

VEDLEGG III
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

{LEGEMIDLETS NAVN} 100 mg filmdrasjerte tabletter
{LEGEMIDLETS NAVN} 200 mg filmdrasjerte tabletter
{LEGEMIDLETS NAVN} 400 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 100 mg filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg lumirakoksib.
Hver 200 mg filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg lumirakoksib.
Hver 400 mg filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg lumirakoksib.

For hjelpestoffer se pkt.6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, filmdrasjerte

100 mg filmdrasjerte tabletter: Ovale, røde, tabletter preget med "NVR" på den ene siden og "OB" på den andre siden.

200 mg filmdrasjerte tabletter: Ovale, røde, tabletter preget med "NVR" på den ene siden og "OC" på den andre siden.

400 mg filmdrasjerte tabletter: Ovale, røde, tabletter preget med "NVR" på den ene siden og "OD" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symptomlindring ved behandling av artrose.

Korttidslindring av moderat til alvorlig akutt smerte knyttet til:

- primær dysmenoré
- tannkirurgi
- ortopedisk kirurgi.

Beslutningen om å forskrive en selektiv COX-2-hemmer skal bygge på en vurdering av den enkelte pasients samlede risiko (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

{Legemidlets navn} filmdrasjerte tabletter gis oralt og kan tas med eller uten mat.

Artrose

Anbefalt startdose er 100 mg en gang daglig. Hos pasienter som ikke responderer kan dosen økes til 200 mg daglig gitt som en eller to doser. Pasienten bør ikke overskride denne dosen. Maksimal behandlingsvarighet i kliniske studier var 12 måneder.

Akutt smerte

Anbefalt dose er 400 mg en gang daglig. Pasienten bør ikke overskride denne dosen og behandlingen bør ikke vare utover 5 dager.

Lindring av akutt smerte ved tannkirurgi: Maksimal behandlingsvarighet i kliniske studier var 24 timer.

Lindring av akutt smerte ved ortopedisk kirurgi: Maksimal behandlingsvarighet i kliniske studier var 5 dager.

Lindring av akutt smerte ved primær dysmenoré: Maksimal behandlingsvarighet i kliniske studier var 3 dager.

Fordi kardiovaskulær risiko ved bruk av lumirakoksib kan øke med dose og behandlingsvarighet, skal kortest mulig behandlingsvarighet og laveste effektive døgndose benyttes. Pasientens behov for symptomlindring og effekten av behandlingen skal revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter med artrose.

Etniske forskjeller: Doseringsanbefalingene er de samme for asiater, sorte og kaukasiere (se pkt. 5.2).

Eldre: Som for andre legemidler gitt til eldre, anbefales behandlingen igangsatt med laveste anbefalte dose. Forsiktighet bør utvises hos eldre pasienter med artrose når dosen økes fra 100 mg til 200 mg (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med redusert CYP2C9-metabolismekapasitet: Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med redusert CYP2C9-metabolismekapasitet (se pkt.5.2).

Nedsatt leverfunksjon: Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med mild (Child-Pugh 5-6) til moderat (Child-Pugh 7-8) nedsatt leverfunksjon. Det anbefales imidlertid at behandlingen igangsettes med laveste anbefalte dose hos disse pasientene. (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon: Det er ikke nødvendig å justere dosen hos pasienter med kreatininclearance ≥ 50 ml/min. Lumirakoksib er kontraindisert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatininclearance ≤ 50 ml/min) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Barn: {Legemidlets navn} er ikke undersøkt hos barn, og er derfor kontraindisert hos barn under 18 år.

4.3 Kontraindikasjoner

Kjent overfølsomhet overfor lumirakoksib eller overfor et eller flere av hjelpestoffene.

- Pasienter som tidligere har hatt astma, akutt rhinitt, nasale polypper, angioneurotisk ødem, urticaria eller andre allergilignende reaksjoner ved bruk av acetylsalisylsyre eller NSAIDs.
- Pasienter med aktivt peptisk sår eller gastrointestinal blødning.
- Pasienter med inflammatorisk tarmsykdom.
- Pasienter med hjertesvikt (NYHA II-IV).
- Pasienter med etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom.
- Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatininclearance < 50 ml/min).
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh ≥ 9).
- Graviditet i tredje trimester og amming (se pkt. 4.6 og 5.3).
- Pasienter under 18 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gastrointestinale effekter

Det har forekommet komplikasjoner [perforasjoner, sår og blødninger (PUBs)] i øvre gastrointestinaltraktus, noen med fatalt resultat, hos pasienter behandlet med lumirakoksib. I kliniske studier har få pasienter ($< 0,3\%$) behandlet med lumirakoksib utviklet perforasjoner, obstruksjoner eller blødninger (POBs).

Forsiktighet anbefales ved behandling av pasienter med økt risiko for å utvikle gastrointestinale komplikasjoner med NSAIDs; eldre, pasienter som samtidig bruker et annet NSAID eller acetylsalisylsyre, eller pasienter som tidligere har hatt gastrointestinal sykdom, slik som sår eller GI-blødning.

