

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, SIL LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, CEST PODÁNÍ A
DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH, NORSKU A NA
ISLANDU**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Prexige	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Prexige	200 mg	Potahovaná tableta	Perorální
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Prexige	400 mg	Potahovaná tableta	Perorální
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Lumiracoxib	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Lumiracoxib	200 mg	Potahovaná tableta	Perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Lumiracoxib	400 mg	Potahovaná tableta	Perorální
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Frexocel	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Frexocel	200 mg	Potahovaná tableta	Perorální
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Frexocel	400 mg	Potahovaná tableta	Perorální
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Stellige	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Cesta podání</u>
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Stellige	200 mg	Potahovaná tableta	Perorální
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Stellige	400 mg	Potahovaná tableta	Perorální
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Exforge	100 mg	Potahovaná tableta	Perorální
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Exforge	200 mg	Potahovaná tableta	Perorální
Velká Británie	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velká Británie	Exforge	400 mg	Potahovaná tableta	Perorální

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ
O PŘÍPRAVKU PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY PRO PROVEDENÍ ÚPRAV V ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

V září 2004 držitel rozhodnutí o registraci (MAH) pro rofekoxib (selektivní inhibitor COX-2) informoval EMEA, že údaje z nové klinické studie s rofekoxibem (APPROVe) odhalily riziko výskytu trombotických kardiovaskulárních příhod. Tyto údaje měly za následek celosvětové stažení přípravku Vioxx (rofekoxib) z trhu dne 30. září 2004 ze strany MAH a vyvolaly otázky týkající se kardiovaskulární bezpečnosti ostatních inhibitorů COX-2.

V návaznosti na diskuse probíhající na plenárním zasedání výboru CHMP v říjnu 2004 Evropská komise doporučila, aby tato otázka veřejného zdraví týkající se všech aspektů kardiovaskulární bezpečnosti, včetně trombotických a kardiorenálních příhod, byla předmětem postoupení záležitosti Společenství dle článku 31 směrnice č. 2001/83/ES, v platném znění, o národně registrovaných přípravcích obsahujících celekoxib, etorikoxib a lumirakoxib, jakož i předmětem přezkoumání dle článku 18 nařízení Rady (EHS) č. 2309/93, v platném znění, o centrálně registrovaných přípravcích obsahujících celekoxib (Onsenal), parekoxib (Dynastat/Rayzon) a valdekoxib (Bextra/Valdyn), jež byly zahájeny v listopadu 2004.

Diskuse na téma kardiovaskulární bezpečnosti se odehrály i během zasedání výboru CHMP v únoru 2005. Výbor CHMP se shodl na tom, že v otázce kardiovaskulární bezpečnosti je potřeba uplatnit neodkladné bezpečnostní omezení (Urgent Safety Restriction, USR), které by zavedlo nové kontraindikace a posílilo upozornění a informace o nežádoucích účincích uvedené v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Vyhotovení tohoto USR bylo zahájeno 16. a dokončeno 17. února 2005.

7. dubna 2005 agentury FDA (Food and Drug Administration) a EMEA vyjádřily požadavek, aby společnost Pfizer dobrovolně stáhla z trhu přípravky Bextra (valdekoxib). Společnost Pfizer souhlasila s tím, že v celosvětovém měřítku pozastaví prodej a marketing přípravku Bextra v očekávání dalších diskusí na téma nepříznivého poměru rizik a přínosu založených na dostupných údajích o závažných kožních reakcích.

Dne 20. dubna 2005 společnost Pfizer během slyšení předložila údaje o závažných kožních reakcích na valdekoxib.

Vzhledem k žádosti vznesené Evropskou komisí byl rozsah probíhajícího přezkoumání dané třídy léčiv, zaměřené na aspekty kardiovaskulární bezpečnosti, rozšířen o hodnocení závažných kožních reakcí.

V období od listopadu 2004 do června 2005 podal držitel příslušného rozhodnutí o registraci výboru CHMP ústní vysvětlení aspektů kardiovaskulární a kožní bezpečnosti lumirakoxibu, a to konkrétně 18. ledna 2005.

Dne 23. června 2005 výbor CHMP dospěl k rozhodnutí, že:

- S ohledem na posouzení:
 - nových údajů o rofekoxibu zjištěných v rámci klinické studie APPROVe, jež odhalila riziko trombotických kardiovaskulárních příhod,
 - údajů o celekoxibu předložených v rámci APC studie, jež poukázala na zvýšené riziko závažných kardiovaskulárních příhod v závislosti na dávce,
 - údajů o valdekoxibu a parekoxibu předložených v rámci studií CABG (Coronary Artery Bypass Graft) a CABG II, jež ukázaly vyšší míru závažných kardiovaskulárních tromboembolických příhod ve skupině léčené parekoxibem či valdekoxibem oproti skupině léčené placebem,
 - údajů o etorikoxibu získaných v rámci studie EDGE a také sdružených analýz prováděných v rámci jiných klinických studií, jež ukazují, že přípravek souvisí s vyšším trombotickým rizikem než naproxen,
 - údajů o lumirakoxibu porovnání na základě studie Target, jež ukázala oproti naproxenu mírný nárůst výskytu tromboembolických příhod (zejména infarktu myokardu),

všechny dostupné údaje ukazují, že existuje zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích reakcí inhibitorů COX-2 jako třídy léčiv, a výbor se shodl, že existuje spojení mezi dobou trvání léčby a přijímanou dávkou a pravděpodobností, že u pacienta dojde ke kardiovaskulární reakci.

▪ S ohledem na hodnocení údajů o závažných kožních reakcích lumirakoxib, zdá se, nemá souvislost s neobvykle vysokým výskytem závažných kožních reakcí. V souvislosti s užíváním lumirakoxibu nebyly zaznamenány žádné případy výskytu Stevens-Johnsonova syndromu, toxické epidermální nekrolýzy ani multiformního erytému. Expozice se však omezuje jen na klinická hodnocení.

Výbor CHMP potvrdil změny v informacích o přípravku, které již byly zavedeny prostřednictvím změny typu II schválené v květnu 2005 a vyžádal si další změny.

