

BILAG I

**LISTE OVER NAVNENE, LÆGEMIDDELFORMERNE, STYRKERNE PÅ
LÆGEMIDLERNE, INDGIVELSESVÆJE OG INDEHAVERE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I MEDLEMSLANDENE OG NORGE OG ISLAND**

<u>Medlemsland</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrker</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Prexige	100 mg	Filmovertrukket tablet	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Prexige	200 mg	Filmovertrukket tablet	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Prexige	400 mg	Filmovertrukket tablet	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Lumiracoxib	100 mg	Filmovertrukket tablet	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Lumiracoxib	200 mg	Filmovertrukket tablet	Oral

<u>Medlemsland</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrker</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Lumiracoxib	400 mg	Filmovertrukket tablet	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Frexocel	100 mg	Filmovertrukket tablet	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Frexocel	200 mg	Filmovertrukket tablet	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Frexocel	400 mg	Filmovertrukket tablet	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Stellige	100 mg	Filmovertrukket tablet	Oral

<u>Medlemsland</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrker</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Stellige	200 mg	Filmovertrukket tablet	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Stellige	400 mg	Filmovertrukket tablet	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Exforge	100 mg	Filmovertrukket tablet	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Exforge	200 mg	Filmovertrukket tablet	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Exforge	400 mg	Filmovertrukket tablet	Oral

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMEET FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER VEDRØRENDE ÆNDRINGEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

I september 2004 underrettede indehaveren af markedsføringstilladelsen for rofecoxib (en selektiv Cox-2-hæmmer) EMEA om, at oplysninger fra en ny klinisk undersøgelse (APPROVe) af rofecoxib havde vist risiko for thrombotiske kardiovaskulære hændelser. Disse oplysninger førte til, at indehaveren af markedsføringstilladelsen den 30. september 2004 tilbagetrak Vioxx (rofecoxib) fra verdensmarkedet, og satte spørgsmålstejn ved den kardiovaskulære sikkerhed ved andre Cox-2-hæmmere.

I fortsættelse af drøftelserne på CHMP's plenarmøde i oktober 2004 henstillede Europa-Kommissionen til, at dette folkesundhedsspørgsmål, der vedrører alle aspekter af den kardiovaskulære sikkerhed, herunder thrombotiske hændelser og kardiorenale hændelser, indbringes for CHMP for at få det behandlet efter artikel 31 ("Referrals") i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, når det gælder decentralt godkendte produkter indeholdende celecoxib, etoricoxib og lumiracoxib, og underkastes en gennemgang af CHMP i henhold til artikel 18 i Rådets forordning (EF) nr. 2309/93, med senere ændringer, når det gælder de centralt godkendte produkter indeholdende celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) og valdecoxib (Bextra/Valdyn), hvilket blev påbegyndt i november 2004.

På CHMP's møde i februar 2005 blev den kardiovaskulære sikkerhed drøftet. Der var i CHMP enighed om, at det var nødvendigt at iværksætte en Urgent Safety Restriction vedrørende den kardiovaskulære sikkerhed, med indførelse af nye kontraindikationer og skærpede advarsler og oplysninger om bivirkninger i produktresuméet og indlægssedlen. Urgent Safety Restriction-proceduren blev påbegyndt den 16. februar 2005 og afsluttet den 17. februar 2005.

Den 7. april 2005 anmodede FDA (Food and Drug Administration) og EMEA Pfizer om frivilligt at trække Bextra (valdecoxib) tilbage fra markedet, og Pfizer indvilligede i at indstille salget og markedsføringen af Bextra på verdensplan, mens man afventede de videre drøftelser af det ugunstige risk/benefit-forhold på grundlag af oplysningerne om alvorlige hudreaktioner.

Den 20. april 2005 fremlagde Pfizer under en høring oplysninger om alvorlige hudreaktioner i forbindelse med valdecoxib.

Efter anmodning fra Europa-Kommissionen blev den igangværende undersøgelse af denne lægemiddelklasse udvidet til ud over de kardiovaskulære sikkerhedsaspekter også at omfatte alvorlige hudreaktioner.

Mellem november 2004 og juni 2005 afgav indehaveren af markedsføringstilladelsen en mundtlig redegørelse til CHMP vedrørende de kardiovaskulære og hudrelaterede sikkerhedsaspekter for lumiracoxib den 18. januar 2005.

Den 23. juni 2005 konkluderede CHMP:

- efter vurdering af:
 - de nye oplysninger om rofecoxib fra den kliniske undersøgelse APPROVe, der viste risiko for thrombotiske kardiovaskulære hændelser,
 - oplysningerne om celecoxib i APC-undersøgelsen, som tydede på en dosisrelateret øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser,
 - oplysningerne om valdecoxib og parecoxib i CABG- (koronararterie-bypass transplantation) og CABG II-undersøgelserne, der viste en højere forekomst af alvorlige kardiovaskulære thromboemboliske hændelser i parecoxib/valdecoxib-behandlingsformen sammenlignet med patienter, der får placebo,
 - oplysningerne om etoricoxib i EDGE-undersøgelsen og i samlede analyser af andre kliniske undersøgelser, som tyder på, at den tilknyttede thromboserisiko er højere end for naproxen,

- oplysningerne om lumiracoxib i Target-undersøgelsen, som tyder på en lidt større forekomst af thrombotiske hændelser (navnlig myokardieinfarkt) end for naproxen, at alle foreliggende oplysninger viser øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger fra Cox-2-hæmmere som lægemiddelklasse, og der var i udvalget enighed om, at der er sammenhæng mellem doseringens varighed og størrelse og sandsynligheden for kardiovaskulære reaktioner.

▪ efter vurderingen af oplysningerne om alvorlige hudreaktioner tyder ikke på, at der er nogen sammenhæng mellem lumiracoxib og de usædvanligt mange indberetninger om alvorlige hudreaktioner. I forbindelse med anvendelsen af lumiracoxib var der hverken indberettet om tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse eller erythema multiforme. Eksponeringen er dog begrænset til kliniske undersøgelser.

CHMP bekræftede ændringen af produktinformationen i henhold til den allerede indsendte ansøgning om en type-II-ændring, som blev godkendt i maj 2005, og anmodede om yderligere ændringer.

