

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, DAS FORMAS FARMACÊUTICAS, DAS DOSAGENS DOS
MEDICAMENTOS, DAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E DOS TITULARES DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS MEMBROS E NA
NORUEGA E ISLÂNDIA**

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Prexige	100 mg	Comprimido revestido por película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Prexige	200 mg	Comprimido revestido por película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Prexige	400 mg	Comprimido revestido por película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Lumiracoxib	100 mg	Comprimido revestido por película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Lumiracoxib	200 mg	Comprimido revestido por película	Oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Lumiracoxib	400 mg	Comprimido revestido por película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Frexocel	100 mg	Comprimido revestido por película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Frexocel	200 mg	Comprimido revestido por película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Frexocel	400 mg	Comprimido revestido por película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Stellige	100 mg	Comprimido revestido por película	Oral

<u>Estado Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Stellige	200 mg	Comprimido revestido por película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Stellige	400 mg	Comprimido revestido por película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Exforge	100 mg	Comprimido revestido por película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Exforge	200 mg	Comprimido revestido por película	Oral
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Reino Unido	Exforge	400 mg	Comprimido revestido por película	Oral

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS
CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Em Setembro de 2004, o titular da Autorização de Introdução no Mercado responsável pelo rofecoxib (um inibidor selectivo da COX-2) informou a EMEA de que novos dados de ensaios clínicos (APPROVe) relativos ao rofecoxib tinham revelado um risco de eventos cardiovasculares trombóticos. Estes dados resultaram, em 30 de Setembro de 2004, na retirada mundial do Vioxx (rofecoxib) do mercado pelo titular de Autorização de Introdução no Mercado, levantando questões sobre a segurança cardiovascular de outros inibidores da COX-2.

Na sequência de discussões na reunião plenária do CHMP em Outubro de 2004, a Comissão Europeia recomendou que esta questão de saúde pública sobre todos os aspectos da segurança cardiovascular, incluindo eventos trombóticos e cardio-renais, fosse objecto de consultas comunitárias ao abrigo do artigo 31º da Directiva 2001/83/CE, na última versão que lhe foi dada, no que se refere aos medicamentos autorizados por procedimento descentralizado contendo celecoxib, etoricoxib e lumiracoxib, bem como sujeita a um procedimento de revisão ao abrigo do artigo 18º do Regulamento (CEE) nº 2309/93 do Conselho, na última versão que lhe foi dada, no que se refere aos medicamentos autorizados por procedimento centralizado contendo celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) e valdecoxib (Bextra/Valdyn), o que foi iniciado em Novembro de 2004.

Durante a reunião do CHMP de Fevereiro de 2005, foi discutida a segurança cardiovascular. O CHMP acordou que era necessária uma restrição urgente de segurança relativamente à segurança cardiovascular, visando a introdução de novas contra-indicações e o reforço das advertências e da informação sobre efeitos secundários no RCM. Esta restrição urgente de segurança foi iniciada em 16 de Fevereiro de 2005 e finalizada em 17 de Fevereiro de 2005.

Em 7 de Abril de 2005, a FDA (Food and Drug Administration) e a EMEA solicitaram que a Pfizer retirasse voluntariamente o Bextra (valdecoxib) do mercado, tendo esta concordado em suspender a venda e a comercialização do Bextra a nível mundial, na pendência do desenvolvimento das discussões sobre o perfil risco/ benefício desfavorável tendo em conta dados sobre reacções cutâneas graves.

Em 20 de Abril de 2005, a Pfizer apresentou, durante uma audição, dados sobre reacções cutâneas graves associadas ao valdecoxib.

Na sequência de um pedido da Comissão Europeia, o âmbito da revisão desta classe de medicamentos foi alargado a fim de incluir a avaliação de reacções cutâneas graves, além dos aspectos de segurança cardiovascular.

Entre Novembro de 2004 e Junho de 2005, o titular da Autorização de Introdução no Mercado apresentou explicações orais ao CHMP sobre aspectos da segurança cardiovascular e cutânea relativamente ao lumiracoxib (em 18 de Janeiro de 2005).

Em 23 de Junho de 2005, o CHMP concluiu que:

- Na sequência da avaliação de:
 - novos dados fornecidos pelo estudo clínico APPROVe relativamente ao rofecoxib, que revelou um risco de eventos cardiovasculares trombóticos,
 - dados sobre o celecoxib apresentados no estudo APC, que sugerem um risco acrescido, associado à dose, de eventos cardiovasculares graves,
 - dados sobre o valdecoxib e o parecoxib apresentados nos estudos CABG (*Coronary Artery Bypass Graft* - cirurgia coronária com enxerto de *bypass*) e CABG II, que demonstraram uma taxa superior de eventos cardiovasculares tromboembólicos graves no ramo terapêutico com parecoxib/valdecoxib em comparação com o grupo de doentes tratados com placebo,
 - dados sobre o etoricoxib no estudo EDGE e em análises agrupadas de outros ensaios clínicos, que sugerem uma associação com um risco trombótico mais elevado que o naproxen,

- dados sobre o lumiracoxib no estudo Target, que sugerem um ligeiro aumento nos eventos trombóticos (sobretudo enfarte do miocárdio) *versus* naproxen, todos os dados revelam um risco acrescido de reacções cardiovasculares adversas para os medicamentos da classe dos inibidores da COX-2, e acordou haver uma associação entre a duração do tratamento e a dose administrada, e a probabilidade de ocorrência destas reacções cardiovasculares.

▪ Na sequência da avaliação dos dados sobre reacções cutâneas graves, o lumiracoxib não parece estar associado a um número invulgarmente elevado de notificações de reacções cutâneas graves. Não foram reportados casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica nem de eritema multiforme associados ao uso de lumiracoxib. No entanto, a exposição ao lumiracoxib está limitada aos ensaios clínicos.

O CHMP confirmou as alterações à informação sobre o medicamento já introduzidas através de uma alteração de tipo II, aprovada em Maio de 2005, e solicitou outras alterações.