Změny v informacích o přípravku vztahující se k aspektům kardiovaskulární bezpečnosti (CV) lze shrnout následovně:

- doplnění ustanovení, že rozhodnutí předepsat selektivní inhibitor COX-2 musí být založeno na zhodnocení celkového rizika u daného pacienta
- doplnění ustanovení, že lékaři by měli předepisovat nejmenší účinnou dávku, a to na co možná nejkratší dobu, a že je třeba často přehodnocovat potřebu úlevy od bolesti.
- doplnění kontraindikací *Prokázaná ischemická choroba srdeční a/nebo Cerebrovaskulární onemocnění a Onemocnění periferních cév*,
- doplnění upozornění týkajícího se klinických hodnocení, které naznačuje, že selektivní inhibitory COX-2 by mohly mít, ve srovnání s placebem a některými nesteroidními protizánětlivými léčivými (NSA), souvislost s rizikem trombotických příhod (zejména infarktu myokardu a mozkové mrtvice).
- doplnění upozornění pro pacienty s rizikovými faktory srdečního onemocnění, mezi které patří např. hypertenze, hyperlipidémie (vysoká hladina cholesterolu), diabetes či kouření,
- doplnění upozornění pro předepisující lékaře, aby zvážili přerušení léčby, pokud v jejím průběhu dojde ke zhoršení pacientova stavu s ohledem na funkci kteréhokoli z výše uvedených orgánových systémů,
- doplnění upozornění pro předepisující lékaře, aby byli velmi opatrní při předepisování nesteroidních antirevmatik (NSAID) v kombinaci s ACE inhibitory nebo antagonisty receptoru pro angiotensin II.

Změny v informacích o přípravku vztahující se k závažným kožním nežádoucím reakcím (SCAR) lze shrnout následovně:

- doplnění upozornění, že k výskytu kožních reakcí ve většině případů dojde během prvního měsíce léčby,
- doplnění upozornění pro pacienty s anamnézou jakékoli lékové alergie,
- doplnění upozornění, že při užívání inhibitorů COX-2 se objevily závažné kožní reakce vedoucí k úmrtí pacienta.
- doplnění podrobného popisu prvních příznaků kožních reakcí vedoucích k přerušení léčby.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

V důsledku toho výbor CHMP

- zastává názor, že poměr přínosu a rizik léčivých přípravků obsahujících lumirakoxib ve schválených indikacích zůstává i nadále příznivý a že by rozhodnutí o registraci mělo být zachováno, a to v souladu s upravenými Souhrny údajů o přípravcích (uvedenými v příloze III stanoviska výboru CHMP),
- došel k závěru, že kardiovaskulární bezpečnost a závažné kožní reakce je nutno nepřetržitě a pečlivě sledovat a hodnotit,
- doporučil následná opatření s cílem dále zkoumat bezpečnost lumirakoxibu.

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Poznámka: Tento souhrn údajů o přípravku (SPC) tvořil přílohu rozhodnutí Komise o článku 31 týkajícího se předložení návrhu pro léčivé přípravky obsahující lumirakoxib. V té době se jednalo o platné znění textu.

Poté, co Komise přijme rozhodnutí, aktualizují příslušné orgány členských států informaci o přípravku dle požadavků. Proto se tento SPC nemusí nutně shodovat se současným zněním textu.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

{SMYŠLENÝ NÁZEV} 100 mg potahované tablety
{SMYŠLENÝ NÁZEV} 200 mg potahované tablety
{SMYŠLENÝ NÁZEV} 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 100 mg potahovaná tableta obsahuje 100 mg lumiracoxibum.
Jedna 200 mg potahovaná tableta obsahuje 200 mg lumiracoxibum.
Jedna 400 mg potahovaná tableta obsahuje 400 mg lumiracoxibum.

Pomocné látky viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

100 mg potahované tablety: Oválné, červené tablety s vyraženým „NVR” na straně jedné a s „OB“ na straně druhé.

200 mg potahované tablety: Oválné, červené tablety s vyraženým „NVR“ na straně jedné a s „OC“ na straně druhé.

400 mg potahované tablety: Oválné, červené tablety s vyraženým „NVR“ na straně jedné a s „OD“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba projevů osteoartrózy.

Pro krátkodobé zmírnění středně silné až silné akutní bolesti související s:

- primární dysmenoreou,
- stomatologickým chirurgickým zákrokem,
- ortopedickým chirurgickým výkonem.

Rozhodnutí předepisovat selektivní inhibitor COX-2 musí vycházet z posouzení celkového rizika každého jednotlivého pacienta (viz bod 4.3, 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

{Smyslený název} potahované tablety se podávají perorálně s jídlem nebo bez jídla.

Osteoartróza

Doporučená počáteční dávka je 100 mg jednou denně. U pacientů, u kterých nebylo dosaženo terapeutické odpovědi, je možné dávku zvýšit na 200 mg denně podanou v jedné nebo ve dvou dílčích dávkách. Pacienti nesmějí tuto dávku překročit. Maximální délka léčby v klinických studiích byla 12 měsíců.

Akutní bolest

Doporučená dávka je 400 mg jednou denně. Pacienti nesmějí tuto dávku překročit a trvání léčby nesmí být delší než 5 dnů.

Zmírnění akutní bolesti při zubním chirurgickém zákroku: maximální délka léčby byla v klinických studiích 24 hodin.

Zmírnění akutní bolesti při ortopedickém chirurgickém výkonu: maximální délka léčby v klinických studiích byla 5 dnů.

Zmírnění bolesti způsobené primární dysmenoreou: maximální délka léčby v klinických studiích byla 3 dny.

Kardiovaskulární rizika lumirakoxibu se mohou zvyšovat s dávkou a délkou expozice, je proto nutno použít nejkratší možnou dobu léčby a nejnižší účinnou denní dávku. Potřebu symptomatické léčby a odpověď pacienta na léčbu je nutno pravidelně vyhodnocovat, zvláště u pacientů s osteoartrózou.

Etnické rozdíly: Doporučené dávkování je stejné pro asijskou, černou i bílou rasu (viz bod 5.2).

Starší jedinci: Obdobně jako u jiných přípravků podávaných ve stáří je rozumné zahajovat léčbu nižší doporučenou dávkou. U starších pacientů s osteoartrózou je nezbytná opatrnost při zvyšování denní dávky ze 100 mg na 200 mg (viz bod 4.4 a 5.2).

CYP2C9 pomalí metabolizátoři: U těchto pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Jaterní nedostatečnost: U pacientů s mírnou (Child-Pughovo skóre 5 - 6) až střední (Child-Pughovo skóre 7 - 8) jaterní nedostatečností není nutná úprava dávkování. U těchto pacientů je však rozumné zahajovat léčbu opatrně, nižší doporučenou dávkou (viz bod 4.3, 4.4 a 5.2).

Renální insuficience: U pacientů s clearance kreatininu ≥ 50 ml/min není nutná úprava dávkování. Lumirakoxib je kontraindikován u pacientů se středním až závažným zhoršením funkce ledvin (stanovená clearance kreatininu je ≤ 50 ml/min) (viz bod 4.3, 4.4 a 5.2).

Užití v pediatrii: {Smyslený název} nebyl studován u dětí, proto je jeho podávání dětem do 18 let kontraindikováno.