Ændringerne i produktinformationen vedrørende de kardiovaskulære risici kan sammenfattes således:

- tilføjelse af, at beslutningen om ordinerende af en selektiv COX-2-hæmmer bør baseres på en vurdering af den enkelte patients samlede risici,
- tilføjelse af, at ordinerende læger bør ordinere den laveste virksomme dosering i så kort tid som muligt, og at behovet for smertelindring ofte bør tages op til fornyet vurdering,
- tilføjelse af kontraindikationerne: *konstateret iskæmisk hjertesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom samt perifer arteriel sygdom,*
- tilføjelse af en advarsel om, at kliniske undersøgelser tyder på, at selektive Cox-2-hæmmere kan være forbundet med risiko for thrombotiske hændelser (navnlig myokardieinfarkt og slagtilfælde) i forhold til placebo og nogle NSAIDs,
- tilføjelse af en advarsel til patienter med risikofaktorer for hjertesygdom som f.eks. hypertension, hyperlipidæmi (højt kolesterolniveau), diabetes og rygning,
- tilføjelse af en advarsel til ordinerende læger om at overveje afbrydelse af behandlingen, hvis patienten under behandlingen oplever en forværring af en hvilken som helst af de beskrevne organsystemfunktioner,
- tilføjelse af en advarsel til ordinerende læger om at udvise forsigtighed ved ordinerende af NSAID i kombination med ACE-hæmmere eller angiotensin II receptor-antagonister.

Ændringerne i produktinformationen vedrørende SCAR-undersøgelsen kan sammenfattes således:

- tilføjelse af en advarsel med oplysning om, at de fleste tilfælde af hudreaktioner forekommer inden for den første måned af behandlingen,
- tilføjelse af en advarsel til patienter med tidligere lægemiddelallergi af enhver art,
- tilføjelse af en advarsel for at fremhæve, at der nu med Cox-2-hæmmere er forekommet alvorlige hudreaktioner med dødelig udgang,
- tilføjelse af en detaljeret beskrivelse af de første tegn på hudreaktioner, som fører til behandlingsophør.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CHMP

- er af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende lumiracoxib til de godkendte indikationer fortsat er gunstigt, og at markedsføringstilladelseerne bør opretholdes i overensstemmelse med de reviderede produktresuméer (vedlagt i bilag III til CHMP's udtalelse)
- konkluderede, at den kardiovaskulære sikkerhed og de alvorlige hudreaktioner løbende skal overvåges nøje og vurderes,
- anbefaler opfølgningsforanstaltninger til videre undersøgelse af sikkerheden af lumiracoxib.

BILAG III

PRODUKTRESUME

Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 31 arbitreringssag vedrørende lægemidler indeholdende lumiracoxib. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.

Efter Europa-Kommissionens beslutning vil denne text blive opdateret om nødvendigt af myndighederne i medlemsstaterne. Denne tekst repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tekster.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

{SÆRNAVN} 100 mg filmovertrukne tabletter
{SÆRNAVN} 100 mg filmovertrukne tabletter
{SÆRNAVN} 100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 100 mg filmovertrukken tablet indeholder 100 mg af lumiracoxib.
Hver 200 mg filmovertrukken tablet indeholder 200 mg af lumiracoxib.
Hver 400 mg filmovertrukken tablet indeholder 400 mg af lumiracoxib.

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

100 mg filmovertrukne tabletter: Ovale, røde tabletter med "NVR" præget på én side og "OB" præget på den anden side.

200 mg filmovertrukne tabletter: Ovale, røde tabletter med "NVR" præget på én side og "OC" præget på den anden side.

400 mg filmovertrukne tabletter: Ovale, røde tabletter med "NVR" præget på én side og "OD" præget på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk lindring i behandlingen af osteoarthrose.

Til korttidsvirkende lindring af moderate til svære akutte smerter forbundet med:

- primær dysmenoré,
- dental kirurgi,
- ortopædisk kirurgi.

Beslutningen om at ordinere en selektiv COX-2 hæmmer bør bero på en vurdering af den samlede risiko for den enkelte patient (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

{Særnavn} filmovertrukne tabletter administreres oralt og kan tages med eller uden mad.

Osteoarthrose

Den anbefalede startdosis er 100 mg, én gang daglig. Hos patienter med manglende respons, kan dosis øges til 200 mg daglig, fordelt på 1 eller 2 adskilte doser. Patienter må ikke overskride denne dosis. Den maksimale behandlingsvarighed i kliniske studier var 12 måneder.

Akut smerte

Den anbefalede dosis er 400 mg, én gang daglig. Patienter må ikke overskride denne dosis og behandlingsvarigheden må ikke overskride 5 dage.

Lindring af akut smerte grundet dental kirurgi: Den maksimale behandlingsvarighed i kliniske studier var 24 timer.

Lindring af akut smerte grundet ortopædisk kirurgi: Den maksimale behandlingsvarighed i kliniske studier var 5 dage.

Lindring af smerte grundet primær dysmenorré: Den maksimale behandlingsvarighed i kliniske studier var 3 dage.

Da den kardiovaskulære risiko ved brug af lumiracoxib kan øges med dosis og behandlingsvarighed, bør den kortest mulige behandlingstid og den lavest effektive daglige dosis anvendes. Patientens behov for symptomlindring samt behandlingsrespons bør genovervejes med jævne mellemrum, især hos patienter med osteoarthritis.

Etniske forskelle: Dosis anbefalinger er ens for patienter af asiatisk, negroid og kaukasisk afstamning (se pkt. 5.2)

Ældre: Som med andre lægemidler anvendt hos ældre, er det tilrådeligt at initiere behandling med den lavest anbefalede dosis. Forsigtighed skal udvises hos ældre osteoarthrosepatienter når dosis øges fra 100 mg til 200 mg daglig (se pkt. 4.4 og 5.2).

Patienter med nedsat CYP2C9-metabolisering: Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat CYP2C9 metabolisme (se pkt. 5.2).

Leverinsufficiens: Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild (Child-Pugh 5-6) til moderat (Child-Pugh 7-8) leverinsufficiens. Det tilrådes dog, at initiere behandlingen med den lavest anbefalede dosis hos disse patienter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nyreinsufficiens: Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med creatininclearance ≥ 50 ml/min. Lumiracoxib er kontraindikeret hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens (estimeret creatininclearance ≤ 50 ml/min) se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk brug: {SÆRNAVN} er ikke undersøgt hos børn og er derfor kontraindikeret til børn under 18 år.