As alterações à informação sobre o medicamento relacionadas com a segurança cardiovascular podem ser sintetizadas da seguinte forma:

- Aditamento de uma declaração de que a decisão de prescrever um inibidor selectivo da Cox-2 deve ser baseada numa avaliação global e individual dos riscos para o paciente,
- Aditamento de uma declaração recomendando aos médicos prescritores o uso da dose mínima eficaz pelo período mais breve possível e a reavaliação frequente da necessidade de alívio da dor,
- Aditamento das contra-indicações *doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular estabelecidas,*
- Aditamento de uma advertência sobre os ensaios clínicos que sugerem que os inibidores selectivos da COX-2 podem estar associados a um risco de eventos trombóticos (em especial enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral), em comparação com o placebo e determinados AINEs,
- Aditamento de uma advertência para os doentes com factores de risco para a ocorrência de doença cardíaca, como hipertensão, hiperlipidemia (níveis elevados de colesterol), diabetes e hábitos tabágicos,
- Aditamento de uma advertência aos médicos prescritores a fim de considerarem a interrupção da terapêutica se, durante o tratamento, existir evidência da deterioração de qualquer uma das descritas funções dos sistemas orgânicos do doente,
- Aditamento de uma advertência aos médicos prescritores para usarem de precaução na prescrição de AINEs em associação com inibidores da ECA ou antagonistas dos receptores da angiotensina II.

As alterações da informação sobre o medicamento relacionadas com os efeitos indesejáveis cutâneos graves (SCAR – Severe Cutaneous Adverse Reactions) podem ser sintetizadas da seguinte forma:

- Aditamento de uma advertência informando que as reacções cutâneas ocorrem, na maioria dos casos, no primeiro mês de tratamento,
- Aditamento de uma advertência para doentes com antecedentes de alergia a algum medicamento,
- Aditamento de uma advertência chamando a atenção para a ocorrência de reacções cutâneas graves fatais com inibidores da COX-2,
- Aditamento de uma descrição pormenorizada dos primeiros sinais de reacções cutâneas que conduzem à suspensão do tratamento.

FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O CHMP, considerando que

- o equilíbrio benefício/risco dos medicamentos que contêm lumiracoxib nas indicações aprovadas se mantém favorável e que as autorizações de introdução no mercado devem ser mantidas de acordo com os resumos das características do medicamento revistos (apensos no Anexo III do parecer do CHMP),
- concluiu que a segurança cardiovascular e as reacções cutâneas graves devem ser continuamente e cuidadosamente monitorizadas e avaliadas,
- recomendou a adopção de medidas de acompanhamento para aprofundar a investigação da segurança de lumiracoxib.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Nota: Este RCM foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do Artigo 31 para os medicamentos contendo lumiracoxib. O texto era válido à data da Decisão da Comissão.

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros irão actualizar a informação sobre o produto conforme necessário. Assim, este RCM pode não representar necessariamente o texto actual

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{NOME DE FANTASIA} 100 mg comprimidos revestidos por película
{NOME DE FANTASIA} 200 mg comprimidos revestidos por película
{NOME DE FANTASIA} 400 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película de 100 mg contém 100 mg de lumiracoxib
Cada comprimido revestido por película de 200 mg contém 200 mg de lumiracoxib
Cada comprimido revestido por película de 400 mg contém 400 mg de lumiracoxib

Excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimidos revestidos por película de 100 mg: ovalóides, vermelhos, com gravação “NVR” numa face e “OB” na outra.

Comprimidos revestidos por película de 200 mg: ovalóides, vermelhos, com gravação “NVR” numa face e “OC” na outra.

Comprimidos revestidos por película de 400 mg: ovalóides, vermelhos, com gravação “NVR” numa face e “OD” na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Alívio sintomático no tratamento da osteoartrose

Alívio a curto prazo da dor aguda moderada a grave associada a:

- dismenorreia primária,
- cirurgia dentária,
- cirurgia ortopédica.

A decisão de prescrever um inibidor selectivo da COX-2 deve basear-se na avaliação global dos riscos individuais do doente (ver secções 4.3, 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

{Nome de Fantasia} comprimidos revestidos por película é administrado por via oral e pode ser tomado com ou sem alimentos.

Osteoartrose

A dose inicial recomendada é de 100 mg, uma vez por dia. Em doentes sem resposta terapêutica, a dose pode ser aumentada para 200 mg por dia, numa dose ou divididos em duas doses. Os doentes não devem exceder esta dose. A duração máxima do tratamento em ensaios clínicos foi de 12 meses.

Dor aguda

A dose recomendada é de 400 mg, uma vez por dia. Os doentes não devem exceder esta dose e a duração do tratamento não deve exceder 5 dias.

Alívio da dor aguda devido a cirurgia dentária: a duração máxima do tratamento em ensaios clínicos foi de 24 horas.

Alívio da dor aguda devido a cirurgia ortopédica: a duração máxima do tratamento em ensaios clínicos foi de 5 dias.

Alívio da dor devido a dismenorreia primária: a duração máxima do tratamento em ensaios clínicos foi de 3 dias.

Uma vez que o risco cardiovascular relacionado com a utilização de lumiracoxib pode aumentar com a dose e a duração da exposição, deverá usar-se a menor dose diária eficaz, na menor duração possível. Devem ser reavaliadas periodicamente a necessidade de alívio sintomático e a resposta do doente à terapêutica, especialmente em doentes com osteoartrose.

Diferenças étnicas: as recomendações posológicas são idênticas em doentes asiáticos, negros e caucasianos (ver secção 5.2).

Idosos: tal como para outros medicamentos utilizados em idosos, será prudente iniciar o tratamento com a dose mais baixa recomendada. Em doentes idosos com osteoartrose, recomenda-se precaução no aumento da dose diária de 100 mg para 200 mg (ver secção 4.4 e 5.2).

Doentes com fraca metabolização pela CYP2C9: não é necessário ajuste de dose em doentes com fraca metabolização pela CYP2C9 (ver secção 5.2).

Insuficiência hepática: não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência hepática ligeira (Child-Pugh 5-6) a moderada (Child-Pugh 7-8). No entanto, será prudente iniciar o tratamento com a dose mais baixa recomendada nestes doentes (ver secção 4.3, 4.4 e 5.2).

Insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose em doentes com depuração da creatinina ≥ 50 ml/min. O lumiracoxib está contra-indicado em doentes com insuficiência renal moderada a grave (depuração da creatinina estimada ≤ 50 ml/min) (ver secção 4.3, 4.4 e 5.2).

Pediatria: {Nome de Fantasia} não foi estudado em crianças sendo, portanto, contra-indicado em crianças de idade inferior a 18 anos.