Det er en ytterligere økt risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinal sårdannelse eller andre gastrointestinale komplikasjoner) når lumirakoksib brukes samtidig med acetylsalisylsyre (selv ved lave doser). En signifikant forskjell i gastrointestinal sikkerhet mellom selektive COX-2-hemmere + acetylsalisylsyre og NSAIDs + acetylsalisylsyre er ikke vist i kliniske langtidsstudier (se pkt. 5.1).

Renale effekter

Renale prostaglandiner kan spille en kompensatorisk rolle i opprettholdelsen av renal perfusjon. Hos pasienter med nedsatt renal perfusjon kan derfor administrasjon av lumirakoksib redusere prostaglandindannelsen og, sekundært, renal blodgjennomstrømming, og dermed nedsette nyrefunksjonen.

Pasienter som tidligere har hatt nedsatt nyrefunksjon, ukompensert hjertesvikt eller cirrhose, samt de som får diuretika eller ACE-hemmere er spesielt utsatt. Det bør derfor vurderes om nyrefunksjonen hos disse pasientene skal følges opp. Forsiktighet bør utvises når behandling med lumirakoksib igangsettes hos dehydrerte pasienter. Det anbefales at pasienten rehydreres før behandlingen med lumirakoksib igangsettes.

Hypertensjon og ødem

Som for andre legemidler som hemmer prostaglandinsyntesen, er væskeretensjon og ødem observert hos pasienter som fikk lumirakoksib i kliniske studier. Lumirakoksib bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere hjertesvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon eller hypertensjon, og hos pasienter som har hatt ødem av annen årsak. Dersom det foreligger kliniske bevis på forverret tilstand hos disse pasientene, bør det igangsettes hensiktsmessige tiltak, inkludert seponering av behandlingen med lumirakoksib.

Tilfredsstillende medisinsk tilsyn bør opprettholdes når eldre og pasienter med lett nedsatt nyre-, lever-, eller hjerterfunksjon behandles med lumirakoksib.

Hepatiske effekter

Økning i alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT) som overskrider 3 ganger øvre normalområde ($>3 \times \text{ULN}$) har vært rapportert hos ca. 1,2% av pasientene som har deltatt i placebokontrollerte kliniske studier og blitt behandlet med lumirakoksib 100 mg og 200 mg daglig i opptil 1 år. Betydelig økning ($>8 \times \text{ULN}$) er observert hos 0,3% av pasientene behandlet med 100 mg en eller to ganger daglig og hos 0,6% av pasientene behandlet med 200 mg en gang daglig.

Kronisk behandling med daglig dose 400 mg ble forbundet med hyppigere og større økninger i ALAT/ASAT. Sjeldne tilfeller av hepatitt er rapportert i en kontrollert langtidsstudie med lumirakoksib 400 mg daglig (se pkt. 4.8).

Alle pasienter med symptomer og/eller tegn på nedsatt leverfunksjon, eller som har avgitt en unormal leverfunksjonsprøve, bør overvåkes. Dersom tegn på leverinsuffisiens forekommer, eller det oppdages vedvarende unormale leverfunksjonsverdier (ALAT eller ASAT $>3 \times \text{ULN}$), bør behandlingen med lumirakoksib avbrytes.

Kardiovaskulære effekter

Selektive COX-2-hemmere erstatter ikke acetylsalisylsyre som profylakse mot kardiovaskulære tromboemboliske sykdommer på grunn av deres manglende platehemmende effekt. Platehemmende behandling skal derfor ikke avsluttes (se pkt. 4.5 og 5.1).

Kliniske studier antyder at legemiddelgruppen selektive COX-2-hemmere kan være assosiert med en risiko for trombotiske hendelser (spesielt hjerteinfarkt og slag) i forhold til placebo og noen NSAIDs.

Fordi kardiovaskulær risiko ved bruk av lumirakoksib kan øke med dose og behandlingsvarighet, skal kortest mulig behandlingsvarighet og laveste effektive døgndose benyttes. Pasientens behov for symptomlindring og effekten av behandlingen skal revurderes jevnlig, spesielt hos pasienter med artrose (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Pasienter med vesentlige risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus, røyking) skal kun behandles med lumirakoksib etter nøye vurdering (se pkt. 5.1).

Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, noen av disse fatale, inkludert eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er i svært sjeldne tilfeller rapportert i sammenheng med bruk av NSAIDs og enkelte selektive COX-2-hemmere i overlevelsesstudier foretatt etter markedsføring. Pasienter synes å ha høyest risiko for å oppleve disse reaksjonene tidlig i behandlingsperioden; de fleste tilfellene oppstår i løpet av den første behandlingsmåneden. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (som anafylakse og angioødem) er rapportert hos pasienter som får lumirakoksib. Enkelte selektive COX-2-hemmere har vært assosiert med en økt risiko for hudreaksjoner hos pasienter med tidligere legemiddelallergi. Lumirakoksib skal seponeres ved første tegn til hudutslett, mukosale lesjoner eller andre tegn til overfølsomhet.

Generelt

Dersom pasienten blir verre under behandlingen med tanke på funksjonen i noen av organsystemene beskrevet ovenfor, skal nødvendige tiltak iverksettes og seponering av behandlingen med lumirakoksib skal vurderes.