4.3 Kontraindikationer

- Kendt overfølsomhed over for lumiracoxib eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Patienter som har oplevet astma, akut rhinitis, nasalpolypper, angioneurotisk ødem, urticaria, eller anden type allergisk reaktion efter indtag af acetylsalicylsyre eller NSAID.
- Patienter med aktivt peptisk ulcus eller gastrointestinal blødning.
- Patienter med inflammatorisk tarmsygdom
- Patienter med venstresidig hjerteinsufficiens (NYHA II-IV).
- Patienter med konstateret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom.
- Patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (estimeret creatininclearance ≤ 50 ml/min).
- Patienter med svær leversygdom (Child-Pugh ≥ 9).
- Tredje trimester af graviditet samt amning (se pkt. 4.6 og 5.3).
- Patienter under 18 år.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Gastrointestinal effekt

Der er set øvre gastrointestinale komplikationer [perforation, ulcera eller blødninger (PUB)], nogle med fatal udgang hos patienter behandlet med lumiracoxib. I kliniske forsøg har få patienter (<0,3%) behandlet med lumiracoxib udviklet perforationer, obstruktion eller blødninger (POB).

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der har den største risiko for at udvikle gastrointestinale komplikationer i forbindelse med NSAID: Ældre, som får andre NSAID eller acetylsalicylsyre samtidig, eller patienter, der tidligere har haft gastrointestinal sygdom som f.eks. ulcera og gastrointestinal blødning.

Der er yderligere øget risiko for gastrointestinale bivirkninger (gastrointestinal ulceration eller andre gastrointestinale komplikationer), når lumiracoxib tages samtidig med acetylsalicylsyre (selv ved lave doser). I langtidsundersøgelser er der ikke vist en signifikant forskel på GI-sikkerheden mellem selektive COX-2 hæmmere + acetylsalicylsyre versus NSAID + acetylsalicylsyre (se pkt. 5.1).

Renal effekt

Renale prostaglandiner kan spille en kompensatorisk rolle i opretholdelse af renal perfusion. Hvis der er kompromitteret renal perfusion, kan administrationen af lumiracoxib derfor forårsage en reduktion i prostaglandindannelsen og sekundært i den renale blodgennemstrømning, og dermed forårsage nedsat nyrefunktion.

Patienter med størst risiko for dette, er de med allerede eksisterende nedsat nyrefunktion, ukompenseret hjertesvigt eller cirrhose samt patienter i behandling med diuretika eller ACE-hæmmere. Monitorering af nyrefunktionen hos disse patienter bør overvejes. Forsigtighed skal udvises når behandling med lumiracoxib initieres hos dehydrerede patienter. Det anbefales at rehydrere patienterne, inden der påbegyndes behandling med lumiracoxib.

Hypertension og ødem

Som med andre lægemidler, der vides at hæmme prostaglandinsyntesen, er der set væskeretention og ødem hos patienter i behandling med lumiracoxib i kliniske studier. Derfor bør lumiracoxib anvendes med forsigtighed hos patienter med hjertesvigt, dysfunktion af venstre ventrikel eller hypertension i anamnesen og hos patienter med allerede eksisterende ødem af anden årsag. Hvis der er kliniske tegn på forværring i disse patienters tilstand, skal der tages relevante forbehold inklusiv seponering af lumiracoxib.

Der bør opretholdes medicinsk relevant supervision når lumiracoxib anvendes til ældre og til patienter med mild nyre-, lever- eller hjertedysfunktion.

Hepatisk effekt

Der er rapporteret stigninger i alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT) på tre gange eller mere end den øvre normalgrænse ($>3 \times \text{ULN}$), i placebo/aktiv-kontrol kliniske studier hos ca. 1,2% af patienterne i kliniske undersøgelser af op til ét års varighed med 100 mg og 200 mg lumiracoxib daglig. Betydelige stigninger ($>8 \times \text{ULN}$) er observeret hos 0,3% behandlet med 100 mg én eller to gange daglig, og hos 0,6% af patienterne behandlet med 200 mg én gang daglig.

Kronisk anvendelse af 400 mg daglig var forbundet med hyppigere og mere betydelige stigninger i ALAT/ASAT. Der er i et længerevarende kontrolleret forsøg med lumiracoxib 400 mg daglig indberettet sjældne tilfælde af hepatitis (se pkt. 4.8).

Enhver patient med symptomer og/eller tegn tydende på leverdysfunktion, eller med abnorm leverfunktionstest, skal monitoreres. Hvis der opstår tegn på leverinsufficiens eller vedvarende abnorm leverfunktionstest (ALAT eller ASAT $>3 \times \text{ULN}$) skal behandling med lumiracoxib seponeres.

Kardiovaskulær effekt

COX-2 selektive hæmmere kan ikke erstatte acetylsalicylsyre som profylakse for kardiovaskulær thromboembolisk sygdom på grund af deres manglende antithrombotiske virkning. Antithrombotisk behandling bør derfor ikke seponeres (se pkt. 4.5 og 5.1).

Kliniske undersøgelser tyder på, at gruppen af selektive COX-2 hæmmere kan være forbundet med en risiko for thrombotiske hændelser (specielt myokardieinfarkt (MI) og apopleksi), i forhold til placebo og nogle NSAID. Da den kardiovaskulære risiko ved brug af lumiracoxib kan øges med dosis og varighed af behandlingen, bør den kortest mulige behandlingstid og den laveste effektive daglige dosis anvendes. Patientens behov for symptomlindring og respons på behandlingen bør løbende revurderes, specielt hos patienter med osteoarthrose (se pkt. 4.2, 4.3, 4.8 og 5.1).

Patienter med særlige risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning) bør kun behandles med lumiracoxib efter nøje overvejelse (se pkt. 5.1).

Hudreaktioner

I forbindelse med overvågning efter markedsføring af NSAID og visse selektive COX-2 hæmmere er der meget sjældent indberettet alvorlige hudreaktioner, nogle fatale, inklusiv exfoliativ dermatitis, Steven-Johnson syndrom og toksisk epidermisk nekrolyse. Patienterne synes at have størst risiko for udvikling af disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet. Disse reaktioner optræder i de fleste tilfælde inden for den første måned af behandlingen. Der er indberettet alvorlige hypersensitivitsreaktioner (anafylakse, angioødem) hos patienter som fik lumiracoxib. Nogle selektive COX-2 hæmmere er blevet sat i forbindelse med en øget risiko for hudreaktioner hos patienter med enhver form for lægemiddelallergi i anamnesen. Behandlingen med lumiracoxib bør seponeres ved den første forekomst af hududslæt, slimhindeaffektioner, eller andre tegn på overfølsomhed.