4.3 Contra-indicações

- História de hipersensibilidade ao lumiracoxib ou a qualquer dos excipientes.
- Doentes com antecedentes de asma, rinite aguda, pólipos nasais, angioedema, urticária ou outras reacções do tipo alérgico após a administração de ácido acetilsalicílico ou anti-inflamatórios não esteróides (AINEs).
- Doentes com úlcera péptica activa ou hemorragia gastrointestinal.
- Doentes com doença intestinal inflamatória.
- Doentes com insuficiência cardíaca congestiva (NYHA II-IV).
- Doentes com doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular estabelecidas.
- Doentes com disfunção renal moderada a grave (depuração da creatinina estimada < 50 ml/min).
- Doentes com doença hepática grave (Child-Pugh ≥ 9).
- Terceiro trimestre de gravidez e período de aleitamento (ver secção 4.6 e 5.3).
- Doentes com idade inferior a 18 anos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos gastrointestinais

Em doentes tratados com lumiracoxib ocorreram complicações gastrointestinais do tracto superior [perfurações, úlceras ou hemorragias (PUHs)], algumas delas com resultados fatais. Nos ensaios clínicos,

poucos doentes tratados com lumiracoxib (<0,3%) desenvolveram perfurações, obstruções ou hemorragias (POBs).

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com maior risco de desenvolverem uma complicação gastrointestinal com os AINEs: os idosos, doentes a utilizarem concomitantemente qualquer outro AINE ou ácido acetilsalicílico, ou doentes com história prévia de doença gastrointestinal, tal como ulceração e hemorragia GI.

Existe um aumento adicional do risco de efeitos adversos gastrointestinais (ulceração gastrointestinal ou outras complicações gastrointestinais) quando o lumiracoxib é tomado concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (mesmo em baixas doses). Em ensaios clínicos a longo prazo não foi demonstrada uma diferença significativa na segurança GI entre os inibidores selectivos da COX-2 + ácido acetilsalicílico vs. AINEs + ácido acetilsalicílico (ver secção 5.1).

Efeitos renais

As prostaglandinas renais poderão ter um papel compensatório na manutenção da perfusão renal. Portanto, em caso de comprometimento da perfusão renal, a administração de lumiracoxib poderá causar redução na formação de prostaglandinas e, secundariamente, no fluxo sanguíneo renal, diminuindo, portanto, a função renal.

Os doentes com disfunção renal pré-existente, insuficiência cardíaca descompensada, cirrose e os doentes tratados com diuréticos ou inibidores da ECA têm maior risco de desenvolvimento deste efeito. Nestes doentes deverá considerar-se a monitorização da função renal. Recomenda-se precaução no início do tratamento com lumiracoxib em doentes desidratados. É recomendável rehidratar os doentes previamente ao início do tratamento com lumiracoxib.

Hipertensão e edema

Tal como acontece com outros medicamentos que inibem a síntese das prostaglandinas, observou-se retenção de líquidos e edema em doentes a tomar lumiracoxib em ensaios clínicos. Assim, o lumiracoxib deve ser usado com precaução em doentes com história de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda ou hipertensão, e em doentes com edema pré-existente devido a qualquer outra causa. Se houver evidência clínica de deterioração do estado destes doentes, devem tomar-se medidas adequadas, incluindo interrupção do tratamento com lumiracoxib.

Deve manter-se vigilância médica apropriada nos doentes idosos e nos doentes com disfunção cardíaca, hepática ou renal ligeiras, que estejam a tomar lumiracoxib.

Efeitos hepáticos

Foram relatados aumentos da alanina aminotransferase (ALT) e/ou da aspartato aminotransferase (AST), superiores a três vezes o limite superior normal (>3xULN), em ensaios clínicos controlados por placebo em aproximadamente 1,2% dos doentes tratados com doses diárias de lumiracoxib de 100 mg e de 200 mg, durante um ano. Foram observados aumentos marcados (>8xULN) em 0,3% dos doentes tratados com 100 mg, uma ou duas vezes por dia, e em 0,6% dos doentes tratados com 200 mg, uma vez por dia.

A utilização crónica da dose diária de 400 mg foi associada a aumentos mais frequentes e mais marcados na ALT/AST. Num ensaio clínico a longo-prazo controlado em que o lumiracoxib foi administrado na dose de 400 mg por dia, foram relatados casos raros de hepatite (ver secção 4.8).

Qualquer doente com sintomas e/ou sinais sugestivos de disfunção hepática, ou que tenha tido um teste da função hepática com resultados anómalos, deverá ser monitorizado. Caso ocorram sinais de insuficiência hepática, ou caso persistam os resultados anómalos nos testes da função hepática (ALT ou AST > 3xULN), o tratamento com lumiracoxib deverá ser interrompido.

Efeitos cardiovasculares

Os inibidores selectivos da COX-2 não são substitutos do ácido acetilsalicílico na profilaxia das doenças cardiovasculares tromboembólicas, uma vez que não possuem actividade anti-agregante plaquetária. Por isso, as terapêuticas anti-agregantes plaquetárias não devem ser interrompidas (ver secção 5.1).

Os ensaios clínicos sugerem que os fármacos da classe dos inibidores selectivos da COX-2 podem estar associados a um risco de acontecimentos trombóticos (especialmente enfarte do miocárdio (EM) e acidente vascular cerebral (AVC)), comparativamente com o placebo e alguns AINEs. Uma vez que o risco cardiovascular relacionado com a utilização de lumiracoxib pode aumentar com a dose e a duração da exposição, deverá usar-se a menor dose diária eficaz, na menor duração possível. Devem ser reavaliadas periodicamente a necessidade de alívio sintomático e a resposta do doente à terapêutica, especialmente em doentes com osteoartrose.

Os doentes com factores de risco significativos para a ocorrência de acontecimentos cardiovasculares (por exemplo hipertensão, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, hábitos tabágicos) só devem ser tratados com lumiracoxib após uma avaliação cuidadosa (ver secção 5.1).

Reacções cutâneas

Durante a vigilância pós-comercialização, foram relatadas muito raramente reacções cutâneas graves, algumas das quais fatais, incluindo dermatite exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, em associação com a utilização de AINEs e alguns inibidores selectivos da COX-2. O risco de ocorrência destas reacções parece ser superior no início da terapêutica: na maioria dos casos, este tipo de reacções surge durante o primeiro mês de tratamento. Foram relatadas reacções de hipersensibilidade graves (tais como anafilaxia e angioedema) em doentes em terapêutica com lumiracoxib. Alguns inibidores selectivos da COX-2 foram associados a um aumento do risco de reacções cutâneas em doentes com antecedentes de alergias medicamentosas. A terapêutica com lumiracoxib deverá ser interrompida ao primeiro sinal de rash cutâneo, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade.