4.3 Kontraindikace

- Známá přecitlivělost na lumirakoxib nebo jakoukoliv pomocnou látku přípravku.
- Pacienti, kteří měli astma, akutní rinitidu, nosní polypy, angioedém, kopřivku nebo u kterých po užití kyseliny acetylsalicylové nebo NSAID došlo k reakcím alergického typu.
- Pacienti s aktivním peptickým vředem nebo krvácením do gastrointestinálního traktu.
- Pacienti se zánětlivým onemocněním střev.
- Pacienti s městnavým srdečním selháním (NYHA II - IV).
- Pacienti s prokázanou ischemickou chorobou srdeční, periferní arteriální insuficiencí a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním.
- Pacienti se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí (zjištěná clearance kreatininu < 50 ml/min).
- Pacienti se těžkou dysfunkcí jater (Child-Pughovo skóre ≥ 9).
- Třetí trimestr těhotenství a období kojení (viz bod 4.6 a 5.3).
- Pacienti do 18 let.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Účinky na gastrointestinální trakt

U pacientů léčených lumirakoxibem se vyskytly komplikace v horních oddílech gastrointestinálního traktu [perforace, vředy nebo krvácení (PUB)], z nichž některé měly fatální následky. V klinických studiích došlo u několika pacientů ($< 0,3\%$) léčených lumirakoxibem k vývoji perforace, obstrukce střeva nebo ke krvácení do zažívacího traktu (POB).

Opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů s nejvyšším rizikem vzniku gastrointestinálních komplikací v souvislosti s užíváním NSAID: jsou to starší osoby, pacienti užívající současně některý z NSAID nebo kyselinu acetylsalicylovou nebo pacienti s gastrointestinálním onemocněním, jako je tvorba vředů nebo krvácení do gastrointestinálního traktu, v anamnéze.

Pokud se lumirakoxib užívá současně s kyselinou acetylsalicylovou (i v nízkých dávkách), dále se zvyšuje riziko nežádoucích gastrointestinálních účinků (gastrointestinální ulcerace nebo jiné gastrointestinální komplikace). V dlouhodobých studiích nebyl prokázán významný rozdíl v GI bezpečnosti mezi COX-2 inhibitory, podávanými současně s kyselinou acetylsalicylovou a nesteroidními antirevmatiky (NSAID), podávanými současně s kyselinou acetylsalicylovou (viz bod 5.1).

Renální účinky

Pro zachování perfúze ledvin mohou hrát renální prostaglandiny kompenzační úlohu. Proto může při zhoršené renální perfúzi podávání lumirakoxibu způsobit snížení tvorby prostaglandinu a sekundárně snížení průtoku krve ledvinami, a tím zhoršení funkce ledvin.

Nejvyšší riziko této reakce je u pacientů s dřívější zhoršenou funkcí ledvin, u pacientů s dekompenzovaným srdečním selháním nebo cirkózou a u těch pacientů, kteří užívají diuretika nebo ACE inhibitory. U těchto pacientů je nutné uvažovat o monitorování renálních funkcí. Opatrnost je nutná při zahájení léčby u pacientů s dehydratací. Před zahájením terapie lumirakoxibem se doporučuje rehydratace pacienta.

Hypertenze a edém

Stejně jako u jiných přípravků, o nichž je známo, že blokují syntézu prostaglandinů, bylo také u pacientů v klinických studiích užívajících lumirakoxib pozorováno zadržování tekutin a edémy. Proto musí být lumirakoxib podáván opatrně pacientům, kteří mají v anamnéze srdeční selhání, dysfunkci levé srdeční komory, hypertenzi a případně u pacientů, kteří mají edém z jakéhokoli jiného důvodu. Objeví-li se klinické známky zhoršení stavu těchto pacientů, je třeba přijmout vhodná opatření, včetně přerušení léčby lumirakoxibem.

U starších pacientů léčených lumirakoxibem a u pacientů s mírnou ledvinnou, jaterní nebo srdeční dysfunkcí je nutné zajistit odpovídající lékařský dohled.

Účinky na játra

Přibližně u 1,2 % pacientů léčených v klinických studiích denně až po dobu jednoho roku lumirakoxibem v dávkách 100 mg a 200 mg bylo, ve srovnání s placebem, pozorováno zvýšení hladiny ALT (alanin aminotransferázy) anebo AST (aspartát aminotransferázy) na více než trojnásobek hodnoty horního limitu ($> 3 \times \text{ULN}$). Výrazné zvýšení ($> 8 \times \text{ULN}$) bylo pozorováno u 0,3 % pacientů, kteří užívali dávku 100 mg jednou nebo dvakrát denně a u 0,6 % pacientů, kteří užívali dávku 200 mg jednou denně.

Dlouhodobé podávání denní dávky 400 mg bylo doprovázeno častějším a výraznějším zvýšením hladin ALT/AST. V dlouhodobé kontrolované studii s lumirakoxibem v dávce 400 mg denně byly vzácně hlášeny případy hepatitidy (viz bod 4.8).

Každý pacient s projevy nebo příznaky připomínajícími dysfunkci jater nebo u kterého se objevily abnormální hodnoty jaterních testů, musí být pečlivě sledován. Jestliže se objeví příznaky jaterní insuficience nebo přetrvávají abnormální hodnoty jaterních testů (ALT nebo AST $> 3 \times \text{ULN}$), musí být podávání lumirakoxibu ukončeno.

Kardiovaskulární účinky

Selektivní inhibitory COX-2 nejsou náhražkou acetylsalicylové kyseliny v profylaxi kardiovaskulárních tromboembolických onemocnění, protože postrádají protidestičkový účinek. Proto nesmí být antiagregační léčba přerušena (viz body 4.5 a 5.1).

Klinické studie nasvědčují tomu, že skupina selektivních COX-2 inhibitorů může být spojována, v porovnání s placebem a některými NSAID, s rizikem trombotických příhod (především infarktu myokardu (IM) a cévní mozkové příhody). Protože se kardiovaskulární rizika lumirakoxibu mohou zvyšovat s dávkou a délkou expozice, je nutno použít nejkratší možnou dobu léčby a nejnižší účinnou denní dávku. Potřebu symptomatického mírnění bolesti u pacienta a reakci na léčbu je nutno pravidelně přehodnocovat, a to především u pacientů s osteoartrózou (viz bod 4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

Pacienty s významnými rizikovými faktory pro vznik kardiovaskulárních příhod (např. hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření) je možné léčit lumirakoxibem pouze po pečlivém uvážení (viz bod 5.1).