Generelt

Hvis der under behandlingen sker en forværring inden for et af de ovennævnte organsystemer, skal passende forholdsregler tages og seponering af behandlingen med lumiracoxib bør overvejes.

Brug af lumiracoxib kan, ligesom andre lægemidler der hæmmer COX-2, ikke anbefales til kvinder, der forsøger at blive gravide (se pkt. 4.6).

Ligesom andre NSAID kan lumiracoxib maskere feber og andre tegn på inflammation eller infektion.

{Særnavn} 100 mg og 200 mg filmovertukne tabletter indeholder lactose (23,3 mg og 46,6 mg respektivt). Patienter med sjældne, arvelige problemer med galaktoseintolerance, lappisk laktasemangel eller glucose-galaktose malabsorption, bør ikke tage 100 mg og 200 mg filmovertukne tabletter. Der er dog ikke lactose i {Særnavn} 400 mg filmovertukne tabletter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Orale antikoagulantia: I et interaktionsforsøg mellem lægemidler med raske frivillige i stabil warfarinbehandling, var administration af lumiracoxib 400 mg, én gang daglig i 5 dage, forbundet med ca. 15% stigning i protrombintid. Antikoagulant aktivitet bør derfor monitoreres hos patienter i behandling med warfarin eller tilsvarende midler, særligt i de første dage efter påbegyndelse af eller ændring i dosis af lumiracoxib.

Diuretika, ACE hæmmere og angiotensin II antagonist: NSAID kan nedsætte effekten af diuretika og antihypertensiva. Hos nogle patienter med kompromitteret nyrefunktion (f.eks. dehydrerede patienter eller ældre patienter med kompromitteret nyrefunktion), kan samtidig administration af en ACE-hæmmer eller angiotensin II antagonist og midler der hæmmer cyclooxygenase medføre yderligere forværring af nyrefunktionen, inklusiv muligt akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibelt. Disse interaktioner bør overvejes hos patienter der tager lumiracoxib samtidig med ACE-hæmmere eller angiotensin II antagonist. Kombinationsbehandling med disse lægemidler bør

derfor administreres med forsigtighed, især hos ældre. Patienter bør hydreres tilfredsstillende og det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter initiering af kombinationsbehandling samt regelmæssigt herefter.

Andre NSAID: Lumiracoxib kan anvendes sammen med lav-dosis aspirin. Samtidig administration af lumiracoxib med høje doser aspirin, andre NSAID eller COX-2 hæmmere bør undgås.

Ciclosporin eller tacrolimus: Selvom denne interaktion ikke er undersøgt med lumiracoxib, kan samtidig administration af ciclosporin eller tacrolimus og ethvert NSAID øge den nefrotoksiske effekt af ciclosporin og tacrolimus. Nyrefunktionen skal monitoreres når lumiracoxib anvendes i kombination med et af disse lægemidler.

Farmakokinetiske interaktioner

Den oxidative metabolisme af lumiracoxib er hovedsagelig CYP2C9-medieret. *In vitro* studier indikerer, at lumiracoxib ikke er en signifikant hæmmer af andre cytokrom P450-isoformer, inklusiv CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 og CYP3A4. Baseret på disse studier synes lumiracoxib at have lille potentiale for interaktioner med stoffer der cleaves af cytokrom P450, bortset fra CYP2C9, hvor der er risiko for nedsat clearance af samtidigt administrerede substrater af CYP2C9.

In vivo studier antyder, at lumiracoxib har lille potentiale for interaktioner med CYP2C9 substrater. Der bør dog udvises forsigtighed når lumiracoxib administreres samtidig med substrater af CYP2C9, der har meget smalle terapeutiske indeks, så som phenytoin og warfarin.

På baggrund af *in vitro* studier, forventes interaktioner med plasma-proteinbinding ikke at have klinisk relevant effekt på lumiracoxib eller samtidigt administrerede lægemidler.

Effekt af lumiracoxib på andre lægemidlers farmakokinetik (FK)

Warfarin: I et forsøg med warfarin, som anses for et CYP2C9-substrat der er følsomt over for lægemiddelinteraktioner, havde samtidig administration af lumiracoxib 400 mg ingen effekt på plasma-AUC, C_{max} eller T_{max} af R-warfarin eller S-warfarin. Sammenlignet med placebobehandling, var genfindelse af warfarinmetabolitten S-7-OH i urinen ca. 25% lavere hos patienter behandlet med lumiracoxib.

Methotrexat: Samtidig administration af lumiracoxib ved doser på 400 mg, én gang daglig, havde ingen klinisk signifikant effekt på plasmafarmakokinetikken, plasmaproteinbindingen eller urinudskillelsen af methotrexat og 7-hydroxy methotrexatmetabolitten.

Oral antikonception: Samtidig administration af lumiracoxib påvirkede ikke steady-state farmakokinetik eller effekt af ethinyløstradiol og levonorgestrel. Ændringer i oral antikonception er derfor ikke nødvendigt ved samtidig administration af lumiracoxib.

Litium: Der er set stigninger i plasmaniveauer af litium og fald i nyreudskillelsen af litium ved samtidig administration af NSAID. Ved samtidig administration af lumiracoxib og litium, skal patienterne derfor observeres omhyggeligt for tegn på litiumtoksicitet.

Andre lægemidlers effekt på lumiracoxibs FK

Fluconazol: Samtidig administration af lumiracoxib og den potente CYP2C9-hæmmer fluconazol havde ingen klinisk relevant effekt på lumiracoxibs farmakokinetik eller COX-2 selektivitet.

Omeprazol: Omeprazol havde ingen effekt på lumiracoxibs farmakokinetik.

Antacida: (Aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid) havde ingen klinisk relevant effekt på lumiracoxibs farmakokinetik.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Brug af lumiracoxib frarådes, ligesom alle andre lægemidler der hæmmer COX-2, til kvinder der forsøger at blive gravide.

Brug af lumiracoxib er kontraindiceret i sidste trimester af graviditeten, da det, ligesom andre lægemidler der vides at hæmme prostaglandinsyntesen, kan forårsage uterus-atonie og præmatur lukning af ductus arteriosus.

