con genotipi di CYP2C9 associati ad una ridotta clearance metabolica. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio in pazienti noti come metabolizzatori lenti del CYP2C9.

Insufficienza epatica:

Rispetto ai volontari sani, l'esposizione a lumiracoxib non ha subito variazioni in pazienti con compromissione epatica moderata (punteggio Child-Pugh 7-8). Non sono state osservate differenze nel legame con le proteine plasmatiche fra i due gruppi. Non è quindi necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. La farmacocinetica di lumiracoxib non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica grave (punteggio Child-Pugh ≥ 9).

Insufficienza renale:

Quando lumiracoxib è stato somministrato a pazienti con malattia renale allo stadio terminale, sono state osservate una diminuzione del 33% del valore C_{max} di lumiracoxib ed una diminuzione del 27% dell'AUC rispetto ai volontari sani. L'esposizione media al metabolita attivo 4'-idrossi-lumiracoxib è risultata largamente non influenzata. Il legame di lumiracoxib con le proteine plasmatiche era simile nei volontari sani e nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale. La dialisi non ha effetto sull'esposizione dei pazienti al lumiracoxib o al suo metabolita attivo. Pertanto non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione renale. Sebbene l'insufficienza renale non influisca significativamente sulla farmacocinetica di lumiracoxib e del suo metabolita attivo, l'uso di lumiracoxib nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave è controindicato a causa del potenziale ulteriore deterioramento della funzionalità renale in seguito all'inibizione della cicloossigenasi. (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Pazienti ipertesi:

Negli studi clinici lumiracoxib non ha influito sul controllo della pressione arteriosa nei pazienti ipertesi e non si è differenziato dal placebo rispetto all'insorgenza di nuovi casi di ipertensione.

Pazienti pediatrici:

La farmacocinetica di lumiracoxib nei pazienti pediatrici non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici è stato dimostrato che lumiracoxib non è mutagenico né carcinogenico. Aberrazioni cromosomiche sono state indotte in cellule V79 ad alte concentrazioni citotossiche di lumiracoxib, che non sono considerate di rilevanza biologica per gli uomini. Non sono emerse indicazioni di potenziale genotossico in tre studi *in vivo* sui ratti (analisi micronucleari in midollo osseo e fegato e test della cometa (comet assay) nel fegato).

In studi sulla tossicità a dosi ripetute in ratti e scimmie, gli organi bersaglio erano il tratto gastrointestinale ed il rene. L'esposizione sistemica nel ratto (studio di 26 settimane) e nella scimmia (studio di 39 settimane) a livelli senza effetti avversi per questi organi bersaglio era rispettivamente di 6,5 e 22 volte quella nell'uomo dopo una dose terapeutica di 200 mg.

Lumiracoxib non è risultato teratogeno in studi sulla tossicità riproduttiva condotti in ratti e conigli con dosi rappresentanti una esposizione sistemica di 10,4 (ratto) e 38 (coniglio) volte superiore al

livello terapeutico umano che si raggiunge dopo una dose di 200 mg. Nei ratti, l'incidenza della perdita pre-impianto è risultata aumentata ad una dose di 100 mg/kg/die (10,4 volte l'esposizione terapeutica umana dopo una dose di 200 mg), che ha provocato tossicità materna.

L'incidenza del riassorbimento è aumentata nei conigli a circa 9 volte l'esposizione umana che si raggiunge dopo una dose di 200 mg. Non si è verificato alcun effetto embrionale/fetale quando l'esposizione sistemica era 8,6 (ratto) e 2,2 (coniglio) volte quella nell'uomo dopo una dose terapeutica di 200 mg. In uno studio sullo sviluppo pre e post natale nei ratti, è stato riscontrato un aumento dei cuccioli nati morti ed una ridotta sopravvivenza embrionale/fetale a dosi tossiche per la madre ≥ 3 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse rivestite con film 100 mg:

Nucleo:

Cellulosa microcristallina, sodio croscarmellosso, lattosio monoidrato, povidone, diossido di titanio, magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa, Macrogol, talco, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172) e diossido di titanio (E171)

Compresse rivestite con film 200 mg:

Nucleo:

Cellulosa microcristallina, sodio croscarmellosso, lattosio monoidrato, povidone, diossido di titanio, magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa, Macrogol, talco, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172) e diossido di titanio (E171)

Compresse rivestite con film 400 mg:

Nucleo:

Cellulosa microcristallina, sodio croscarmellosso, povidone, magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa, Macrogol, talco, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172) e diossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparenti in PVC/alluminio contenenti 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 o 600 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego, la manipolazione e lo smaltimento

Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey
GU16 7SR
Regno Unito

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Misure di follow-up da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Su richiesta del CHMP, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha accettato di presentare le seguenti misure di follow-up:

Settore	Descrizione
Clinico 1	Mettere a punto e distribuire una guida medica del trattamento per i medici prescrittori di lumiracoxib.
Clinico 2	Realizzare inchieste tra i medici per verificarne l'adeguatezza d'uso.
Clinico 3	Sostenere una serie di opportunità di incontro destinate ai professionisti del settore sanitario, ivi compresi i medici prescrittori e i farmacisti.
Clinico 4	Realizzare uno studio di monitoraggio delle prescrizioni.
Clinico 5	Realizzare uno studio, basato su un'analisi delle banche dati, in relazione all'uso di lumiracoxib e altri FANS e inibitori della COX-2 in commercio.
Clinico 6	Segnalare tempestivamente una serie concordata di effetti indesiderati gravi.
Clinico 7	Monitorare e segnalare con aggiornamenti periodici in materia di sicurezza una serie concordata di effetti indesiderati gravi.