Kožní reakce

Během postmarketingových studií byly v souvislosti s užíváním NSAID a některých selektivních inhibitorů COX-2 velmi vzácně popsány těžké kožní reakce, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Nejvyššímu riziku těchto reakcí jsou pacienti vystaveni v časně fázi terapie, nástup těchto reakcí se objevil ve většině případů během prvního měsíce léčby. U pacientů užívajících lumirakoxib byly hlášeny závažné reakce přecitlivělosti (jako je anafylaxe a angioedém). Zvýšené riziko kožních reakcí po některých selektivních COX-2 inhibitech bylo spojováno s jakoukoliv alergií pacientů na léky v anamnéze. Lumirakoxib musí být vysazen při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakémkoliv příznaku přecitlivělosti.

Celkové účinky

Jestliže během léčby dojde u pacienta ke zhoršení funkce jakéhokoliv orgánového systému popsaného výše, musejí být přijata vhodná opatření a musí být zváženo ukončení léčby lumirakoxibem.

Užívání lumirakoxibu, stejně jako jakéhokoli přípravku, o kterém je známo, že inhibuje COX-2, se nedoporučuje ženám, které chtějí otěhotnět (viz bod 4.6).

Stejně jako ostatní NSAID, lumirakoxib může maskovat horečku a jiné příznaky zánětu nebo infekce.

{Smyšlený název} 100 mg a 200 mg potahované tablety obsahují laktózu (23,3 mg a 46,6 mg). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy intolerance galaktózy, Lappovy laktázové deficeience nebo glukózo-galaktózové malabsorpce, nesmějí užívat 100 a 200 mg potahované tablety. V potahovaných tabletách {Smyšlený název} 400 mg není laktóza obsažena.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Perorální antikoagulancia: Při studiu interakcí u zdravých dobrovolníků stabilizovaných na léčbě warfarinem bylo podávání lumirakoxibu jednou denně v dávce 400 mg po 5 dní doprovázeno přibližně 15 % prodloužením protrombinového času. Proto musí být u pacientů užívajících warfarin nebo podobné léky monitorován antikoagulační účinek, především během několika prvních dnů po zahájení léčby lumirakoxibem nebo při změně dávky lumirakoxibu.

Diuretika, ACE inhibitory a antagonisté angiotensinu II: NSAID mohou snižovat účinek diuretik a antihypertenziv. U některých pacientů se zhoršenou funkcí ledvin (např. dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti se zhoršenou funkcí ledvin) může souběžné podávání ACE inhibitorů nebo antagonistů angiotensinu II s látkami, které inhibují cyklooxygenázu, mít za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání, které je obvykle reverzibilní. Tyto interakce by měly být zváženy u pacientů, kteří užívají současně lumirakoxib s ACE inhibitory nebo antagonisty angiotensinu II. Z těchto důvodů by měla být kombinace těchto přípravků podávána opatrně, především u starších jedinců. Pacienti musejí být přiměřeně hydratováni a po zahájení souběžné léčby i opakovaně v jejím průběhu by se mělo zvážet monitorování renálních funkcí.

Ostatní NSAID: Lumirakoxib může být užíván s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové. Je nutné se vyvarovat současného podávání lumirakoxibu s vysokými dávkami kyseliny acetylsalicylové, jinými NSAID nebo COX-2 inhibitory.

Cyklosporin nebo takrolimus: Přestože tato interakce s lumirakoxibem nebyla studována, souběžné podávání cyklosporinu nebo takrolimu a jakýchkoliv NSAID může zvýšit nefrotoxický účinek cyklosporinu nebo takrolimu. Při užití kombinace lumirakoxibu a některého z těchto přípravků je nutné monitorovat renální funkce.

Farmakokinetické interakce

Metabolismus lumirakoxibu oxidací je zprostředkován především CYP2C9. *In vivo* studie naznačují, že lumirakoxib není významným inhibitorem ostatních isoformů cytochromu P450, včetně CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4. Na základě těchto studií se zdá, že lumirakoxib má nízkou schopnost interakcí se sloučeninami odbourávanými cytochromem P450. Výjimkou je CYP2C9, kdy je možnost sníženého vylučování současně podávaných látek, které jsou substráty CYP2C9.

In vivo studie naznačují, že lumirakoxib má nízký potenciál pro interakce se substráty CYP2C9. Nicméně při současném podávání lumirakoxibu se substráty CYP2C9, které mají nízký terapeutický index, jako je fenytoin nebo warfarin, je nutná zvýšená opatrnost.

Na základě *in vitro* studií se neočekává, že by interakce zahrnující vazbu na plazmatické proteiny měly klinicky významný účinek na lumirakoxib nebo současně podávané přípravky.

Účinek lumirakoxibu na farmakokinetiku jiných přípravků

Warfarin: Ve studii s warfarinem, který je považován za substrát CYP2C9 citlivý k lékovým interakcím, neovlivnila současná aplikace 400 mg lumirakoxibu AUC, $c_{\max}$ nebo $t_{\max}$ R-warfarinu nebo S-warfarinu v plazmě. Při srovnání s podávaným placebem byly nalezeny hodnoty metabolitů S-7-OH warfarinu v moči u jedinců léčených lumirakoxibem nižší přibližně o 25 %.

Methotrexát: Souběžné podávání lumirakoxibu jednou denně v dávce 400 mg nemělo žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku methotrexátu a 7-hydroxymethotrexátu v plazmě, na vazbu na proteiny plazmy nebo vylučování methotrexátu nebo 7-hydroxymethotrexátu močí.

Perorální kontraceptiva: Souběžná aplikace lumirakoxibu neměla vliv na farmakokinetický rovnovážný stav nebo účinek ethinylestradiolu a levonorgestrelu. Proto není při současném podávání lumirakoxibu nutná změna perorálních kontraceptiv.

Lithium: NSAID způsobily zvýšení hladiny lithia v plazmě a snížení jeho vylučování ledvinami. Proto, pokud jsou lumirakoxib a lithium podávány současně, musejí být u pacienta pečlivě sledovány příznaky toxicity lithia.

Účinky jiných přípravků na farmakokinetiku lumirakoxibu

Flukonazol: Současné podávání lumirakoxibu s účinným CYP2C9 inhibitorem flukonazolem nemělo klinicky významný účinek na farmakokinetiku nebo COX-2 selektivitu lumirakoxibu.

Omeprazol: Omeprazol neovlivnil farmakokinetiku lumirakoxibu.

Antacida: (hydroxid hlinitý/hydroxid hořečnatý) neměla klinicky významný vliv na farmakokinetiku lumirakoxibu.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání lumirakoxibu stejně jako ostatních přípravků, které inhibují COX-2, ženám, které chtějí otěhotnět, se nedoporučuje.

Podávání lumirakoxibu ve třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno, obdobně jako u ostatních přípravků, které inhibují syntézu prostaglandinů, protože mohou být příčinou slabých stahů děložní svaloviny a předčasného uzavěru ductus arteriosus.