Brug af lumiracoxib til gravide kvinder er ikke undersøgt i tilstrækkeligt og velkontrollerede kliniske forsøg, og derfor bør det ikke anvendes i de første 2 trimestre af graviditeten, med mindre fordelene for patienten opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det vides ikke om lumiracoxib udskilles i modermælk. Lumiracoxib udskilles i mælken hos diegivende rotter. Kvinder som anvender lumiracoxib bør ikke amme.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke udført studier af om lumiracoxib påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter der oplever svimmelhed, vertigo eller søvnighed under behandlingen med lumiracoxib, bør dog afstå fra at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Lumiracoxib er i kliniske forsøg evalueret med henblik på sikkerhed hos ca. 7.000 patienter, inkluderende ca. 4.000 patienter med osteoarthritis (OA) og 2.100 patienter med reumatoid arthritis (RA) (ca. 1.100 patienter med OA eller RA blev behandlet i 6 måneder og 530 patienter med OA blev behandlet i 1 år).

I kliniske forsøg med patienter med OA eller RA, behandlet med lumiracoxib 200 mg daglig i op til 1 år (ca. 920 patienter i 3 måneder og ca. 250 patienter i 1 år), er følgende bivirkninger indberettet med en højere forekomst end placebo.

[Almindelig (>1/100, <1/10) Usædvanlig (>1/1.000, <1/100) Sjælden (>1/10.000, <1/1.000) Meget sjælden (<1/10.000)]

Infektiøse sygdomme:

Almindelige: Influenzalignende symptomer, luftvejsinfektion (f.eks. bronkitis), urinvejsinfektion
Usædvanlig: Candidiasis, øreinfektion, herpes simplex, tandinfektion

Sygdomme i blod- og lymfesystem

Usædvanlig: Anæmi
Sjældne: Pancytopeni, neutropeni, leukopeni

Psykiske lidelser

Usædvanlig: Depression, søvnløshed, angst

Sygdomme i nervesystemet

Almindelige: Svimmelhed, hovedpine
Usædvanlig: Synkope, hypoæstesi, migræne, paræstesi, dysgeusi, vertigo, tinnitus

Øjensygdomme

Usædvanlig: Konjunktivitis, tørre øjne, synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn)
Sjældne: Keratitis

Hjertesygdomme

Usædvanlig: Palpitationer, myokardieinfarkt*

Sjældne: Hjertesvigt, atrioventrikulært blok grad I

Karsygdomme

Usædvanlig: Venøs insufficiens, hypotension, cerebrovaskulære tilfælde*

Sygdomme i åndedrætsorganer

Almindelige: Hoste, faryngitis

Usædvanlig: Dyspnø, epistaxis, rinitis, sinus congestion, astma

Gastrointestinale sygdomme

Almindelige: Abdominal smerter, obstipation, diarré, dyspepsi, kvalme, opkastning, flatulens

Usædvanlig: Gastroduodenalt ulcus, gastroduodenitis, esophagitis, abdominal udspiling, stomatitis aphthae, mundtørhed, dysfagi, epigastrisk ubehag, ræben, gastroesophageal reflux, gingivitis, hyperaciditet, tandsmerter

Sjælden: Gastrointestinal blødning

Sygdomme i lever og galdeveje

Sjældne: Cholecystitis, cholelithiasis, hepatitis

Sygdomme i hud og subkutane væv

Usædvanlig: Kontusion, exanthem, pruritus, udslæt, urticaria

Sjælden: Angioneurotisk ødem

Sygdomme i bevægeapparatet

Usædvanlig: Hævede led, muskelkramper, artralgi

Sygdomme i nyre- og urinveje

Usædvanlig: Dysuri, øget urinfrekvens, cystitis

Sjældne: Chromatur, nyresvigt

Lidelser i det reproduktive system

Sjælden: Erektile dysfunktion

Almene lidelser

Almindelige: Træthed, ødem (f.eks. underekstremiteter)

Usædvanlig: Øget eller nedsat appetit, brystmerter, rigor, tørst

Sjælden: Anafylaksi

Undersøgelser

Usædvanlig: Stigninger i alaninaminotransferase, stigninger i aspartataminotransferase, stigninger i blod-creatinin, stigninger i blod-urinstof, stigninger i gamma-glutamyltransferase, vægtstigninger.

Sjældne: Stigninger i blod-bilirubin, stigninger i blod-glukose.

* Baseret på analyser af kontrollerede kliniske langtidsundersøgelser med placebo og lægemidler, er selektive COX-2 hæmmere blevet sat i forbindelse med en øget risiko for alvorlige arterielle thrombotiske hændelser, inklusive myokardieinfarkt og apopleksi. Den absolutte risikoøgning for sådanne hændelser overstiger sandsynligvis ikke 1% pr. år baseret på eksisterende data (*Ikke almindelig*).

Ca. 1.100 patienter blev behandlet med lumiracoxib i analgetiske kliniske forsøg (smerter efter tandoperation, primær dysmenoré og smerter efter ortopædisk operation). Bivirkningsprofilen svarede generelt til den, der er rapporteret i OA- og RA-forsøg. Der har i forsøgene vedrørende smerter efter ortopædiske operationer været hyppigere indberetninger af anæmi, selvom frekvensen svarede til placebos.

Følgende sjældne alvorlige bivirkninger er indberettet i forbindelse med brug af NSAID og kan ikke udelukkes for lumiracoxib: Nefrotoksicitet inklusiv interstitiel nefritis og nefrotisk syndrom og

nyresvigt; hepatotoksicitet inklusiv leversvigt og gulsot; cutaneo-mucosale bivirkninger og svære hudreaktioner.

Daglige doser af 400 mg lumiracoxib er, sammenlignet med daglige doser af 200 mg, forbundet med en relativ højere forekomst af lægemiddelrelaterede bivirkninger, specielt gastrointestinale, neurologiske og psykiatriske hændelser.

4.9 Overdosering

Der er ingen klinisk erfaring med overdosering. Der er administreret gentagne doser af lumiracoxib 1.200 mg, én gang daglig i 4 uger, til patienter med rheumatoid arthritis uden klinisk signifikante bivirkninger.

Ved mistanke om overdosis skal der tages relevante, understøttende medicinske forholdsregler, så som eksempelvis ventrikeltømning, klinisk supervision og, hvis dette er nødvendigt, institueres symptomatisk behandling.

På grund af den høje proteinbinding, er det ikke sandsynligt, at lægemidlet kan fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiinflammatoriske og antirheumatiske lægemidler, non-steroid, coxiber, ATC-kode: M01 AH 06

Virkningsmekanisme

Lumiracoxib er indenfor det kliniske dosisområde en oral aktiv selektiv cyclo-oxygenase-2 (COX-2) hæmmer.