Som for andre legemidler som hemmer COX-2, anbefales ikke bruk av lumirakoksib hos kvinner som prøver å bli gravide (se pkt. 4.6).

I likhet med andre NSAIDs, kan lumirakoksib maskere feber og andre tegn på inflammasjon eller infeksjon.

{Legemidlets navn} 100 mg og 200 mg filmdrasjerte tabletter inneholder laktose (henholdsvis 23,3 mg og 46,6 mg). Pasienter med sjeldne, arvelige lidelser som galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta 100 mg og 200 mg filmdrasjerte tabletter. {Legemidlets navn} 400 mg filmdrasjerte tabletter inneholder ikke laktose.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Orale antikoagulasjonsmidler: I en legemiddelinteraksjonsstudie med friske frivillige personer som var stabilisert på warfarinbehandling, ga administrasjon av lumirakoksib 400 mg daglig i 5 dager ca. 15% økt protrombintid. Antikoagulerende aktivitet bør derfor monitoreres hos pasienter som bruker warfarin eller lignende legemidler. Dette gjelder spesielt de første dagene etter at behandling er igangsatt, eller ved endring av lumirakoksibdosen.

Diuretika, ACE-hemmere og angiotensin-II-reseptorantagonister: NSAIDs kan redusere effekten av diuretika og antihypertensive legemidler. Hos enkelte pasienter med svekket nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte pasienter eller eldre pasienter med svekket nyrefunksjon) kan samtidig administrasjon av en ACE-hemmer, en angiotensin-II-reseptorantagonist eller legemidler som hemmer syklooksygenase, medføre ytterligere forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, som vanligvis er reversibel. Disse interaksjonene bør tas i betraktning hos pasienter som får samtidig behandling med lumirakoksib og ACE-hemmere eller angiotensin-II-reseptorantagonister. Denne kombinasjonen bør derfor gis med forsiktighet, spesielt hos eldre. Pasienten bør være tilstrekkelig hydrert og monitorering av nyrefunksjonen etter initiering av samtidig behandling, og jevnlig deretter, bør vurderes.

Andre NSAIDs: Lumirakoksib kan brukes i kombinasjon med lavdose acetylsalisylsyre. Samtidig administrasjon av lumirakoksib med høydose acetylsalisylsyre, andre NSAIDs eller COX-2-hemmere bør unngås.

Ciklosporin eller takrolimus: Selv om denne interaksjonen ikke er undersøkt for lumirakoksib, kan samtidig administrasjon av ciklosporin eller takrolimus med ethvert NSAID øke den nefrotoksiske effekten av ciklosporin eller takrolimus. Nyrefunksjonen bør monitoreres når lumirakoksib kombineres med noen av disse legemidlene.

Farmakokinetiske interaksjoner

Den oksidative metabolismen av lumirakoksib er hovedsakelig CYP2C9-mediert. *In vitro*-studier indikerer at lumirakoksib ikke signifikant hemmer andre cytokrom P450-isoformer, inkludert CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4. På grunnlag av disse studiene antas det at lumirakoksib har lavt interaksjonspotensiale med andre substrater som metaboliseres av cytokrom P450. Unntak er CYP2C9, da det er mulighet for redusert clearance av CYP2C9-substrater som inntas samtidig med lumirakoksib.

I henhold til *in vivo*-studier har lumirakoksib et lavt interaksjonspotensiale med CYP2C9-substrater. Forsiktighet bør imidlertid utvises når lumirakoksib blir administrert samtidig med CYP2C9-substrater med smalt terapeutisk vindu, f.eks. fenytoin og warfarin.

Interaksjoner som involverer plasmaproteiner forventes ikke å ha en klinisk relevant effekt på lumirakoksib eller andre legemidler som gis samtidig. Dette er basert på *in vitro*-studier.

Effekten av lumirakoksib på andre legemidlers farmakokinetikk

Warfarin: I en studie med warfarin, et CYP2C9-substrat som er sensitivt for legemiddelinteraksjoner, hadde samtidig administrasjon av lumirakoksib 400 mg ingen effekt på plasma AUC, $C_{\max}$ og $T_{\max}$ for R-warfarin eller S-warfarin. Mengden av S-7-OH-metabolitten av warfarin som ble gjenfunnet i urin var ca. 25% lavere hos personer som ble behandlet med lumirakoksib sammenlignet med placebo.

Metotreksat: Samtidig administrasjon av lumirakoksib 400 mg daglig hadde ingen klinisk signifikant effekt på plasmafarmakokinetikk, plasmaproteinbinding eller urinutskillelse av metotreksat og metabolitten 7-hydroksymetotreksat.

Orale antikonsepsjonsmidler: Samtidig inntak av lumirakoksib påvirket ikke farmakokinetikken ved steady-state eller effekten av etinyløstradiol og levonorgestrel. Det er derfor ikke nødvendig med endret behandlingsregime av orale antikonsepsjonsmidler ved samtidig administrasjon med lumirakoksib.

Litium: NSAIDs har gitt økte plasmanivåer og redusert renal clearance av litium. Pasienter som behandles samtidig med lumirakoksib og litium bør derfor overvåkes nøye med hensyn til tegn på litiumforgiftning.