Užívání lumirakoxibu těhotnými ženami nebylo studováno v odpovídající dobře kontrolované klinické studii, a proto by neměl být lumirakoxib podáván v prvních dvou trimestrech těhotenství, aniž by přínos pro pacientku převýšil potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se lumirakoxib vylučuje do lidského mateřského mléka, ale je známo, že se vylučuje do mléka samic potkanů. Ženy, které užívají lumirakoxib, nesmějí kojit.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky lumirakoxibu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Avšak pacienti, u kterých se při podávání lumirakoxibu zjistí závratě, vertigo nebo ospalost, by se měli zdržet řízení nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích byl lumirakoxib sledován pro bezpečnost přibližně u 7 000 pacientů, včetně 4 000 pacientů s osteoartrózou (OA) a 2 100 pacientů s revmatoidní artritidou (RA). Přibližně 1 100 pacientů s OA nebo RA bylo léčeno po dobu 6 měsíců a 530 pacientů s OA bylo léčeno po dobu 1 roku.

V klinických studiích byly hlášeny následující nežádoucí účinky s vyšší incidencí než po placebu u pacientů s OA nebo RA, kteří byli léčeni lumirakoxibem v dávce 200 mg po dobu 1 roku (přibližně 920 pacientů po dobu tří měsíců a přibližně 250 pacientů po dobu jednoho roku).

[Časté ($> 1/100$, $< 1/10$) Méně časté ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$) Vzácné ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)]

Infekční onemocnění

Časté: chřipce podobné projevy, infekce dýchacích cest (např. bronchitida), infekce močových cest
Méně časté: kandidóza, ušní infekce, herpes simplex, zubní infekce

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: anémie

Vzácné: pancytopenie, neutropenie, leukopenie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: deprese, nespavost, úzkost

Poruchy nervového systému

Časté: závratě, bolesti hlavy

Méně časté: synkopa, hypestézie, migréna, parestézie, porucha chuti, vertigo, hučení v uších

Oční poruchy

Méně časté: konjunktivitida, suchost očí, poruchy vidění (např. neostré vidění)

Vzácné: keratitida

Srdeční poruchy

Méně časté: palpitace, infarkt myokardu*

Vzácné: srdeční selhání, atrioventrikulární blok 1. stupně

Cévní poruchy

Méně časté: žilní nedostatečnost, hypotenze, cévní mozková příhoda *

Respirační poruchy

Časté: kašel, faryngitida

Méně časté: dušnost, krvácení z nosu, rýma, zduření sliznice dutin, astma

Gastrointestinální poruchy

Časté: bolesti břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, nadýmání

Méně časté: gastroduodenální vřed, gastroduodenitis, esofagitis, distenze břicha, aftózní stomatitida, sucho v ústech, dysfagie, nepříjemný pocit v nadbřišku, říhání, gastroesofageální reflux, gingivitida, hyperacidita, bolesti zubů

Vzácné: krvácení do zažívacího traktu

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: cholecystitida, cholelithiáza, hepatitida

Poruchy kůže a podkoží

Méně časté: pohmoždění, exantém, pruritus, vyrážka, kopřivka

Vzácné: angioedém

Poruchy pohybového systému

Méně časté: otoky kloubů, svalové křeče, bolesti kloubů

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: dysurie, časté močení, zánět močového měchýře

Vzácné: chromaturie, selhání ledvin

Poruchy reprodukčního systému

Vzácné: porucha erekce

Celkové a jiné nezařazené poruchy

Časté: únava, edém (např. dolní končetiny)

Méně časté: zvýšení nebo snížení chuti k jídlu, bolesti na hrudi, ztuhlost, žízeň

Vzácné: anafylaxe

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde

Méně časté: zvýšení ALT, AST, kreatininu v séru, urey v krvi, gama glutamyltransferázy, zvýšení tělesné hmotnosti

Vzácné: zvýšení bilirubinu v krvi, zvýšení glukózy v krvi

* Na základě dlouhodobých klinických studií kontrolovaných placebem nebo aktivně, byly některé selektivní COX-2 inhibitory dávány do souvislosti se zvýšením rizika závažných trombotických arteriálních příhod, včetně infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Na základě existujících údajů není pravděpodobné, že by zvýšení absolutního rizika těchto příhod bylo za rok vyšší než 1 % (méně časté).

Přibližně 1 100 pacientů bylo v klinických studiích léčeno lumirakoxibem pro analgesii (bolest zubů po chirurgickém zákroku, primární dysmenorea a bolest po ortopedických operacích). Profil hlášených nežádoucích účinků byl zpravidla stejný jako ve studiích OA a RA. Ve studiích po ortopedických chirurgických výkonech byla častěji hlášena anémie, i když frekvence výskytu byla podobná jako u placeba.

Následující závažné nežádoucí účinky byly vzácně hlášeny po podávání NSAID a není možné vyloučit jejich výskyt po podávání lumirakoxibu: nefrotoxicita včetně intersticiální nefritidy, nefrotický syndrom a renální selhání; hepatotoxicita včetně jaterního selhání a žloutenky; kožní a slizniční nežádoucí účinky a závažné kožní reakce.

Ve srovnání s denní dávkou 200 mg je denní dávka 400 mg lumirakoxibu doprovázena relativně vyšší frekvencí výskytu nežádoucích účinků souvisejících s přípravkem, především gastrointestinálních, neurologických a psychiatrických příhod.

4.9 Předávkování

S předávkováním nejsou klinické zkušenosti. Opakované dávky lumirakoxibu 1 200 mg jednou denně byly podávány pacientům s revmatoidní artritidou po dobu 4 týdnů bez klinicky významných nežádoucích účinků.

V případě podezření na předávkování musejí být provedena vhodná léčebná opatření, např. odstranění obsahu žaludku, lékařský dohled, a pokud je to nutné, zahájena potřebná symptomatická léčba.

Není pravděpodobné, že by hemodialýza byla účinným způsobem pro odstranění přípravku vzhledem k jeho silné vazbě na proteiny plazmy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nestereoidní protizánětlivé a antirevmatické přípravky, koxiby; ATC kód: M01 AH 06

Mechanismus účinku

Lumirakoxib je v rozmezí perorálních klinických dávek selektivní inhibitor cyklooxygenázy-2 (COX-2).

Cyklooxygenáza je odpovědná za tvorbu prostaglandinů. Byly zjištěny dvě isoformy, COX-1 a COX-2. COX-2 je isoformou enzymu, o němž se zjistilo, že je indukován prozánětlivými podněty a byla vyslovena domněnka, že je převážně odpovědný za syntézu prostanoidních mediátorů bolesti, zánětu a horečky. COX-2 se podílí i na ovulaci, implantaci a uzavření ductus arteriosus, regulaci funkce ledvin a na funkcích centrálního nervového systému (indukce horečky, vnímání bolesti a kognitivní funkce). Může hrát úlohu i při hojení vředů. Přítomnost COX-2 byla zjištěna v lidské tkáni v okolí žaludečních vředů, ale význam této skutečnosti pro hojení vředů nebyl zatím stanoven.