Cyclooxygenase er ansvarlig for dannelsen af prostaglandiner. Der er identificeret to isoformer, COX-1 og COX-2. COX-2 er isoformen af det enzym, som induceres af proinflammatoriske stimuli, og som man mener hovedsagelig har ansvaret for syntesen af prostanoide mediatorer for smerte, inflammation og feber. COX-2 er også involveret i ovulation, implantation og lukning af ductus arteriosus, regulering af nyrefunktionen og funktioner i centralnervesystemet (induktion af feber, smerteopfattelse og kognitive funktioner). Det spiller muligvis også en rolle i ulcusheling. COX-2 er identificeret i væv omkring gastriske ulcera hos mennesker, men dets relevans ved heling af ulcera er ikke fastslået.

Forskellen i antithrombocytaktivitet mellem COX-1-hæmmende NSAID og COX-2 selektive hæmmere kan være af klinisk betydning for patienter med risiko for udvikling af thrombotiske hændelser. COX-2 selektive hæmmere reducerer dannelsen af systemiske (og dermed muligvis endotel-deriveret) prostacyclin uden at påvirke thromboxani blodpladerne. Den kliniske betydning af disse fund er endnu ikke klarlagt. I alle kliniske, farmakologiske undersøgelser forårsagede lumiracoxib, dosisafhængig hæmning af COX-2 i plasma uden hæmning af COX-1. Selektiv hæmning af COX-2 med lumiracoxib giver anti-inflammatorisk og analgetisk effekt. Administration af 100 mg, 200 mg eller 400 mg, én gang daglig medfører >90% maksimal hæmning af COX-2. Der er hos raske frivillige ingen signifikant hæmning af COX-1 (vurderet som *ex vivo* hæmning af tromboxan B₂) ved op til 800 mg. Lumiracoxib 800 mg daglig medførte ingen klinisk betydningsfuld hæmning af den gastriske prostaglandinsyntese og påvirkede ikke trombocytfunktionen.

Virkningsgrad

Hos patienter med osteoarthrose gav lumiracoxib i doser på op til 200 mg, 1 gang daglig, signifikant forbedring af smerter, stivhed, funktion og patientvurdering af sygdomsstatus. Disse gavnlige

virksomheder blev opretholdt i op til 52 uger. Der er ingen yderligere fordele ved at øge dosis til 400 mg daglig.

Lumiracoxib 400 mg har i kliniske forsøg lindret smerte i akutte analgetiske modeller af post-operative tandsmerter, post-operative ortopædiske smerter og primær dysmenoré. I enkelt-dosisforsøg med post-operative tandsmerter indtrådte den analgetiske effekt inden for 45 minutter og varede op til 24 timer efter dosering. Lumiracoxib 400 mg, én gang daglig var effektivt smertelindrende i korterevarende kliniske forsøg med gentagne doser ved post-operative ortopædiske smerter og smerter fra primær dysmenoré.

Sikkerhed

The Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET)

TARGET, et 12 måneders, dobbeltblindet, fase III studie inkluderende 18.325 osteoartrrose patienter randomiseret til lumiracoxib 400 mg én gang daglig (to til fire gange den anbefalede dosis), naproxen 500 mg to gange daglig eller ibuprofen 800 mg tre gange daglig. TARGET inkluderede patienter som fik lavdosis acetylsalicylsyre (75-100 mg) til primær eller sekundær forebyggelse af koronar hjertelidelse. Randomiseringen var stratificeret i forhold til brugen af lavdosis acetylsalicylsyre (24% af patienterne i hele studiepopulationen) og alder.

Gastrointestinal effekt i TARGET (12 måneders studie)

Det primære effektmål var distributionen af tid versus hændelser af konkrete eller sandsynlige ulcuskomplicationer (POB) i den øvre mavetarmkanal.

- I studiepopulationen som ikke brugte lavdosis acetylsalicylsyre, var incidensen af POB 14/6.950 patienter (0,2%) for lumiracoxib mod 64/6.968 patienter (0,92%) for NSAID, med et risikoforhold (RF) på 0,21 [95% konfidensinterval (KI) 0,12-0,37] $p < 0,0001$
- I lavdosis acetylsalicylsyregruppen var incidensen af POB 15/2.167 (0,69%) for lumiracoxib mod 19/2.159 patienter (0,88%) for NSAID, med et RF på 0,79 [95% KI 0,40-1,55] (ikke statistisk signifikant).
- I den samlede studiepopulation var incidensen af POB 29/9.117 (0,32%) for lumiracoxib mod 83/9.127 patienter (0,91%) for NSAID med et RF på 0,34 [95% KI 0,22-0,52] $p < 0,0001$

Cardiovaskulær effekt i TARGET (12 måneders studie)

Det primære kardiiovaskulære (KV) effektmål undersøgt var Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) endpoint: Bekræftet eller sandsynligt myokardieinfarkt (klinisk eller ikke symptomgivende), slagtilfælde (iskæmisk eller hæmoragisk) og KV-død. Der var ingen signifikante forskelle mellem lumiracoxib og NSAID. APTC-hændelsesraten var dog numerisk højere for lumiracoxib end for naproxen, men lavere end for ibuprofen.

- I studiepopulationen som ikke brugte lavdosis acetylsalicylsyre, var incidensen af APTC-hændelser 35/6.950 patienter (0,50%) for lumiracoxib mod 27/6.968 patienter (0,39%) for NSAID med et RF på 1,22 [95% KI 0,74-2,02] $p = 0,4343$. Sammenlignet individuelt med ibuprofen og naproxen var RF respektivt 0,94 [95% KI 0,44-2,04] $p = 0,8842$ og 1,49 [95% KI 0,76-2,92] $p = 0,2417$.
- I lavdosis acetylsalicylsyregruppen var incidensen af APTC-hændelser 24/2.167 patienter (1,11%) for lumiracoxib mod 23/2.159 patienter (1,07%) for NSAID, med et RF på 1,04 [95% KI 0,59-1,84] $p = 0,8918$. Sammenlignet individuelt med ibuprofen og naproxen var RF respektivt 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 samlede studiepopulation var incidensen af APTC-hændelser 59/9.117 (0,65%) for lumiracoxib mod 50/9.127 patienter (0,55%) for NSAID med et RF på 1,14 [95% KI 0,78-1,66] $p = 0,5074$. Sammenlignet individuelt med ibuprofen og naproxen, var RF respektivt 0,76 [95% KI 0,41-1,40] $p = 0,3775$ og 1,46 [95% KI 0,89-2,37] $p = 0,1313$.

MI-hændelser i TARGET (12 måneders studie)

Der var ingen statistisk signifikant forskel i incidensen af MI (klinisk MI og ikke symptomgivende MI) mellem lumiracoxib og NSAID.