Effekten av andre legemidler på farmakokinetikken til lumirakoksib

Flukonazol: Samtidig administrasjon av lumirakoksib og flukonazol, som er en potent CYP2C9-hemmer, hadde ikke klinisk relevant effekt på farmakokinetikken eller COX-2-selektiviteten til lumirakoksib.

Omeprazol: Omeprazol påvirket ikke farmakokinetikken til lumirakoksib.

Antacida: Antacida (aluminiumhydroksid/magnesiumhydroksid) hadde ikke klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til lumirakoksib.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet:

Som for andre COX-2-hemmere anbefales ikke lumirakoksib til kvinner som forsøker å bli gravide.

I likhet med andre prostaglandinsyntesehemmere, kan lumirakoksib gi nedsatt rieaktivitet og prematur lukking av ductus arteriosus. Bruk av lumirakoksib er kontraindisert i tredje trimester.

Bruk av lumirakoksib hos gravide kvinner er ikke undersøkt i adekvate og velkontrollerte kliniske studier. Lumirakoksib bør derfor ikke brukes i de to første trimestre av svangerskapet med mindre potensiell fordel for pasienten oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming:

Det er ikke kjent om lumirakoksib utskilles i morsmelk hos mennesker. Lumirakoksib skilles ut i melk hos rotter. Kvinner som bruker lumirakoksib skal ikke amme.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av lumirakoksib på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet, vertigo eller søvnighet ved bruk av lumirakoksib bør unngå å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten til lumirakoksib har blitt evaluert hos ca. 7,000 pasienter i kliniske studier, inkludert ca. 4,000 pasienter med artrose og 2,100 pasienter med reumatoid artritt (ca. 1,100 pasienter med artrose eller reumatoid artritt ble behandlet i 6 måneder, og 530 pasienter med artrose ble behandlet i 1 år).

Følgende bivirkninger forekom hyppigere enn ved placebo hos pasienter med artrose eller reumatoid artritt som ble behandlet med lumirakoksib 200 mg daglig i opptil 1 år (ca. 920 pasienter i 3 måneder og ca 250 pasienter i 1 år) i kliniske studier.

[Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Mindre vanlige ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$) Sjeldne ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) Svært sjeldne ($< 1/10,000$)]

Infeksiøse sykdommer

Vanlige: influensalignende symptomer, luftveisinfeksjon (f.eks. bronkitt), urinveisinfeksjon
Mindre vanlige: candida, øreinfeksjon, herpes simplex, tanninfeksjon

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: anemi
Sjeldne: pancytopeni, nøyтроpeni, leukopeni

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: depresjon, søvnløshet, angst

Nevrologiske sykdommer:

Vanlige: svimmelhet, hodepine
Mindre vanlige: synkope, hypestesi, migrene, parestesi, dysgeusia, vertigo, tinnitus

Øyesykdommer:

Mindre vanlige: konjunktivitt, tørrhet, synsforstyrrelser (f.eks. tåkesyn)
Sjeldne: keratitt

Hjertesykdommer:

Mindre vanlige: palpitasjoner, hjerteinfarkt*
Sjeldne: hjertesvikt, AV-blokk grad I

Karsykdommer:

Mindre vanlige: venøs insuffisiens, hypotensjon, cerebrovaskulær hendelse*

Sykdommer i respirasjonsorganer:

Vanlige: hoste, faryngitt

Mindre vanlige: dyspné, epistakse, rhinitt, sinusobstruksjon, astma

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: magesmerte, konstipasjon, diaré, dyspepsi, kvalme, oppkast/brekninger, flatulens

Mindre vanlige: gastroduodenalsår, gastroduodenitt, øsofagitt, abdominal distensjon, aftøs stomatitt, munntørrehet, dysfagi, epigastrisk ubehag, eructatio, gastroøsofagal reflukssykdom, gingivitt, hyperaciditet, tannverk

Sjeldne: gastrointestinal blødning

Sykdommer i lever og galleveier:

Sjeldne: kolecystitt, kolelitiasis, hepatitt

Hud- og underhudssykdommer:

Mindre vanlige: kontusjon, eksantem, pruritus, utslett, urticaria

Sjeldne: angionevrotisk ødem

Sykdommer i muskler og skjelett:

Mindre vanlige: hevelser i ledd, muskelkramper, artralgi

Sykdommer i nyre- og urinveier:

Mindre vanlige: dysuri, endret vannlatingsfrekvens, cystitt

Sjeldne: kromaturi, nyresvikt

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

Sjeldne: erektil dysfunksjon

Generelle lidelser:

Vanlige: slapphet, ødemer (f.eks. i underekstremitetene)

Mindre vanlige: økt eller nedsatt appetitt, brystsmerte, rigor, tørste

Sjeldne: anafylaktisk sjokk

Undersøkelser:

Mindre vanlige: forhøyet ALAT, forhøyet ASAT, forhøyet blodkreatinin, forhøyet blodurea, forhøyet gammaglutamyltransferase, vektøkning

Sjeldne: forhøyet bilirubin i blod, forhøyet blodglukose

* Basert på analyser av placebo og aktivt kontrollerte kliniske langtidsstudier, har enkelte selektive COX-2-hemmere vært assosiert med økt risiko for alvorlige trombotiske arterielle hendelser, inkludert hjerteinfarkt og slag. Absolutt økt risiko for slike hendelser vil trolig ikke overskride 1% pr. år basert på tilgjengelige data (mindre vanlig).