Rozdíl v antiagregační aktivitě mezi některými NSAID blokujícími COX-1 a selektivními inhibitory COX-2 může být klinicky významný u pacientů s rizikem tromboembolických příhod. COX-2 selektivní inhibitory snižují tvorbu systémového (a proto možná endoteliálního) prostacyklinu, aniž by ovlivňovaly tromboxany v krevních destičkách. Klinický význam těchto zjištění nebyl stanoven. V klinicko farmakologických studiích vykazoval lumirakoxib v závislosti na užití dávce inhibici COX-2 v plazmě, ale bez inhibice COX-1. Selektivní inhibice COX-2 lumirakoxibem způsobuje protizánětlivé a analgetické účinky. Aplikace 100 mg, 200 mg nebo 400 mg jednou denně způsobí v maximu > 90 % inhibici COX-2. Inhibice COX-1 není u zdravých dobrovolníků až do dávky 800 mg významná (stanoveno jako *ex vivo* inhibice tromboxanu B2). Lumirakoxib v dávce 800 mg denně nevedl ke klinicky významné inhibici gastrické syntézy prostaglandinů a neměl vliv na funkci krevních destiček.

Účinnost

U pacientů s osteoartrózou působil lumirakoxib v dávkách až do 200 mg jednou denně výrazné zmírnění bolesti, ztuhlosti, zlepšení funkce a stavu onemocnění, hodnoceno pacientem. Tyto pozitivní

účinky trvaly po dobu až 52 týdnů. Při zvýšení denní dávky na 400 mg nebyl pozorován další přínos léčby.

V klinických studiích mírnil lumirakoxib v dávce 400 mg bolest u akutních analgetických případů po zubním chirurgickém zákroku, mírnil bolest po ortopedickém chirurgickém výkonu a u primární dysmenorey. Po jednorázových dávkách po operativním zubním zákroku došlo ke zmírnění bolesti během 45 minut a účinek přetrvával po dobu až 24 hodin po podání dávky. Ve studiích s opakovaným podáním dávek pacientům po ortopedických chirurgických výkonech a u primární dysmenorey, bylo lumirakoxibem dosaženo krátkodobé zmírnění bolesti po dávce 400 mg jednou denně.

Bezpečnost

Studie sledování terapie a gastrointestinálních příhod u osteoartrózy (TARGET)

TARGET, 12-měsíční, dvojité zaslepená studie fáze III zahrnovala 18 325 pacientů s OA, randomizovaných do skupiny pacientů léčených lumirakoxibem v dávce 400 mg jednou denně (dvou až čtyřnásobek doporučené dávky u OA), do skupiny pacientů léčených naproxenem 500 mg dvakrát denně nebo do skupiny pacientů léčených ibuprofenem 800 mg třikrát denně. Studie TARGET zahrnovala pacienty, kteří užívali nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (ASA) (75 - 100 mg denně) z důvodu primární nebo sekundární prevence ischemické choroby srdeční. Randomizace byla rozdělena podle užívání nízké dávky ASA (24 % pacientů z celkového počtu zahrnutých do studie) a podle věku.

Gastrointestinální účinky ve studii TARGET (12-měsíční studie)

Primárním endpointem byla doba do vzniku komplikací (POB) u prokázaného nebo pravděpodobného vředu v horní části zažívacího traktu (UGIT).

- V populaci, která neužívala nízké dávky ASA, byla incidence POB ve skupině s lumirakoxibem u 14/6 950 pacientů (0,2 %) proti 64/6 968 pacientů léčených NSAID (0,92 %) s HR (poměr rizika - hazard ratio) 0,21 [95 % CI 0,12 - 0,37] $p < 0,0001$.
- Ve skupině pacientů, kteří dostávali nízké dávky ASA, byla incidence POB u 15/2 167 pacientů (0,69 %) pro lumirakoxib proti 19/2 159 pacientů (0,88 %) pro NSAID s HR 0,79 [95 % CI 0,40 - 1,55] (není statisticky významné).
- U běžné populace byla incidence POB u 29/9 117 pacientů (0,32 %) pro lumirakoxib proti 83/9 127 pacientů (0,91 %) s NSAID, s HR 0,34 [95 % CI 0,22 - 0,52] $p < 0,0001$.

Kardiovaskulární účinky ve studii TARGET (12-měsíční studie)

Primárním studovaným kardiovaskulárním (CV) endpointem byl APTC (Antiplatelet Trialist Collaboration) endpoint: potvrzený nebo pravděpodobný infarkt myokardu (klinicky manifestovaný nebo tichý), cévní mozková příhoda (ischemická nebo hemoragická) a úmrtí po CV příhodě. Nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi lumirakoxibem a NSAID. Avšak poměr APTC příhod byl numericky vyšší pro lumirakoxib než pro naproxen, ale nižší než pro ibuprofen.

- V populaci, která neužívala nízké dávky ASA, byla incidence APTC příhod 35/6 950 (0,50 %) pro lumirakoxib proti 27/6 968 pacientů (0,39 %), kteří užívali NSAID s HR 1,22 [95 % CI 0,74 - 2,02] $p = 0,4343$. Při separátním srovnání s ibuprofenem a naproxenem byly HR 0,94 [95 % CI 0,44 - 2,04] $p = 0,8842$ a 1,49 [95 % CI 0,76 - 2,92] $p = 0,2417$.
- Ve skupině pacientů, kteří dostávali nízké dávky ASA, byla incidence APTC příhod 24/2 167 (1,11 %) pro lumirakoxib proti 23/2 159 (1,07 %) u pacientů, kteří užívali NSAID s HR (hazard ratio) 1,04 [95 % CI 0,59 - 1,84] $p = 0,8918$. Při separátním srovnání s ibuprofenem a naproxenem byly HR 0,56 [95 % CI 0,20 - 1,54] $p = 0,2603$ a 1,42 [95 % CI 0,70 - 2,90] $p = 0,3368$.
- V běžné populaci byla incidence APTC příhod u 59/9 117 pacientů (0,65 %) pro lumirakoxib proti 50/9 127 (0,55 %) u pacientů léčených NSAID, s HR 1,14 [95 % CI 0,78 - 1,66] $p = 0,5074$. Při separátním srovnání s ibuprofenem a naproxenem byly HR 0,76 [95 % CI 0,41 - 1,40] $p = 0,3775$ a 1,46 [95 % CI 0,89 - 2,37] $p = 0,1313$.