- I studiepopulationen som ikke brugte lavdosis acetylsalicylsyre, var incidensen af MI-hændelser 14/6.950 patienter (0,20%) for lumiracoxib mod 9/6.968 patienter (0,13%) for NSAID med et RF på 1,47 [95% KI 0,63-3,39] $p=0,3706$. Sammenlignet individuelt med ibuprofen og naproxen var RF respektivt 0,75 [95% KI 0,20-2,79] $p=0,6669$ og 2,37 [0,95% KI 0,74-7,55] $p=0,1454$.
- I lavdosis acetylsalicylsyregruppen var incidensen af MI-hændelser 9/2.167 patienter (0,42%) for lumiracoxib mod 8/2.159 patienter (0,37%) for NSAID, med et RF på 1,14 [95% KI 0,44-2,95] $p=0,7899$. Sammenlignet individuelt med ibuprofen og naproxen var RF respektivt 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 samlede studiepopulation var incidensen af MI-hændelser 23/9.117 (0,25%) for lumiracoxib mod 17/9.127 patienter (0,19%) for NSAID med et RF på 1,31 [95% KI 0,70-2,45] $p=0,4012$. Sammenlignet individuelt med ibuprofen og naproxen, var RF respektivt 0,66 [95% KI 0,21-2,09] $p=0,4833$ og 1,77 [95% KI 0,82-3,84] $p=0,1471$.

Den kardiovaskulære sikkerhed af lumiracoxib ud over 1 års brug er ikke klarlagt.

Kardiorenal effekt i TARGET (12 måneders studie)

For det systoliske blodtryk var den gennemsnitlige ændring fra basislinien +0,4 mmHg for lumiracoxib og +2,1 mmHg for NSAID ($p<0,0001$). For det diastole blodtryk var den gennemsnitlige ændring fra basislinien -0,1 mmHg for lumiracoxib og +0,5 mmHg for NSAID ($p<0,0001$). Antallet af frafald i TARGET grundet ødem var ikke signifikant forskelligt mellem lumiracoxib (43) og NSAID (55). Antallet af frafald grundet hændelser relateret til hypertension var heller ikke signifikant forskellig mellem lumiracoxib (37) og NSAID (52).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Lumiracoxib absorberes hurtigt efter oral administration. 15 minutter efter administration af 400 mg, når plasmakoncentrationen 0,6 µg/ml, hvilket er tilstrækkeligt til at opnå mere end 90% hæmning af COX-2. Median t_{max} er ca. 2 timer efter dosering. Over dosisspændet 25-800 mg, øges omfanget af optagelsen (AUC) dosisproportionalt, og maksimal plasma-koncentration (C_{max}) er omtrent dosisproportional. Efter administration af 400 mg, én gang daglig, er C_{max} ca. 9 µg/ml og AUC ca. 31 µg t/ml.

Lumiracoxibs absolutte biotilgængelighed er ca. 74%.

Mad har ingen signifikant effekt på hverken C_{max} eller AUC af lumiracoxib, når enten 200 mg eller 400 mg fillovertrukne tabletter af {SÆRNAVN} administreredes med et måltid med høj fedtprocent. {Særnavn} fillovertrukne tabletter kan administreres uden hensyntagen til måltider.

Distribution

Lumiracoxib bindes i udstrakt grad til plasmaproteiner ($\geq 98\%$), og bindingen er koncentrationsuafhængig over spændet 0,1-100 µg/ml.

Fordelingsvolumen (V_{ss}) er 9 l.

Ca. 5 timer efter dosering er koncentrationen af lumiracoxib i human synovialvæske hos patienter med rheumatoid arthritis højere end i plasma og vedbliver at være betragteligt højere i resten af dosisintervallet (AUC₁₂₋₂₄ i synovialvæske er 2,6 gange højere end i plasma). Der er ikke observeret forskelle i omfanget af lumiracoxib-proteinbinding i synovialvæske sammenlignet med plasma.

Lumiracoxib passerer placenta hos rotter og kaniner.

I en rotte-inflammationsmodel påvistes, 1 time efter oral administration af ^{14}C -mærket lumiracoxib, radioaktivitetsratio målt ved inflammationsstedet versus radioaktivitetsratio målt i blod i forholdet 2:1 og 8:1 fire timer efter dosering. Dette indikerer, at lumiracoxib og/eller dets metabolitter fordeles og forbliver med forskellige præferencer i inflammatorisk væv.

Biotransformation

Hos mennesker metaboliseres lumiracoxib i udstrakt grad via leveren. Den oxidative metabolisme af lumiracoxib er primært medieret af CYP2C9.

Uomdannet lumiracoxib er den primære bestanddel af den totale mængde lægemiddelrelaterede materiale i plasma. Der er identificeret 3 større metabolitter i plasma: 4'-hydroxy-lumiracoxib, 5-carboxy-lumiracoxib og 4'-hydroxy-5-carboxy-lumiracoxib. Derudover dannes forskellige konjugater (glucuronider og sulfater) af disse metabolitter. 4'-hydroxymetabolitten har samme potens og COX-2 selektivitet som lumiracoxib.

Koncentrationen af 4'-hydroxymetabolitten i plasma og synovialvæsken er lav, og bidrager dermed med al sandsynlighed ikke til effekten. Andre metabolitter er ikke aktive som COX-1 eller COX-2 hæmmere.

Elimination

Lumiracoxib elimineres primært via hepatisk metabolisme. Efter administration af enkeltdosis lumiracoxib 400 mg til raske frivillige, udskiltes 54% af det lægemiddelrelaterede materiale i urinen og 43% i fæces. Kun ca. 5% af den administrerede dosis kunne genfindes i ekskrementerne som uomdannet lumiracoxib.

Plasma-clearance er 7,7 l/t.

Den gennemsnitlige halveringstid for lumiracoxib er ca. 4 timer. Lumiracoxib akkumuleres ikke i plasma ved administration 1 eller 2 gange daglig, og steady-state opnås på første administrationsdag uden stigning i $C_{\max}$ eller AUC efter forlænget dosering.

Patientkarakteristika

Køn:

Der er ingen forskel i optagelse af lumiracoxib hos mænd og kvinder.

Ældre:

Der er hos ældre patienter (over 65 år) set 15% stigning i AUC sammenlignet med hos yngre patienter. Dosisjustering til ældre er ikke nødvendig.

Race:

Lumiracoxibs farmakokinetik er ens hos patienter af asiatisk, negroid og kaukasisk afstamning.

CYP2C9-polymorfisme:

Der er på baggrund af såvel plasmaoptagelsen af lumiracoxib som farmakogenetiske analyser, ikke fundet tegn på, at lumiracoxiboptagelsen er øget hos patienter med CYP2C9-genotyper forbundet med nedsat metabolisk clearance. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat CYP2C9-metabolisme.

Leverinsufficiens:

Lumiracoxiboptagelsen ændredes ikke hos patienter med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh score 7-8) sammenlignet med raske frivillige. Der sås ingen forskel i plasma-proteinbindingen mellem de 2 grupper. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med mild eller moderat leverinsufficiens. Lumiracoxibs farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh ≥ 9).

Nyreinsufficiens:

Der er set 33% fald i lumiracoxib C_{max} og 27% fald i AUC ved administration af lumiracoxib til patienter med terminal nyresygdom sammenlignet med raske frivillige. Gennemsnitlig eksponering for den aktive 4'-hydroxy-lumiracoxibmetabolit var stort set uændret. Plasma-proteinbindingen af lumiracoxib hos patienter med terminal nyresygdom svarede til den hos raske frivillige. Dialyse har ingen effekt på optagelsen af lumiracoxib eller dets aktive metabolit. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens. Selvom nyreinsufficiens ikke påvirker farmakokinetikken af lumiracoxib og dets aktive metabolit signifikant, er brug af lumiracoxib til patienter med moderat til svær nyreinsufficiens kontraindiceret på grund af risiko for yderligere forværring af nyrefunktionen på grund af cyclooxygenase-hæmningen (se pkt. 4.3 og pkt. 4.4).

Hypertensive patienter:

Lumiracoxib påvirker ikke blodtryksskontrollen hos hypertensive patienter og adskilte sig i kliniske forsøg ikke fra placebo med hensyn til nyopstået hypertension.

Pædiatriske patienter:

Lumiracoxibs farmakokinetik er ikke undersøgt hos børn.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Lumiracoxib er i prækliniske forsøg vist hverken at være mutagent eller carcinogent. Der er induceret kromosomafvigelser i V79-celler ved høje, cytotoxiske koncentrationer af lumiracoxib, som ikke anses som værende biologisk relevante for mennesker. Der var ingen indikation af genotoksisk potentiale i 3 *in vivo* rotteforsøg (mikronukleus-test i knoglemarv og lever samt lever comet-assay).

I toksicitetsforsøg med gentagne doser til rotter og aber var målorganerne gastrointestinalkanal og nyrer. Der sås hos rotter (26 ugers forsøg) og aber (39 ugers forsøg) ingen uønskede hændelser i disse organer ved systemisk optagelse af henholdsvis 6,5 og 22 gange større end hos mennesker efter en dosis på 200 mg.

Lumiracoxib var ikke teratogent i reproduktionstoksicitetsforsøg med rotter og kaniner ved doser svarende til systemisk optagelse 10,4 (rotter) og 38 (kaniner) gange større end det humane terapeutiske niveau efter en dosis på 200 mg. Hos rotter var forekomsten af præ-implantationstab øget ved en dosis på 100 mg/kg/dag (10,4 gange den humane terapeutiske optagelse efter en dosis på 200 mg), som forårsagede maternal toksicitet.

Resorptionsforekomsten var øget hos kaniner ved en optagelse ca. 9 gange den humane optagelse efter en dosis på 200 mg. Ved niveauet uden embryo/føtal påvirkning, var den systemiske optagelse 8,6 (rotter) og 2,2 (kaniner) gange højere end hos mennesker efter en dosis på 200 mg. Der er i forsøg vedrørende præ- og post-natal udvikling hos rotter set en stigning i dødfødte unger og reduceret embryo/føtal overlevelse ved maternalt toksiske doser ≥ 3 mg/kg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Filmovertrukne tabletter 100 mg:

Kerne:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK; croscarmellosenatrium; lactosemonohydrat; povidon; titandioxid; magnesiumstearat

Overtræk:

Hypromellose; Macrogol; talcum; jernoxid rød (E 172); jernoxid sort (E 172) og titandioxid (E 171).

Filmovertrukne tabletter 200 mg:

Kerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk; croscarmellosenatrium; lactosemonohydrat; povidon; titandioxid; magnesiumstearat

Overtræk:

Hypromellose; macrogol; talcum; jernoxid rød (E 172); jernoxid sort (E 172) og titandioxid (E 171).

Filmovertrukne tabletter 400 mg:

Kerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk; croscarmellosenatrium; povidon; magnesiumstearat

Overtræk:

Hypromellose; macrogol; talcum; jernoxid rød (E 172); jernoxid sort (E 172) og titandioxid (E 171).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

24 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige forholdsregler.

6.5 Emballage (art og indhold)

Klare PVC/aluminiumblister i pakninger indeholdende 2, 4, 5, 10, 20, 30, 50, 100 eller 600 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering samt bortskaffelse

Ikke relevant.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG IV
BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Registreringsindehaverens opfølgende foranstaltninger

På CHMP's anmodning indvilgede indehaveren af markedsføringstilladelsen i at træffe følgende opfølgende foranstaltninger:

Område	Beskrivelse
Klinisk aspekt 1	Indehaveren af markedsføringstilladelsen udarbejder og udbreder en lægevejledning om behandlingsvalg til brug for læger, der ordinerer lumiracoxib.
Klinisk aspekt 2	Indehaveren af markedsføringstilladelsen foretager undersøgelser blandt læger for at kontrollere, at lægemidlet anvendes korrekt.
Klinisk aspekt 3	Indehaveren af markedsføringstilladelsen yder støtte til en række faglige arrangementer for sagkyndige inden for sundhedssektoren, herunder ordinerende læger og farmaceuter.
Klinisk aspekt 4	Indehaveren af markedsføringstilladelsen foretager en kontrolundersøgelse af behandlingsforløb med det ordinerede lægemiddel.
Klinisk aspekt 5	Indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemfører en databaseundersøgelse af anvendelsen af lumiracoxib og andre markedsførte NSAID's og COX-2-hæmmere.
Klinisk aspekt 6	Indehaveren af markedsføringstilladelsen foretager hasteindberetning af de alvorlige bivirkninger, som er opført på den godkendte liste.
Klinisk aspekt 7	Indehaveren af markedsføringstilladelsen overvåger og foretager periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger af de bivirkninger, som er opført på den godkendte liste.