Ca. 1,100 pasienter ble behandlet med lumirakoksib i analgetiske kliniske studier (postoperativ smerte ved dental eller ortopedisk kirurgi, primær dysmenoré). Bivirkningsprofilen var vanligvis den samme som i artrose- og artrittstudiene. Anemi ble hyppigere rapportert i studier hvor man undersøkte effekt på postoperativ smerte ved ortopedisk kirurgi, men frekvensen var den samme som med placebo.

Følgende sjeldne, alvorlige bivirkninger er rapportert ved bruk av NSAIDs, og kan ikke utelukkes ved bruk av lumirakoksib: Nefrotoksisitet, inkludert interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom og nyresvikt; hepatotoksisitet, inkludert leversvikt og gulsott; kutanmukosale reaksjoner og alvorlige hudreaksjoner.

Lumirakoksib daglig dose 400 mg er forbundet med relativt høyere bivirkningsfrekvens enn daglig dose 200 mg. Dette gjelder spesielt gastrointestinale, neurologiske og psykiatriske reaksjoner.

4.9 Overdosering

Det finnes ikke klinisk erfaring med overdosering. Pasienter med artritt som fikk lumirakoksib 1,200 mg en gang daglig i 4 uker opplevde ingen klinisk signifikante bivirkninger.

I tilfelle mistenkt overdose bør egnet medisinsk behandling gis, f.eks. ved fjerning av mageinnhold, klinisk overvåkning og igangsetting av symptomatisk behandling dersom nødvendig.

Hemodialyse gir sannsynligvis ikke en effektiv fjerning av legemidlet grunnet høy proteinbinding.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiinflammatoriske og antirheumatiske midler, ikke-steroider, koksiber.
ATC-kode: M01 AH 06.

Virkningsmekanisme

Lumirakoksib er en oral, selektiv syklooksygenase-2 (COX-2) hemmer innenfor det kliniske doseringsområdet.

Syklooksygenase er ansvarlig for dannelsen av prostaglandiner. To isoformer, COX-1 og COX-2, er identifisert. COX-2 er den isoformen av enzymet som er vist å bli induisert av pro-inflammatoriske stimuli og antas primært å være ansvarlig for syntesen av prostanoidmediatorer for smerte, inflammasjon og feber. COX-2 er også involvert i ovulasjon, implantasjon og lukking av ductus arteriosus, regulering av nyrefunksjonen og sentralnervøse funksjoner (feberinduksjon, smerteoppfattelse og kognitiv funksjon). Det kan også ha en rolle i sårtilheling. COX-2 er identifisert i vev rundt magesår hos mennesker, men dets relevans for sårtilheling er ikke klarlagt.

Forskjellen i effekt på plateaggregering mellom enkelte COX-1 hemmende NSAIDs og selektive COX-2-hemmere, kan være av klinisk betydning hos pasienter med risiko for tromboemboliske hendelser. Selektive COX-2-hemmere reduserer dannelsen av systemisk (og derfor muligens endotelial) prostasyklin uten å påvirke tromboksen i blodplatene. Den kliniske betydningen av disse observasjonene er ikke kjent. I kliniske farmakologistudier viste lumirakoksib doseavhengig hemming av COX-2 i plasma uten at COX-1 ble hemmet. Selektiv COX-2 hemming av lumirakoksib gir en antiinflammatorisk og analgetisk effekt. Inntak av lumirakoksib 100 mg, 200 mg eller 400 mg en gang daglig gir >90% maksimal hemming av COX-2. Doser opp til 800 mg daglig hos friske, frivillige personer gir ikke signifikant hemming av COX-1 (målt som *ex vivo* hemming av tromboksen B₂). Lumirakoksib 800 mg daglig ga ikke klinisk signifikant hemming av prostaglandinsyntese i magen og hadde ingen effekt på blodplatefunksjonen.

Effekt

Lumirakoksib i doser opp til 200 mg en gang daglig ga signifikant bedring av smerte, stivhet, fysisk funksjon og egen vurdering av sykdomsstatus hos pasienter med artrose. Effekten varte i opp til 52 uker. Økning av dosen til 400 mg daglig gir ikke ytterligere effekt.

I kliniske studier reduserte lumirakoksib 400 mg smerte i akutt-analgese modeller for postoperativ tannsmerte, postoperative smerter ved ortopedisk kirurgi og primær dysmenoré. I endosestudier på postoperativ tannsmerte inntraff smertelindrende effekt i løpet av 45 minutter og vedvarte så lenge som 24 timer etter dosering. Lumirakoksib 400 mg en gang daglig lindret smerte i korttids flerdosestudier på postoperative smerter ved ortopedisk kirurgi og smerter knyttet til primær dysmenoré.