Gerais

Se, durante o tratamento, se verificar deterioração de qualquer uma das funções dos sistemas orgânicos do doente, acima referidas, devem ser tomadas medidas apropriadas e considerada a interrupção da terapêutica com lumiracoxib.

Não se recomenda a utilização de lumiracoxib, tal como qualquer fármaco inibidor da COX-2, em mulheres que estejam a tentar engravidar (ver secção 4.6).

Tal como para outros AINEs, o lumiracoxib pode mascarar a febre e outros sinais de inflamação ou infecção.

Os comprimidos revestidos por película de {Nome de Fantasia} a 100 mg e 200 mg contêm lactose (23,3 mg e 46,6 mg, respectivamente). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, com deficiência da lactase de Lapp ou síndrome de mal-absorção da glucose-galactose não devem tomar os comprimidos revestidos por película de 100 mg ou de 200 mg. Os comprimidos revestidos por película de {Nome de Fantasia} a 400 mg não contêm lactose.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Interações farmacodinâmicas

Anti-coagulantes orais: num estudo de interações medicamentosas realizado em indivíduos saudáveis, com doença estabilizada por tratamento com varfarina, a administração de lumiracoxib em doses de 400 mg por dia, durante cinco dias, foi associada com um aumento de aproximadamente 15% no tempo de protrombina. Portanto, a actividade anti-coagulante deve ser monitorizada em doentes tratados com varfarina ou fármacos similares, particularmente nos primeiros dias após início da terapêutica ou alteração da dose de lumiracoxib.

Diuréticos, inibidores da ECA e antagonistas da Angiotensina II: os AINEs podem reduzir o efeito dos diuréticos e de outros fármacos anti-hipertensores. Em alguns doentes com a função renal comprometida (por ex.: doentes desidratados ou doentes idosos com a função renal comprometida), a administração concomitante de um inibidor da ECA ou de um antagonista da Angiotensina II e de fármacos inibidores da

ciclo-oxigenase poderá provocar uma deterioração da função renal, incluindo uma possível insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível. Devem considerar-se estas interações em doentes tratados concomitantemente com lumiracoxib e com inibidores da ECA ou antagonistas da Angiotensina II. Consequentemente, a co-administração destes medicamentos deve ser feita com precaução, especialmente em idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados, e deverá considerar-se a monitorização da função renal após o início da terapêutica concomitante e, posteriormente a intervalos regulares. *Outros AINEs*: o lumiracoxib pode ser utilizado com doses baixas de aspirina. Deve evitar-se a administração concomitante de lumiracoxib com doses elevadas de aspirina, com outros AINEs ou inibidores da COX-2.

Ciclosporina ou tacrolimus: apesar de esta interação não ter sido estudada em relação ao lumiracoxib, a administração concomitante de ciclosporina ou tacrolimus e qualquer AINE poderá potenciar o efeito nefrotóxico da ciclosporina ou do tacrolimus. Caso se utilize lumiracoxib e qualquer destes fármacos em associação, deverá monitorizar-se a função renal.

Interações farmacocinéticas

O metabolismo oxidativo do lumiracoxib é principalmente mediado pela CYP2C9. Os estudos *in vitro* indicam que o lumiracoxib não inibe significativamente as outras isoformas do citocromo P450, incluindo a CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Com base nestes estudos, o lumiracoxib parece ter um baixo potencial para interações com compostos metabolizados pelo citocromo P450 excepto em relação à CYP2C9, em que há possibilidade de diminuição da depuração aquando da administração concomitante de substratos da CYP2C9.

Os estudos *in vivo* indicam que o lumiracoxib tem baixo potencial para interações com os substratos da CYP2C9. No entanto, recomenda-se precaução na administração concomitante de lumiracoxib com substratos da CYP2C9 com índice terapêutico muito estreito, tais com fenitoína e varfarina.

Com base nestes estudos *in vitro*, não se espera que as interações envolvendo ligação às proteínas plasmáticas tenham efeitos clinicamente relevantes no que concerne o lumiracoxib ou fármacos administrados concomitantemente.

Efeitos do lumiracoxib na farmacocinética de outros fármacos

Varfarina: num estudo com varfarina, considerada um substrato da CYP2C9 sensível a interações medicamentosas, a administração concomitante de lumiracoxib numa dose de 400 mg não teve efeito na AUC plasmática, C_{max} ou T_{max} da varfarina-R ou S. A recuperação do metabolito urinário S-7-OH da varfarina foi cerca de 25% inferior em doentes tratados com lumiracoxib, comparativamente ao placebo.

Metotrexato: a administração concomitante de lumiracoxib em doses de 400 mg uma vez por dia não teve efeitos clínicos significativos na farmacocinética plasmática, ligação às proteínas plasmáticas ou excreção urinária do metotrexato e do metabolito 7-hidroxi-metotrexato.

Contraceptivos orais: a administração concomitante de lumiracoxib não alterou a farmacocinética no estado de equilíbrio ou a eficácia do etinilestradiol e do levonorgestrel. Portanto, não é necessário alteração na medicação contraceptiva oral quando se administra lumiracoxib concomitantemente com estes fármacos.

Lítio: os AINEs provocaram aumento dos níveis plasmáticos de lítio e redução na depuração renal do lítio. Portanto, recomenda-se observação cuidadosa dos doentes em relação a sinais de possível toxicidade do lítio, aquando da administração concomitante de lumiracoxib e lítio.

Efeito de outros fármacos sobre a farmacocinética do lumiracoxib

Fluconazol: a administração concomitante de lumiracoxib com o fluconazol, um potente inibidor da CYP2C9, não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética ou selectividade do lumiracoxib sobre a COX-2.

Omeprazol: o omeprazol não teve efeito sobre a farmacocinética do lumiracoxib.

Anti-ácidos (hidróxido de alumínio/ hidróxido de magnésio): não tiveram efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do lumiracoxib.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Tal como para qualquer inibidor da COX-2, não se recomenda a utilização do lumiracoxib em mulheres a tentar engravidar.

A utilização do lumiracoxib está contra-indicada no último trimestre de gravidez porque, tal como outros fármacos inibidores da síntese de prostaglandinas, pode causar inércia uterina e fecho prematuro do canal arterial.

A utilização de lumiracoxib em mulheres grávidas não foi estudada em ensaios clínicos adequadamente desenhados e controlados, pelo que este fármaco não deverá ser utilizado durante os dois primeiros trimestres de gravidez, a menos que o potencial benefício para as doentes justifique os potenciais riscos para o feto.