Infarkt myokardu ve studii TARGET (12-měsíční studie)

Z hlediska incidence IM (klinicky manifestního a tichého) nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi lumirakoxibem a NSAID.

- V populaci pacientů, kteří neužívali nízké dávky ASA, byla incidence IM u 14/6 950 (0,20 %) pacientů proti 9/6 968 pacientů (0,13 %), kteří užívali NSAID, s HR 1,47 [95 % CI 0,63 - 3,39] $p = 0,3706$. Při separátním srovnání s ibuprofenem a naproxenem byly HR 0,75 [95 % CI 0,20 - 2,79] $p = 0,6669$ a 2,37 [95 % CI 0,74 - 7,55] $p = 0,1454$.
- U skupiny pacientů, kteří užívali nízké dávky ASA, byla incidence IM u 9/2 167 pacientů (0,42 %) pro lumirakoxib proti 8/2 159 pacientů (0,37 %), kteří užívali NSAID, s HR 1,14 [95 % CI 0,44 - 2,95] $p = 0,7899$. Při separátním srovnání s ibuprofenem a naproxenem byly HR 0,47 [95 % CI 0,04 - 5,14] $p = 0,5328$ a 1,36 [95 % CI 0,47 - 3,93] $p = 0,5658$.
- V běžné populaci byla incidence IM u 23/9 117 pacientů (0,25 %) pro lumirakoxib proti 17/9 127 pacientů (0,19 %), kteří užívali NSAID, s HR 1,31 [95 % CI 0,70 - 2,45] $p = 0,4012$. Při separátním srovnání s ibuprofenem a naproxenem byly HR 0,66 [95 % CI 0,21 - 2,09] $p = 0,4833$ a 1,77 [95 % CI 0,82 - 3,84] $p = 0,1471$.

Kardiovaskulární bezpečnost lumirakoxibu nebyla pro delší dobu než jeden rok užívání stanovena.

Kardiorenální účinky ve studii TARGET (12-měsíční studie)

Průměrné hodnoty systolického tlaku krve byly proti výchozí hodnotě zvýšeny o +0,4 mm Hg po podávání lumirakoxibu a o +2,1 mmHg po podávání NSAID ($p < 0,0001$). U diastolického tlaku krve byly změněny průměrné hodnoty pro lumirakoxib o -0,1 mm Hg a o +0,5 mm Hg pro NSAID ($p < 0,0001$). Počet pacientů vyřazených ze studie TARGET z důvodu edému se mezi lumirakoxibem (43) a NSAID (55) významně nelišil. Počet pacientů vyřazených ze studie z důvodu hypertenze nebyl mezi lumirakoxibem (37) a NSAID (52) významně rozdílný.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Lumirakoxib je po perorálním podání rychle absorbován. Za 15 minut po podání dávky 400 mg byla koncentrace v plazmě 0,6 $\mu\text{g/ml}$, která je dostatečně vysoká, aby bylo dosaženo 90 % inhibice COX-2. Mediánu t_{max} je dosaženo za 2 hodiny po podání. V rozmezí dávek 25 až 800 mg plocha pod křivkou (AUC) stoupá proporcionálně v závislosti na dávce a vrchol koncentrace v plazmě (c_{max}) přibližně odpovídal dávce. Po dávce 400 mg jednou denně byla c_{max} přibližně 9 $\mu\text{g/ml}$ a AUC byla okolo 31 $\mu\text{g h/ml}$.

Absolutní biologická dostupnost lumirakoxibu je přibližně 74 %.

Potrava neměla signifikantní vliv na c_{max} nebo AUC lumirakoxibu, když byly podávány 200 mg nebo 400 mg potahované tablety {Smyslený název} s velmi tučným jídlem. Potahované tablety {Smyslený název} mohou být užívány bez ohledu na dobu jídla.

Distribuce

Lumirakoxib se silně váže na proteiny plazmy (≥ 98 %) a vazba není v rozmezí 0,1 až 100 $\mu\text{g/ml}$ závislá na koncentraci.

Distribuční objem (V_{ss}) je 9 l.

Přibližně za 5 hodin po podání byly koncentrace lumirakoxibu v synoviálních tekutinách pacientů s revmatoidní artritidou vyšší než v plazmě a zůstávaly podstatně vyšší po zbývajícím intervalu dávkování (AUC₁₂₋₂₄ v synoviálních tekutinách byla 2,6 krát vyšší než v plazmě). Ve srovnání s plazmou nebyl pozorován rozdíl ve vazbě lumirakoxibu na proteiny synoviální tekutiny.

Lumirakoxib přestupuje přes placentární bariéru potkanů a králíků.

Jednu hodinu po perorálním podání ^{14}C značeného lumirakoxibu potkanům se zánětlivým modelem onemocnění byl poměr radioaktivity detekované v místě zánětu proti radioaktivitě detekované v krvi 2:1 a za 4 hodiny po podání 8:1. To znamená, že lumirakoxib a/nebo jeho metabolity jsou přednostně distribuovány do zánětlivé tkáně a zůstávají v zánětlivé tkáni.

Biotransformace

U lidí je lumirakoxib extenzivně metabolizován v játrech. Metabolismus oxidací je zprostředkován především CYP2C9.

Ze všech příbuzných látek v plazmě je hlavní složkou nezměněný lumirakoxib. V plazmě byly identifikovány 3 hlavní metabolity: 4'-hydroxy-lumirakoxib, 5-karboxy-lumirakoxib a 4'-hydroxy-5-karboxy-lumirakoxib. Navíc se tvoří různé konjugáty (glukuronidy a sulfáty) těchto metabolitů. Metabolit 4'-hydroxy má stejnou účinnost a selektivitu ke COX-2 jako lumirakoxib.

Koncentrace 4'-hydroxy metabolitu v plazmě a synoviální tekutině je nízká, takže není pravděpodobné, že by potencovala účinek. Ostatní metabolity nepůsobí jako COX-1 nebo COX-2 inhibitory.

Vylučování

Lumirakoxib je eliminován především metabolizací v játrech. Po jednorázové aplikaci lumirakoxibu v dávce 400 mg zdravým dobrovolníkům bylo 54 % přípravku a jeho metabolitů vyloučeno močí a 43 % bylo vyloučeno ve stolici. Pouze 5 % podané dávky bylo nalezeno v exkretech jako nezměněný lumirakoxib.

Plazmatická clearance je 7,7 l/h.

Průměrný poločas lumirakoxibu je přibližně 4 hodiny. Lumirakoxib není, při dávkování jednou nebo dvakrát denně, akumulován v plazmě a rovnovážného stavu je dosaženo první den po podání, aniž by po zvýšení dávek došlo ke zvýšení c_{max} nebo AUC.

Charakteristika pacientů

Pohlaví:

Mezi muži a ženami není rozdíl v expozici k lumirakoxibu.

Starší jedinci:

U starších jedinců (nad 65 let) bylo, ve srovnání s mladými jedinci, pozorováno zvýšení AUC o 15 %. Úprava dávkování u starších jedinců není nutná.

Rasa:

Farmakokinetiky lumirakoxibu jsou u asiátů, černochů a bělochů podobné.

CYP2C9 polymorfismus:

Na základě jak plazmatické expozice k lumirakoxibu, tak farmakogenetické analýzy nebyl nalezen důkaz o tom, že by mohla být zvýšená expozice k lumirakoxibu u jedinců s genotypem CYP2C9, který je spojený se sníženou metabolickou clearance. U pacientů známých jako CYP2C9 pomalí metabolizátoři není nutná úprava dávkování.

Jaterní nedostatečnost:

Ve srovnání se zdravými jedinci nebyla u pacientů se středně závažnou insuficiencí jater změněna expozice k lumirakoxibu (Child-Pughovo skóre 7 - 8). Mezi těmito dvěma skupinami nebyl pozorován rozdíl ve vazbě na proteiny plazmy. Proto u pacientů s lehkou nebo středně závažnou insuficiencí jater není nutná úprava dávkování. Farmakokinetika lumirakoxibu nebyla studována u pacientů se závažnou insuficiencí jater (Child-Pughovo skóre ≥ 9).

Renální nedostatečnost:

Pokud byl lumirakoxib aplikován pacientům v konečném stadiu renálního onemocnění bylo ve srovnání se zdravými jedinci pozorováno 33 % snížení c_{max} a 27 % snížení AUC. Průměr expozice k aktivnímu metabolitu 4'-hydroxy-lumirakoxibu převážně nebyl ovlivněn. Vazba lumirakoxibu na proteiny plazmy byla podobná u zdravých jedinců a u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění. Dialýza neovlivnila expozici pacientů k lumirakoxibu nebo jeho aktivnímu metabolitu. Proto u pacientů s poškozením ledvin není nutná úprava dávkování. I když renální nedostatečnost

významně neovlivňuje farmakokinetiku lumirakoxibu a jeho aktivního metabolitu, je podávání lumirakoxibu pacientům s mírnou až střední insuficiencí ledvin kontraindikováno, protože je potenciálně možné, že z důvodu inhibice cyklooxygenázy, dochází k dalšímu poškození funkcí ledvin (viz bod 4.3 a 4.4).

Pacienti s hypertenzí:

Lumirakoxib neovlivňuje krevní tlak pacientů s kontrolovanou hypertenzí a ani se v klinických studiích s ohledem na nově se vyskytující hypertenzi nelišil od placeba.

Děti:

U dětských pacientů nebyla farmakokinetika lumirakoxibu studována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V předklinických studiích s lumirakoxibem nebyl zjištěn jeho mutagenní ani karcinogenní účinek. Chromosomové aberace byly při vysokých toxických koncentracích indukovány u V79 buněk, které nejsou u lidí považovány za relevantní. Ve třech *in vivo* studiích u potkanů (mikronukleolární test kostní dřeně a jater a stanovení změn DNA v jaterních buňkách metodou Comet) nebyl pozorován genotoxický potenciál.

Ve studiích toxicity po opakovaném podání u potkanů a opic byly cílovými orgány zažívací trakt a ledviny. Systémové expozice pro hladiny bez nežádoucích účinků na tyto cílové orgány byly u potkanů (26 týdenní studie) 6,5 násobek a u opic (39 týdenní studie) 22 násobek ve srovnání s terapeutickou dávkou 200 mg u lidí.

Lumirakoxib nebyl teratogenní v reprodukčních studiích toxicity provedených na potkanech a králících v dávkách při systémové expozici 10,4krát (potkani) a 38krát (králíci) vyšší, než je terapeutická hladina u lidí po dávce 200 mg. U potkanů byla incidence preimplantační ztráty zvýšena při dávce 100 mg/kg/den (10,4 násobek lidské terapeutické expozice po dávce 200 mg), která již byla toxická pro matku.

Incidence resorpce byla u králíků zvýšena přibližně 9krát po expozici, která je u lidí po dávce 200 mg. Při hladinách bez embryu/fetálního účinku byla expozice 8,6krát (potkani) a 2,2krát (králíci) vyšší než u lidí po terapeutické dávce 200 mg. Při studiu pre- a postnatálního vývoje potkanů bylo při dávkách toxických pro matku, ≥ 3 mg/kg pozorováno zvýšení počtu mrtvě narozených mláďat a snížení embryu/fetálního přežití.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Potahované tablety 100 mg:

Jádro:

Mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, monohydrát laktosy, povidon, oxid titaničitý, magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Hypromelosa, makrogol, mastek, červený oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171)

Potahované tablety 200 mg:

Jádro:

Mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, monohydrát laktosy, povidon, oxid titaničitý, magnesium-stearát

Potahová vrstva:
Hypromelosa, makrogol, mastek, červený oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E171), oxid titaničitý (E171)

Potahované tablety 400 mg:

Jádro:

Mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, povidon, magnesium-stearát

Potahová vrstva:
Hypromelosa, makrogol, mastek, červený oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E171) oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Čirý PVC/Al blistr

Velikost balení: 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100, nebo 600 potahovaných tablet.

Na trhu nemusejí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci

Neuplatňuje se.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

PŘÍLOHA IV
PODMÍNKY ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Opatření pro další sledování přípravku na straně držitele rozhodnutí o registraci

Na základě žádosti CHMP souhlasil držitel rozhodnutí o registraci s tím, že v rámci dalšího sledování učiní níže uvedená opatření:

Oblast	Popis
Klinický aspekt 1	Vypracovat a rozeslat Příručku pro lékaře rozhodující o léčbě těm lékařům, kteří lumirakoxib předepisují.
Klinický aspekt 2	Provést výzkum mezi lékaři s cílem dohlédnout na řádné používání léčivého přípravku.
Klinický aspekt 3	Podporovat častá setkání odborných zdravotnických pracovníků, včetně předepisujících lékařů a lékárníků.
Klinický aspekt 4	Provést studii analyzující předepisování přípravku a jeho nežádoucí účinky (Prescription Event Monitoring study).
Klinický aspekt 5	Provést studii na základě údajů z databáze používání léčiv obsahujících lumirakoxib a jiných nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) a inhibitorů COX-2 dostupných na trhu.
Klinický aspekt 6	Přednostní hlášení závažných nežádoucích účinků uvedených na schváleném seznamu.
Klinický aspekt 7	Sledovat a hlásit nežádoucí účinky uvedené na schváleném seznamu, a to v rámci periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti přípravku (PSUR).