Sikkerhet

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

TARGET, er en 12 måneders, dobbeltblind, fase III studie hvor 18,325 pasienter med artrose ble randomisert til lumirakoksib 400 mg en gang daglig (2-4 ganger anbefalt dose ved artrose), naproksen

500 mg to ganger daglig eller ibuprofen 800 mg tre ganger daglig. TARGET inkluderte pasienter som ble behandlet med acetylsalisylsyre i lave doser (75-100 mg daglig) for å forebygge primær eller sekundær koronar hjertesykdom. Randomiseringen tok hensyn til bruk av lavdose acetylsalisylsyre (24% av pasientene i den totale studiepopulasjonen) og alder.

Gastrointestinale effekter i TARGET (12 måneders studie)

Det primære endepunktet var fordeling av tid til hendelsene sikre eller mulige komplikasjoner (POBs) ved sårdannelse i øvre gastrointestinaltraktus (UGIT).

- I gruppen som ikke fikk lavdose acetylsalisylsyre var insidensen av POBs 14/6950 pasienter (0,2%) for lumirakoksib versus 64/6968 pasienter (0,92%) for NSAIDs, med en hazard ratio (HR) på 0,21 [95% KI 0,12-0,37] $p < 0,0001$.
- I gruppen som fikk lavdose acetylsalisylsyre var insidensen av POBs 15/2167 pasienter (0,69%) for lumirakoksib versus 19/2159 pasienter (0,88%) for NSAIDs, med en HR på 0,79 [95% KI 0,40-1,55] (ikke statistisk signifikant).
- I den totale populasjonen var insidensen av POBs 29/9117 pasienter (0,32%) for lumirakoksib versus 83/9127 pasienter (0,91%) for NSAIDs, med en HR på 0,34 [95% KI 0,22-0,52] $p < 0,0001$.

Kardiovaskulære effekter i TARGET (12 måneders studie)

Det primære kardiovaskulære endepunktet som ble undersøkt var endepunktet til "The Antiplatelet Trialists' Collaboration" (APTC): Bekreftet eller mulig hjerteinfarkt (klinisk eller stumt), slag (iskemisk eller hemoragisk) og kardiovaskulær død. Det var ingen signifikante forskjeller mellom lumirakoksib og NSAIDs. Hendelsesraten til APTC var imidlertid numerisk høyere for lumirakoksib enn for naproksen, men lavere enn for ibuprofen.

- I gruppen som ikke fikk lavdose acetylsalisylsyre var insidensen av APTC-hendelser 35/6950 pasienter (0,50%) for lumirakoksib versus 27/6968 pasienter (0,39%) for NSAIDs, med en HR på 1,22 [95% KI 0,74-2,02] $p = 0,4343$. Ved separate sammenligninger med ibuprofen og naproksen, var HR henholdsvis 0,94 [95% KI 0,44-2,04] $p = 0,8842$ og 1,49 [95% KI 0,76-2,92] $p = 0,2417$.
- I gruppen som fikk lavdose acetylsalisylsyre var insidensen av APTC hendelser 24/2167 pasienter (1,11%) for lumirakoksib versus 23/2159 pasienter (1,07%) for NSAIDs, med en hazard ratio (HR) på 1,04 [95% KI 0,59-1,84] $p = 0,8918$. Ved separate sammenligninger med ibuprofen og naproksen, var HR henholdsvis 0,56 [95% KI 0,20-1,54] $p = 0,2603$ og 1,42 [95% KI 0,70-2,90] $p = 0,3368$.
- I den totale populasjonen var insidensen av APTC-hendelser 59/9117 pasienter (0,65%) for lumirakoksib versus 50/9127 pasienter (0,55%) for NSAIDs, med en HR på 1,14 [95% KI 0,78-1,66] $p = 0,5074$. Ved separate sammenligninger med ibuprofen og naproksen, var HR henholdsvis 0,76 [95% KI 0,41-1,40] $p = 0,3775$ og 1,46 [95% KI 0,89-2,37] $p = 0,1313$.

Hjerteinfarkt i TARGET (12 måneders studie)

Det var ingen statistisk signifikant forskjell på lumirakoksib og NSAIDs med hensyn på insidens av hjerteinfarkt (klinisk hjerteinfarkt og stumt hjerteinfarkt)

- I gruppen som ikke fikk lavdose acetylsalisylsyre var insidensen av hjerteinfarkt 14/6950 pasienter (0,20%) for lumirakoksib versus 9/6968 pasienter (0,13%) for NSAIDs, med en HR på 1,47 [95% KI 0,63-3,39] $p = 0,3706$. Ved separate sammenligninger med ibuprofen og naproksen, var HR henholdsvis 0,75 [95% KI 0,20-2,79] $p = 0,6669$ og 2,37 [95% KI 0,74-7,55] $p = 0,1454$.
- I gruppen som fikk lavdose acetylsalisylsyre var insidensen av hjerteinfarkt 9/2167 pasienter (0,42%) for lumirakoksib versus 8/2159 pasienter (0,37%) for NSAIDs, med en HR på 1,14 [95% KI 0,44-2,95] $p = 0,7899$. Ved separate sammenligninger med ibuprofen og naproksen, var HR henholdsvis 0,47 [95% KI 0,04-5,14] $p = 0,5328$ og 1,36 [95% KI 0,47-3,93] $p = 0,5658$.
- I den totale populasjonen var insidensen av hjerteinfarkt 23/9117 pasienter (0,25%) for lumirakoksib versus 17/9127 pasienter (0,19%) for NSAIDs, med en HR på 1,31 [95% KI 0,70-2,45] $p = 0,4012$. Ved separate sammenligninger med ibuprofen and naproksen, var HR henholdsvis 0,66 [95% KI 0,21-2,09] $p = 0,4833$ og 1,77 [95% KI 0,82-3,84] $p = 0,1471$.