Aleitamento

Desconhece-se se o lumiracoxib é excretado no leite humano. O lumiracoxib é excretado no leite de ratos fêmeas lactantes. As mulheres tratadas com lumiracoxib não devem amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos do lumiracoxib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, recomenda-se que os doentes que sentirem tonturas, vertigens ou sonolência devido ao tratamento evitem conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Nos ensaios clínicos, a segurança do lumiracoxib foi avaliada em cerca de 7.000 doentes, incluindo aproximadamente, 4.000 doentes com osteoartrose e 2.100 doentes com artrite reumatóide (aproximadamente 1.100 doentes com osteoartrose ou artrite reumatóide foram tratados durante 6 meses e 530 doentes com osteoartrose foram tratados durante 1 ano).

Nos ensaios clínicos, os seguintes efeitos adversos foram relatados com uma incidência superior ao placebo em doentes com osteoartrose ou artrite reumatóide, tratados com 200 mg diários de lumiracoxib até um ano (aproximadamente 920 doentes durante três meses e aproximadamente 250 doentes durante um ano).

[Frequentes (>1/100, <1/10), pouco frequentes (>1/1.000, <1/100), raros (>1/10.000, <1/1.000) muito raros (<1/10.000)]

Infecções e infestações

Frequentes: sintomas tipo gripe, infecção do tracto respiratório (por ex. bronquite), infecção do tracto urinário

Pouco frequentes: candidíase, infecção auricular, herpes simplex, infecção dentária

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: anemia

Raros: pancitopenia, neutropenia, leucopenia

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: depressão, insónia, ansiedade

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: tonturas, cefaleia

Pouco frequentes: síncope, hipostesia, enxaqueca, parestesia, disgeusia, vertigens, zumbidos

Afecções oculares

Pouco frequentes: conjuntivite, secura da mucosa oftálmica, alterações da visão (por ex. visão turva)

Raros: queratite

Cardiopatias

Pouco frequentes: palpitações, enfarte do miocárdio*

Raros: falência cardíaca, bloqueio auriculoventricular de 1º grau

Vasculopatias

Pouco frequentes: insuficiência venosa, hipotensão, acidente cerebrovascular*

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: tosse, faringite

Pouco frequentes: dispneia, epistaxe, rinite, congestão sinusal, asma

Doenças gastrointestinais

Frequentes: dor abdominal, obstipação, diarreia, dispepsia, náuseas, vômitos, flatulência

Pouco frequentes: úlcera gastroduodenal, gastroduodenite, esofagite, distensão abdominal, estomatite aftosa, xerostomia, disfagia, desconforto epigástrico, eructação, doença de refluxo gastroesofágico, gengivite, hiperacidez, dor de dentes

Raros: hemorragia gastrointestinal

Afecções hepatobiliares

Raros: colecistite, colelitíase, hepatite

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: contusão, exantema, prurido, rash, urticária

Raros: angioedema

Afecções musculoesqueléticas

Pouco frequentes: inchaço das articulações, câibras musculares, artralgia

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: disúria, polaquiúria, cistite

Raros: cromatúria, falência renal

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Raros: disfunção erétil

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fadiga, edema (por ex. dos membros inferiores)

Pouco frequentes: aumento ou diminuição do apetite, dor torácica, arrepios, sede

Raros: anafilaxia

Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequentes: aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento dos níveis sanguíneos de creatinina, aumento dos níveis sanguíneos de ureia, aumento da gama-glutamil transferase e aumento do peso

Raros: aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina e da glicemia

* Com base na análise de ensaios clínicos de longa duração, controlados com placebo ou comparador activo, alguns inibidores selectivos da COX-2 foram associados a um aumento do risco de acontecimentos trombóticos arteriais graves, incluindo enfarte do miocárdio e AVC. Com base nos dados existentes, é improvável que o aumento do risco absoluto destes acontecimentos exceda 1% por ano (pouco frequentes).

Foram tratados aproximadamente 1.100 doentes com lumiracoxib em ensaios clínicos de analgesia (dor dentária pós-cirúrgica, dismenorreia primária e dor após cirurgia ortopédica. O perfil de efeitos indesejáveis foi geralmente similar ao relatado nos ensaios da osteoartrose e artrite reumatóide. Nos ensaios de dor após cirurgia ortopédica, foi relatada anemia mais frequentemente, apesar de a frequência ser similar ao placebo.

Os seguintes efeitos indesejáveis graves raros foram relatados em associação à utilização de AINEs, não se podendo excluir a possibilidade de ocorrência com lumiracoxib: nefrotoxicidade incluindo nefrite intersticial, síndrome nefrótica e falência renal; hepatotoxicidade incluindo falência hepática e icterícia; efeitos indesejáveis cutâneo-mucosos e reacções cutâneas graves.

Comparativamente à dose diária de 200 mg, a dose diária de 400 mg de lumiracoxib foi associada a uma frequência relativa de acontecimentos adversos relacionados com o fármaco relativamente superior, principalmente efeitos a nível gastrointestinal, neurológico e psiquiátrico.

4.9 Sobredosagem

Não há experiência clínica de sobredosagem. Após administração de doses múltiplas de 1.200 mg de lumiracoxib, uma vez por dia, a doentes com artrite reumatóide durante 4 semanas, não ocorreram efeitos indesejáveis clinicamente significativos.

Caso se suspeite de sobredosagem, recomendam-se os cuidados médicos de suporte apropriados, por ex., eliminação do conteúdo gástrico, supervisão clínica e, se necessário, instituição de terapêutica sintomática.

Não é provável que a hemodiálise seja um método eficiente para remoção do fármaco, devido à sua elevada ligação às proteínas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos anti-inflamatórios e anti-reumáticos, não esteróides, coxibs; código ATC: M01A H06

Mecanismo de acção

O lumiracoxib é um inibidor selectivo da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), activo por via oral, nas posologias a utilizar na prática clínica.

A ciclo-oxigenase é responsável pela produção de prostaglandinas. Foram identificadas duas isoformas, a COX-1 e a COX-2. A COX-2 é a isoforma da enzima que demonstrou ser induzida por estímulos pró-inflamatórios, admitindo-se que seja a principal responsável pela síntese de mediadores prostanóides da dor, inflamação e febre. A COX-2 está também envolvida na ovulação, implantação e encerramento do canal arterial, regulação da função renal, e nas funções do sistema nervoso central (indução da febre, percepção da dor e função cognitiva). Pode também ter um papel na cicatrização de úlceras. A COX-2 foi identificada no tecido circundante das úlceras gástricas na espécie humana mas não foi estabelecida a sua relevância na cicatrização de úlceras.

A diferença na actividade anti-plaquetária entre alguns AINEs que inibem a COX-1 e os inibidores selectivos da COX-2 pode ter significância clínica nos doentes em risco de acidentes tromboembólicos. Os inibidores da COX-2 reduzem a formação de prostaciclina sistémica (e logo, possivelmente da endotelial) sem afectar o tromboxano plaquetário. Não foi estabelecida a relevância clínica destas observações. Nos vários estudos de farmacologia clínica, o lumiracoxib produziu uma inibição da COX-2 dependente da dose no plasma, sem inibição da COX-1. A inibição selectiva da COX-2 pelo lumiracoxib proporciona efeitos anti-inflamatórios e analgésicos. A administração de 100 mg, 200 mg ou 400 mg uma

vez por dia leva a um pico de inibição da COX-2 > 90%. Em voluntários saudáveis não se verificou inibição significativa da COX-1 (avaliada como inibição *ex vivo* do tromboxano B2), com doses até 800 mg. Em doses até 800 mg por dia, o lumiracoxib não inibiu a síntese das prostaglandinas gástricas de forma clinicamente significativa e não afectou a função plaquetária.

Eficácia

Em doentes com osteoartrose, a administração de lumiracoxib em doses até 200 mg, uma vez por dia, induziu melhoria significativa na dor, rigidez, funcionalidade e avaliação do estado da doença da parte dos doentes. Estes efeitos benéficos mantiveram-se durante até 52 semanas. O aumento da dose para 400 mg por dia não mostrou benefício adicional.

Nos ensaios clínicos, ocorreu alívio da dor após administração de 400 mg de lumiracoxib em modelos de analgesia aguda da dor dentária pós-cirúrgica, da dor após cirurgia ortopédica e da dismenorreia primária. Em ensaios clínicos de dose única na dor dentária pós-cirúrgica, ocorreu início do efeito analgésico em 45 minutos, tendo este efeito persistido durante até 24 horas após administração. Em ensaios clínicos de curto-prazo e dose múltipla na dor após cirurgia ortopédica e na dor decorrente da dismenorreia primária, a administração de 400 mg de lumiracoxib, uma vez por dia, foi eficaz no alívio da dor.

Segurança

Estudo *The Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET)*

O estudo TARGET foi um estudo de Fase III com a duração de 12 meses, em dupla ocultação incluiu 18.325 doentes com osteoartrose randomizados para lumiracoxib 400 mg uma vez por dia (duas a quatro vezes a dose recomendada para a osteoartrose), naproxeno 500 mg duas vezes por dia ou ibuprofeno 800 mg três vezes por dia. O estudo TARGET incluiu doentes a tomar doses baixas de ASA (75-100 mg por dia) para prevenção primária ou secundária da doença coronária. A randomização foi estratificada por utilização de doses baixas de ASA (24% dos doentes na população global do estudo) e idade.

Efeitos gastrointestinais no estudo TARGET (estudo de 12 meses)

O parâmetro de avaliação primário foi o tempo até distribuição de complicações (POBs) definitivas ou prováveis de úlceras do tracto gastrointestinal superior (TGIS).

- Na população que não tomava doses baixas de aspirina, a incidência de POBs foi de 14/6.950 doentes (0,2%) para o lumiracoxib versus 64/6.968 doentes (0,92%) para os AINEs, com um risco relativo (*hazard ratio* - HR) de 0,21 [95% IC 0,12-0,37] $p < 0,0001$.
- No grupo tratado com doses baixas de ASA, a incidência de POBs foi de 15/2.167 doentes (0,69%) para o lumiracoxib versus 19/2.159 doentes (0,88%) para os AINEs, com risco relativo (*hazard ratio* - HR) de 0,79 [95% IC 0,40-1,55] (não estatisticamente significativo).
- Na população global, a incidência de POBs foi de 29/9.117 doentes (0,32%) para o lumiracoxib versus 83/9.127 doentes (0,91%) para os AINEs, com um HR de 0,34 [95% IC 0,22-0,52] $p < 0,0001$.

Efeitos Cardiovasculares no estudo TARGET (estudo de 12 meses)

O parâmetro de avaliação cardiovascular primário estudado foi o parâmetro do *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (APTC): enfarte do miocárdio confirmado ou provável (clínico ou silencioso), acidente vascular (isquémico ou hemorrágico) e morte cardiovascular. Não existiram diferenças significativas entre o lumiracoxib e os AINEs. No entanto, a taxa de eventos APTC foi numericamente superior para o lumiracoxib do que para o naproxeno, mas inferior do que para o ibuprofeno.

- Na população que não tomava doses baixas de aspirina, a incidência de acontecimentos APTC foi de 35/6.950 doentes (0,50%) para o lumiracoxib versus 27/6.968 doentes (0,39%) para os AINEs, com um HR de 1,22 [95% IC 0,74-2,02] $p = 0,4343$. Quando comparado separadamente com ibuprofeno e naproxeno, os HR foram 0,94 [95% IC 0,44-2,04] $p = 0,8842$ e 1,49 [95% IC 0,76-2,92] $p = 0,2417$, respectivamente.
- No grupo com doses baixas de ASA, a incidência de acontecimentos APTC foi de 24/2.167 doentes (1,11%) for lumiracoxib versus 23/2.159 doentes (1,07%) para os AINEs, com um HR de 1,04 [95% IC 0,59-1,84] $p = 0,8918$. Quando comparado separadamente com ibuprofeno e naproxeno, os HR foram 0,56 [95% IC 0,20-1,54] $p = 0,2603$ e 1,42 [95% IC 0,70-2,90] $p = 0,3368$, respectivamente.

- Na população global, a incidência de acontecimentos APTC foi de 59/9.117 doentes (0,65%) para o lumiracoxib versus 50/9.127 doentes (0,55%) para os AINEs, com um HR de 1,14 [95% IC 0,78-1,66] p=0,5074. Quando comparado separadamente com ibuprofeno e naproxeno, os HR foram 0,76 [95% IC 0,41-1,40] p=0,3775 e 1,46 [95% IC 0,89-2,37] p=0,1313, respectivamente.

EM no estudo TARGET (estudo de 12 meses)

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre o lumiracoxib e os AINEs quanto à incidência de EM (EM clínico e EM silencioso).

- Na população que não tomava doses baixas de aspirina, a incidência de EM foi de 14/6.950 doentes (0,20%) para o lumiracoxib versus 9/6.968 doentes (0,13%) para os AINEs, com um HR de 1,47 [95% IC 0,63-3,39] p=0,3706. Quando comparado separadamente com ibuprofeno e naproxeno, os HR foram 0,75 [95% IC 0,20-2,79] p=0,6669 e 2,37 [95% IC 0,74-7,55] p=0,1454, respectivamente.
- No grupo que tomava doses baixas de ASA, a incidência de EM foi de 9/2.167 doentes (0,42%) para o lumiracoxib versus 8/2.159 doentes (0,37%) para os AINEs, com um HR de 1,14 [95% IC 0,44-2,95] p=0,7899. Quando comparado separadamente com ibuprofeno e naproxeno, os HR foram 0,47 [95% IC 0,04-5,14] p=0,5328 e 1,36 [95% IC 0,47-3,93] p=0,5658, respectivamente.
- Na população global, a incidência de EM foi de 23/9.117 doentes (0,25%) para o lumiracoxib versus 17/9.127 doentes (0,19%) para os AINEs, com um HR de 1,31 [95% CI 0,70-2,45] p=0,4012. Quando comparado separadamente com ibuprofeno e naproxeno, os HR foram 0,66 [95% IC 0,21-2,09] p=0,4833 and 1,77 [95% IC 0,82-3,84] p=0,1471, respectivamente.

A segurança cardiovascular do lumiracoxib para além de 1 ano de utilização não foi estabelecida.

Efeitos cardiorenais no estudo TARGET (estudo de 12 meses)

No que respeita à pressão arterial sistólica, as alterações médias em relação aos valores basais foram de +0,4 mmHg para o lumiracoxib e +2,1 mmHg para os AINEs (p<0,0001). No que respeita à pressão arterial diastólica, as alterações médias em relação aos valores basais foram de -0,1 mmHg para o lumiracoxib e +0,5 mmHg para os AINEs (p<0,0001). O número de descontinuações no estudo TARGET devido a edema não foi significativamente diferente entre o lumiracoxib (43) e os AINEs (55). O número de descontinuações devido a acontecimentos relacionados com hipertensão também não foi significativamente diferente entre o lumiracoxib (37) e os AINEs (52).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O lumiracoxib é rapidamente absorvido após administração oral. Quinze minutos após administração da dose de 400 mg, a concentração plasmática atingiu o valor de 0,6 µg/ml, o qual é suficientemente elevado para se obter inibição da COX-2 superior a 90%. O t_{max} mediano é de, cerca de, 2 horas após administração. No intervalo de doses de 25 a 800 mg, a extensão da exposição (AUC) aumenta de forma proporcional à dose, sendo que a concentração plasmática máxima (C_{max}) foi praticamente proporcional à dose. Após administração de 400 mg uma vez por dia, a C_{max} foi de, cerca de, 9 µg/ml e a AUC de, cerca de, 31 µg h/ml.

A biodisponibilidade absoluta do lumiracoxib é de, aproximadamente, 74%.

A ingestão de alimentos não teve efeito significativo na C_{max} ou AUC do lumiracoxib, conforme verificado após administração de comprimidos revestidos por película de {Nome de Fantasia} de 200 mg ou 400 mg com uma refeição rica em gorduras. Os comprimidos revestidos por película de {Nome de Fantasia} podem ser tomados independentemente das refeições.

Distribuição

O lumiracoxib tem uma elevada ligação às proteínas plasmáticas (≥98%), a qual é independente da concentração num intervalo de 0,1 a 100 µg/ml.

O volume de distribuição (V_{ss}) é de 9 L.

Cerca de 5 horas após administração, as concentrações de lumiracoxib no fluido sinovial humano em doentes com artrite reumatóide foram superiores às plasmáticas, tendo permanecido substancialmente superiores até administração da dose seguinte (AUC₁₂₋₂₄ no fluido sinovial foi 2,6 vezes superior à AUC plasmática). Não se observou diferença na extensão da ligação do lumiracoxib às proteínas plasmáticas no líquido sinovial comparativamente ao plasma.

Na rata e coelha, o lumiracoxib atravessa a placenta.

Uma hora após administração oral de lumiracoxib radiomarcado [¹⁴C] num modelo animal de inflamação, a taxa de radioactividade detectada na zona inflamada *versus* a detectada no sangue foi de 2:1 e de 8:1 quatro horas após administração. Este facto é indicativo de que o lumiracoxib e/ou os seus metabolitos se distribuirão e serão retidos preferencialmente no tecido inflamado.

Biotransformação

No ser humano, o lumiracoxib sofre metabolismo hepático extenso. O metabolismo oxidativo do lumiracoxib é principalmente mediado pela CYP2C9.

A forma inalterada do lumiracoxib é o principal componente da quantidade total de material relacionado com o fármaco no plasma. Foram identificados três metabolitos principais no plasma: 4'-hidroxilumiracoxib, 5-carboxilumiracoxib e 4'-hidroxil-5-carboxilumiracoxib. Além disso, formam-se vários conjugados (glucuronidos e sulfatos) destes metabolitos. O metabolito 4'-hidroxil tem potência e selectividade para a COX-2 semelhante ao lumiracoxib.

A concentração do metabolito 4'-hidroxil no plasma e no fluido sinovial é baixa, sendo, portanto, pouco provável que contribua para a eficácia. Os outros metabolitos não têm actividade inibidora da COX-1 ou da COX-2.

Eliminação

O lumiracoxib é eliminado principalmente através de metabolização hepática. Após administração de uma dose única de 400 mg de lumiracoxib a voluntários saudáveis, foram excretadas na urina 54% de substâncias relacionadas com o fármaco e 43% nas fezes. Foi recuperada na urina, na forma inalterada, apenas cerca de 5% da dose administrada.

A depuração plasmática é de 7,7 l/h.

O tempo médio de semi-vida plasmática do lumiracoxib é de, aproximadamente, 4 horas. Quando administrado uma ou duas vezes por dia, o lumiracoxib não se acumula no plasma e o estado de equilíbrio dinâmico é atingido no primeiro dia de administração, não ocorrendo aumento na C_{max} ou AUC após administração reiterada.

Características nos doentes

Sexo:

A exposição ao lumiracoxib não difere com o sexo.

Idosos:

Em doentes idosos (idade superior a 65 anos), observou-se aumento de 15% na AUC comparativamente a doentes mais jovens. Não é necessário ajuste de dose em idosos.

Raça:

O lumiracoxib apresenta características farmacocinéticas semelhantes em asiáticos, negros e caucasianos.

Polimorfismo da CYP2C9:

Com base na análise da exposição plasmática ao lumiracoxib e características farmacogenéticas, não se encontrou evidência que sugira aumento da exposição ao lumiracoxib em doentes com génotipos da CYP2C9 associados a depuração metabólica reduzida. Não é necessário ajuste de dose em doentes metabolizadores fracos pela CYP2C9.

Insuficiência hepática:

A exposição ao lumiracoxib em doentes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh 7-8) não foi diferente da obtida em indivíduos saudáveis. Não se observou diferença na ligação às proteínas plasmáticas entre os dois grupos. Portanto, não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada. A farmacocinética do lumiracoxib não foi estudada em doentes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh ≥ 9).

Insuficiência renal:

Após administração de lumiracoxib a doentes com doença renal em estadio terminal, observou-se uma diminuição de 33% na C_{max} do lumiracoxib e de 27% na AUC, comparativamente a indivíduos saudáveis. A exposição média ao metabolito activo 4'-hidroxi-lumiracoxib não foi, em geral, alterada. A ligação do lumiracoxib às proteínas plasmáticas foi similar em indivíduos saudáveis e em doentes com doença renal terminal. A diálise não teve efeito na exposição dos doentes ao lumiracoxib ou ao seu metabolito activo. Portanto, não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência renal. Apesar de as características farmacocinéticas do lumiracoxib e do seu metabolito activo não serem significativamente alteradas em caso de insuficiência renal, a utilização do lumiracoxib em doentes com insuficiência renal moderada a grave está contra-indicada devido à possibilidade de agravamento adicional da função renal devido à inibição da ciclo-oxigenase (ver secção 4.3 e 4.4).

Doentes hipertensos:

A utilização de lumiracoxib não afectou o controlo da pressão arterial em doentes hipertensos, nem foi diferente do placebo no que concerne a ocorrência de hipertensão nos ensaios clínicos realizados.

Doentes pediátricos:

As características farmacocinéticas do lumiracoxib não foram estudadas em doentes pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos pré-clínicos, o lumiracoxib não mostrou efeito mutagénico ou carcinogénico. O lumiracoxib induziu aberrações cromossómicas em células V79, quando utilizado em concentrações elevadas e citotóxicas, as quais não se consideram biologicamente relevantes para o ser humano. Em três estudos *in vivo* no rato, não houve indicação de potencial genotóxico (teste dos micronúcleos na medula óssea e no fígado e doseamento dos cometas hepáticos).

Em estudos toxicológicos de dose repetida efectuados no rato e macaco, os órgãos-alvo foram o tracto gastrointestinal e o rim. A exposição sistémica em níveis não indutores de efeito adverso nestes órgãos no rato (estudo de 26 semanas) e no macaco (estudo de 39 semanas) foi, respectivamente, 6,5 e 22 vezes superior à detectada no ser humano após administração da dose terapêutica de 200 mg.

O lumiracoxib não foi teratogénico em estudo de toxicidade reprodutiva efectuados no rato e coelho, em doses que representam uma exposição sistémica 10,4 (rato) e 38 (coelho) vezes superior aos níveis terapêuticos obtidos no ser humano após administração de 200 mg. No rato, a incidência de perdas pré-implantação aumentou na dose de 100 mg/kg por dia (10,4 vezes a exposição humana para a dose terapêutica de 200 mg), a qual provocou toxicidade materna.

A incidência de reabsorção aumentou no coelho numa exposição 9 vezes superior à do ser humano para a dose de 200 mg. Não ocorreram efeitos nefastos sobre o embrião ou feto, para uma exposição sistémica de 8,6 (rato) e 2,2 (coelho) vezes a obtida no ser humano para a dose terapêutica de 200 mg. Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal no rato, ocorreu aumento de nados-mortos e diminuição da sobrevivência embrio/fetal para doses ≥ 3 mg/kg, tóxicas para as progenitoras.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Comprimidos revestidos por película a 100 mg:

Núcleo:

Celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose monohidratada, povidona, dióxido de titânio, estearato de magnésio.

Revestimento:

Hipromelose, macrogol, talco, óxido de ferro vermelho (E 172), óxido de ferro preto (E 172) e dióxido de titânio (E 171).

Comprimidos revestidos por película a 200 mg:

Núcleo:

Celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose monohidratada, povidona, dióxido de titânio, estearato de magnésio.

Revestimento:

Hipromelose, macrogol, talco, óxido de ferro vermelho (E 172), óxido de ferro preto (E 172) e dióxido de titânio (E 171).

Comprimido revestidos por película a 400 mg:

Núcleo:

Celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio.

Revestimento:

Hipromelose, macrogol, talco, óxido de ferro vermelho (E 172), óxido de ferro preto (E 172) e dióxido de titânio (E 171).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/PVC transparente em embalagens contendo 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 ou 600 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções de utilização e manipulação e eliminação

Não aplicável.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

{Nome e endereço}

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado assim que autorizado}

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado assim que autorizado}

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{Para completar pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado assim que autorizado}

ANEXO IV

CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Medidas de acompanhamento da parte do Titular da Autorização de Introdução no Mercado

A pedido do CHMP, o TAIM acordou em apresentar as medidas de acompanhamento abaixo indicadas:

Área	Descrição
Clínica 1	Desenvolver e divulgar um Guia Médico de Decisão Terapêutica destinado aos médicos prescritores de lumiracoxib.
Clínica 2	Realizar inquéritos junto dos médicos para assegurar uma utilização correcta.
Clínica 3	Apoiar diversos eventos destinados aos profissionais do domínio da saúde, incluindo prescritores e farmacêuticos.
Clínica 4	Levar a cabo um estudo de Monitorização de Acontecimentos decorrentes da Prescrição.
Clínica 5	Realizar um estudo da base de dados de utilização de lumiracoxib, bem como de outros anti-inflamatórios não-esteróides e inibidores da COX-2 comercializados.
Clínica 6	Notificação imediata da lista dos acontecimentos adversos graves acordados.
Clínica 7	Monitorizar e incluir a lista dos acontecimentos adversos identificados no relatório periódico de segurança.