Kardiovaskulær sikkerhet ved bruk av lumirakoksib utover 1 års bruk er ikke undersøkt.

Kardiorenale effekter i TARGET (12 måneders studie)

Gjennomsnittlig endring i systolisk blodtrykk fra behandlingsstart var +0,4 mmHg for lumirakoksib og +2,1 mmHg for NSAIDs ($p < 0,0001$). Gjennomsnittlig endring i diastolisk blodtrykk fra behandlingsstart var -0,1 mmHg for lumirakoksib og +0,5 mmHg for NSAIDs ($p < 0,0001$). Antall seponeringer i TARGET som følge av ødem var ikke signifikant forskjellig for lumirakoksib (43) og NSAIDs (55). Antall seponeringer på grunn av hypertensjonrelaterte hendelser var heller ikke signifikant forskjellig for lumirakoksib (37) og NSAIDs (52).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Lumirakoksib absorberes raskt etter peroral administrasjon. Plasmakonsentrasjon 15 minutter etter inntak av 400 mg var 0,6 mikrog/ml, som er tilstrekkelig for å oppnå mer enn 90% COX-2 hemming. Median $t_{\max}$ er ca. 2 timer etter dosering. Eksponeringsgraden (AUC) øker proporsjonalt med dosen i doseområdet 25 til 800 mg, og maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) var tilnærmet doseproporsjonal. Etter dosering på 400 mg en gang daglig var $C_{\max}$ ca. 9 mikrog/ml og AUC ca. 31 mikrog time/ml.

Absolutt biotilgjengelighet av lumirakoksib er ca. 74%.

Matinntak hadde ingen signifikant effekt på $C_{\max}$ eller på AUC til lumirakoksib ved inntak av 200 mg eller 400 mg {Legemidlets navn} filmdrasjerte tabletter sammen med et fettriikt måltid. {Legemidlets navn} filmdrasjerte tabletter kan inntas uavhengig av måltider.

Distribusjon

Lumirakoksib er i høy grad bundet til plasmaproteiner ($\geq 98\%$). Proteinbindingen er uavhengig av konsentrasjon i området 0,1 til 100 mikrog/ml.

Distribusjonsvolum (V_{ss}) er 9 liter.

Hos pasienter med reumatoid artritt var konsentrasjonen av lumirakoksib i synovialvæsken høyere enn i plasma ca. 5 timer etter dosering, og forble betydelig høyere resten av doseintervallet (AUC₁₂₋₂₄ i synovialvæsken var 2,6 ganger høyere enn i plasma). Det ble ikke observert forskjell i grad av proteinbinding av lumirakoksib i synovialvæsken sammenlignet med plasma.

Lumirakoksib krysser placenta hos rotter og kaniner.

I en rottemodell for betennelse var forholdet mellom radioaktivitet målt ved inflammasjonsstedet og i blodet en time etter oralt administrert ^{14}C -merket lumirakoksib 2:1. Fire timer etter dosering var forholdet 8:1. Dette indikerer at lumirakoksib og/eller metabolittene fortrinnsvis distribueres til og beholdes i betennelsesvev.

Biotransformasjon

Hos mennesker gjennomgår lumirakoksib omfattende hepatisk metabolisme, primært via CYP2C9.

I plasma utgjør uendret lumirakoksib hovedandelen av total mengde legemiddelrelatert materiale. Tre hovedmetabolitter ble identifisert i plasma: 4'-hydroksylumirakoksib, 5-karboksylumirakoksib og 4'-hydroksy-5-karboksylumirakoksib. I tillegg dannes ulike konjugater (glukoronider og sulfater) av disse metabolittene. 4'-hydroksymetabolitten er like potent og COX-2 selektiv som lumirakoksib.

Konsentrasjonen av 4'-hydroksymetabolitter i plasma og synovialvæsken er lav. Det er derfor lite sannsynlig at denne metabolitten bidrar til effekt. Andre metabolitter er ikke aktive som COX-1- eller COX-2-hemmere.

Eliminasjon

Lumirakoksib elimineres hovedsakelig ved hepatisk metabolisme. Etter administrering av en dose lumirakoksib 400 mg til friske, frivillige personer ble 54% lumirakoksib eller metabolitter eliminert i

urin og 43% i feces. Bare 5% av den gitte dosen ble gjenfunnet som uforandret lumirakoksib i ekskretene.

Plasmaclearance er 7,7 l/time.

Gjennomsnittlig halveringstid for lumirakoksib i plasma er ca. 4 timer. Lumirakoksib akkumuleres ikke i plasma ved inntak en til to ganger daglig. Likevekt inntreffer første behandlingsdag uten økning i $C_{\max}$ eller AUC etter ytterligere inntak av lumirakoksib.

Pasientfaktorer

Kjønn:

Det er ingen forskjell mellom menn og kvinner med hensyn til eksponering av lumirakoksib.

Eldre:

Hos eldre pasienter (>65 år) var AUC 15% høyere enn hos yngre pasienter. Dosejustering hos eldre er ikke nødvendig.

Rase:

Farmakokinetikken av lumirakoksib er lik hos asiater, sorte og kaukasiere.

CYP2C9-polymorfisme:

På grunnlag av både plasmaeksponering av lumirakoksib og farmakogenetiske analyser er det ikke funnet bevis for økt eksponering av lumirakoksib hos personer med CYP2C9-genotype som er forbundet med redusert metabolsk clearance. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt CYP2C9-metabolisme.

Nedsatt leverfunksjon:

Eksponering av lumirakoksib var ikke forandret hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh 7-8) sammenlignet med friske personer. Det var ingen forskjell i plasmaproteinbinding mellom de to gruppene. Dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Farmakokinetikken til lumirakoksib er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh ≥ 9).

Nedsatt nyrefunksjon:

Hos pasienter med terminal nyresykdom er det observert 33% reduksjon i lumirakoksib $C_{\max}$ og 27% reduksjon i AUC sammenliknet med friske personer. Gjennomsnittlig eksponering for den aktive 4'-hydroksy-lumirakoksibmetabolitten var stort sett upåvirket. Plasmaproteinbinding av lumirakoksib var lik hos friske personer og pasienter med terminal nyresykdom. Dialyse påvirker ikke eksponering for lumirakoksib eller de aktive metabolittene, og dosejustering er derfor ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Nedsatt nyrefunksjon har ingen signifikant betydning for farmakokinetikken til lumirakoksib og de aktive metabolittene. Lumirakoksib er likevel kontraindisert hos pasienter med moderat til alvorlig nyresvikt, da det er fare for ytterligere reduksjon av nyrefunksjonen på grunn av syklooksygenasehemming (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pasienter med hypertensjon:

Lumirakoksib påvirker ikke blodtrykkskontroll hos pasienter med hypertensjon, og ga ikke høyere forekomst av nyoppstått hypertensjon i kliniske studier sammenlignet med placebo.

Barn:

Farmakokinetikken til lumirakoksib er ikke undersøkt hos barn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke vist mutagene eller karsinogene virkninger av lumirakoksib i prekliniske studier. Ved høye, cytotoksiske konsentrasjoner av lumirakoksib ble kromosomavvik induisert i V79-celler.

Funnene antas ikke å ha biologisk relevans hos mennesker. Det var ingen tegn til gentoksisk potensiale i tre *in vivo* rottestudier (mikrokjernetest i benmarg og lever, leverkometassay).

I toksisitetstudier med gjentatt dosering hos rotter og aper var gastrointestinaltraktus og nyrer målorganer. Systemisk eksponering på nivå som ikke ga bivirkninger i disse organene hos rotter (26-ukers studie) og aper (39-ukers studie) var henholdsvis 6,5 og 22 ganger høyere enn hos mennesker etter en terapeutisk dose på 200 mg.

Lumirakoksib var ikke teratogent i reproduksjonstoksikasjonstudier hos rotter og kaniner ved doser tilsvarende en systemisk eksponering som var 10,4 (rotter) og 38 (kaniner) ganger høyere enn terapeutisk nivå hos mennesker etter en dose på 200 mg. Hos rotter økte forekomsten av pre-implantasjonstap etter en dose på 100 mg/kg/dag (10,4 ganger human terapeutisk eksponering etter en dose på 200 mg). Denne dosen var toksisk for moren.

Forekomsten av resorpsjon økte hos kaniner ved eksponering som var 9 ganger høyere enn den hos mennesker etter en terapeutisk dose på 200 mg. Ved nivå uten embryoføtal effekt var systemisk eksponering 8,6 (rotter) og 2,2 (kaniner) ganger høyere enn hos mennesker etter en terapeutisk dose på 200 mg. I en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter økte antall dødfødsler og embryoføtal overlevelse ble redusert ved maternotoksiske doser ≥ 3 mg/kg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Filmdrasjerte tabletter 100 mg:

Kjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmelosenatrium, laktosemonohydrat, povidon, titandioksid, magnesiumstearat.

Drasjering: Hypromellose, makrogol, talkum, rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172), titandioksid (E171).

Filmdrasjerte tabletter 200 mg:

Kjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmelosenatrium, laktosemonohydrat, povidon, titandioksid, magnesiumstearat.

Drasjering: Hypromellose, makrogol, talkum, rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172), titandioksid (E171).

Filmdrasjerte tabletter 400 mg:

Kjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmelosenatrium, povidon, magnesiumstearat.

Drasjering: Hypromellose, makrogol, talkum, rødt jernoksid (E172), svart jernoksid (E172), titandioksid (E171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

24 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar PVC/aluminium blisterpakning i pakninger med 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 eller 600 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

9. MT-DATO FOR FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO