

## **ANHANG I**

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORMEN, DER  
STÄRKEN DER ARZNEIMITTEL, DER ARTEN DER ANWENDUNG UND DER INHABER  
DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN  
SOWIE NORWEGEN UND ISLAND**

<u>EU Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Prexige	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Prexige	200 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Prexige	400 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Lumiracoxib	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Lumiracoxib	200 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Lumiracoxib	400 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Frexcel	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Frexcel	200 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Frexcel	400 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Stellige	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

<u>EU Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Stellige	200 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Stellige	400 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Exforge	100 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Exforge	200 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Vereinigtes Königreich	Exforge	400 mg	Filmtablette	Zum Einnehmen

**ANHANG II**

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA  
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES  
ARZNEIMITTELS**

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DIE ÄNDERUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Im September 2004 teilte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Rofecoxib (ein selektiver COX-2-Hemmer) der EMEA mit, dass neue Daten zu Rofecoxib aus einer klinischen Studie (APPROVe) auf ein Risiko thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse hinweisen. Diese Daten führten zur weltweiten Marktrücknahme von Vioxx (Rofecoxib) durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen am 30. September 2004 und warfen Fragen zur kardiovaskulären Sicherheit anderer COX-2-Hemmer auf.

Nach Beratungen in der Plenarsitzung des CHMP im Oktober 2004 empfahl die Europäische Kommission, diese Frage der öffentlichen Gesundheit zu sämtlichen Aspekten der kardiovaskulären Sicherheit, einschließlich thrombotischer und kardioreneraler Ereignisse, für dezentral zugelassene Arzneimittel, die Celecoxib, Etoricoxib oder Lumiracoxib enthalten, in Gemeinschaftsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EC in der aktuellen Fassung zu bewerten, und zentral zugelassene Arzneimittel, die Celecoxib (Onsenal), Parecoxib (Dynastat/Rayzon) oder Valdecoxib (Bextra/Valdyn) enthalten, einem Prüfverfahren nach Artikel 18 der Verordnung des Rates (EWG) Nr. 2309/93 in der aktuellen Fassung zu unterziehen. Diese Verfahren wurden im November 2004 eingeleitet.

In der Sitzung des CHMP im Februar 2005 fanden Erörterungen zur kardiovaskulären Sicherheit statt. Der CHMP kam überein, dass eine Notfallmaßnahme (Urgent Safety Restriction) zur kardiovaskulären Sicherheit erforderlich war, um neue Gegenanzeigen aufzunehmen und die Warnhinweise und Informationen zu Nebenwirkungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu verschärfen. Diese Notfallmaßnahme wurde am 16. Februar 2005 eingeleitet und am 17. Februar 2005 abgeschlossen.

Am 7. April 2005 forderten die Food and Drug Administration (FDA) und die EMEA Pfizer auf, Bextra (Valdecoxib) in Eigeninitiative vom Markt zu nehmen und Pfizer stimmte zu, den Verkauf und die Vermarktung von Bextra weltweit auszusetzen, bis weitere Erörterungen über das Nutzen-Risiko-Verhältnis aufgrund von Daten zu schwerwiegenden Hautreaktionen abgeschlossen sind.

Am 20. April 2005 legte Pfizer bei einer mündlichen Anhörung Daten zu schwerwiegenden Hautreaktionen für Valdecoxib vor.

Auf Verlangen der Europäischen Kommission wurde der Umfang der laufenden Klassenüberprüfung um die Beurteilung von schwerwiegenden Hautreaktionen zusätzlich zu den kardiovaskulären Sicherheitsaspekten erweitert.

Zwischen November 2004 und Juni 2005 hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gegenüber dem CHMP in mündlichen Anhörungen zu kardiovaskulären und dermatologischen Sicherheitsaspekten für Lumiracoxib am 18. Januar Stellung genommen.

Am 23. Juni 2005 kam der CHMP zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Nach der Bewertung
  - der neuen Daten zu Rofecoxib aus der klinischen APPROVe-Studie, die ein Risiko thrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse erkennen ließen;
  - der neuen Daten zu Celecoxib aus der APC-Studie, die ein erhöhtes dosisabhängiges Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse vermuten ließen;
  - der Daten zu Valdecoxib und Parecoxib aus der CABG- (Coronary Artery Bypass Graft) und der CABG-II-Studie, in denen sich eine höhere Rate schwerwiegender kardiovaskulärer thromboembolischer Ereignisse der Parecoxib/Valdecoxib-Behandlungsgruppe im Vergleich zu der mit Placebo behandelten Patientengruppe zeigte;
  - der Daten zu Etoricoxib aus der EDGE-Studie und aus gepoolten Analysen anderer klinischer Studien, die einen Zusammenhang mit einem höheren thrombotischen Risiko als bei Naproxen vermuten ließen;

- der Daten zu Lumiracoxib in der TARGET-Studie, die einen geringfügigen Anstieg thrombotischer Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt) gegenüber Naproxen vermuten ließen;

zeigen alle verfügbaren Daten ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen für COX-2-Hemmer als Klasse; der CHMP stimmte darin überein, dass ein Zusammenhang zwischen der Einnahmedauer und –dosierung und der Wahrscheinlichkeit einer kardiovaskulären Reaktion besteht.

- Laut der Beurteilung der Daten zu schwerwiegenden Hautreaktionen scheint Lumiracoxib nicht mit einer ungewöhnlich hohen Zahl schwerwiegender Hautreaktionen verbunden zu sein. Im Zusammenhang mit der Verwendung von Lumiracoxib wurden keine Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrose oder Erythema multiforme berichtet. Die Exposition beschränkt sich jedoch auf klinische Studien.

Der CHMP bestätigte die Änderungen in der Produktinformation, die bereits im Rahmen einer Typ II-Änderung im Mai 2005 umgesetzt wurden, und verlangte weitere zusätzlich Änderungen.

Die Änderungen der Produktinformation in Bezug auf kardiovaskuläre Reaktionen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Aufnahme eines Hinweises, dass die Entscheidung über die Verschreibung eines selektiven COX-2-Hemmerns auf einer Beurteilung der Gesamtrisiken für den einzelnen Patienten basieren sollte;
- Aufnahme eines Hinweises, dass Verordner die geringste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum einsetzen sollten und dass die Notwendigkeit der Schmerzlinderung wiederholt neu bewertet werden sollte;
- Aufnahme der Gegenanzeigen *klinisch gesicherte koronare Herzerkrankung und/oder zerebrovaskuläre Erkrankungen und periphere arterielle Verschlusskrankheit*;
- Aufnahme eines Warnhinweises zu klinischen Studien, die erkennen lassen, dass selektive COX-2-Hemmer mit einem Risiko für thrombotische Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt und Schlaganfall) im Vergleich zu Placebo und einigen NSAR verbunden sein können;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Patienten mit Risikofaktoren für Herzerkrankungen wie Hypertonie, Hyperlipidämie (hohe Cholesterinspiegel), Diabetes mellitus und Rauchen;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Verordner, ein Absetzen der Behandlung zu erwägen, wenn während der Behandlung bei dem Patienten Verschlechterungen in den beschriebenen Organfunktionen auftreten;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Verordner, NSAR in Verbindung mit ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit gebührender Vorsicht zu verschreiben.

Die Änderungen der Produktinformation im Zusammenhang mit schwerwiegenden Hautreaktionen (SCAR=Serious Cutaneous Adverse Reactions) lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Aufnahme eines Warnhinweises, in dem mitgeteilt wird, dass Hautreaktionen in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats auftreten;
- Aufnahme eines Warnhinweises für Patienten mit einer Arzneimittelallergie in der Vorgeschichte;
- Aufnahme eines Warnhinweises zur Betonung, dass es bei COX-2-Hemmern bereits zu schwerwiegenden Hautreaktionen mit tödlichem Ausgang gekommen ist;
- Aufnahme einer ausführlichen Beschreibung der ersten Anzeichen von Hautreaktionen, die zum Absetzen der Behandlung führen sollten.

## **BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Der CHMP

- ist der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die Lumiracoxib für die vereinbarten Anwendungsbereiche enthalten, weiterhin positiv ist und die Genehmigungen für das Inverkehrbringen gemäß den überarbeiteten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (siehe Anhang III des CHMP-Gutachtens) aufrechterhalten werden sollen;
- schlussfolgert, dass die kardiovaskuläre Sicherheit sowie schwerwiegende Hautreaktionen kontinuierlich und sorgfältig beobachtet und beurteilt werden sollen;
- empfiehlt Folgemaßnahmen zur weiteren Untersuchung der Sicherheit von Lumiracoxib.

### **ANHANG III**

#### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

**Anmerkung: Diese Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 31 für Arzneimittel die Lumiracoxibhaltigen Arzneimitteln enthalten. Dieser Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.**

**Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Aufsichtsbehörden der Mitgliedsstaaten die Produktinformation gegebenenfalls überarbeiten. Aus diesem Grunde kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Produktmerkmale nicht dem endgültigen Text entspricht.**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{HANDELSNAME} 100 mg Filmtabletten  
{HANDELSNAME} 200 mg Filmtabletten  
{HANDELSNAME} 400 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette mit 100 mg enthält: 100 mg Lumiracoxib.  
Jede Filmtablette mit 200 mg enthält: 200 mg Lumiracoxib  
Jede Filmtablette mit 400 mg enthält: 400 mg Lumiracoxib

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

100 mg Filmtabletten: Ovaloide, rote Tabletten mit der Prägung „OB“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.

200 mg Filmtabletten: Ovaloide, rote Tabletten mit der Prägung „OC“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.

400 mg Filmtabletten: Ovaloide, rote Tabletten mit der Prägung „OD“ auf der einen Seite und „NVR“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen).

Linderung von mittleren bis starken akuten Schmerzen bei:

- primärer Dysmenorrhö,
- Zahnoperationen,
- orthopädischen Operationen.

Bei der Entscheidung, einen selektiven COX-2-Hemmer zu verschreiben, muss das individuelle Gesamtrisiko des Patienten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) berücksichtigt werden.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

{Handelsname} Filmtabletten werden oral angewendet und können unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen)

Empfohlen wird eine Initialdosis von 100 mg einmal pro Tag. Bei Patienten, die darauf nicht ansprechen, kann die Dosis auf 200 mg täglich, verabreicht in einer oder zwei Dosen, erhöht werden. Patienten sollten diese Dosis nicht überschreiten. Die maximale Behandlungsdauer in klinischen Studien war 12 Monate.

### Akute Schmerzen

Empfohlen wird eine Dosis von 400 mg einmal täglich. Patienten sollten diese Dosis und eine Behandlungsdauer von 5 Tagen nicht überschreiten.

Linderung von akuten Schmerzen bei Zahnoperationen: Die maximale Behandlungsdauer in klinischen Studien war 24 Stunden.

Linderung von akuten Schmerzen bei orthopädischen Operationen: Die maximale Behandlungsdauer in klinischen Studien war 5 Tage.

Linderung von akuten Schmerzen bei primärer Dysmenorrhö: Die maximale Behandlungsdauer in klinischen Studien war 3 Tage.

Lumiracoxib sollte in der niedrigsten wirksamen Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum verabreicht werden, da das kardiovaskuläre Risiko einer Lumiracoxib-Therapie mit Dosis und Behandlungsdauer ansteigen kann. Die Therapienotwendigkeit sowie das Ansprechen auf die Therapie sollten regelmäßig überprüft werden, insbesondere bei Patienten mit aktiver Arthrose.

*Ethnische Unterschiede:* Die Dosierungsempfehlungen sind gleich für Patienten mit schwarzer Hautfarbe, Asiaten und Kaukasier (siehe Abschnitt 5.2).

*Ältere Patienten:* Wie bei anderen Arzneimitteln ist es angeraten, bei älteren Patienten mit der niedrigeren empfohlenen Dosierung zu beginnen. Bei älteren Patienten sollte eine Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen mit Vorsicht erfolgen, wenn die tägliche Dosis von 100 mg auf 200 mg erhöht wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

*Langsame CYP2C9-Metabolisierer:* Eine Anpassung der Dosierung ist nicht notwendig bei Patienten mit einem langsamen CYP2C9-Metabolismus (siehe Abschnitt 5.2).

*Patienten mit einer Leberfunktionsstörung:* Bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh 5-6) bis mittleren (Child-Pugh 7-8) Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung notwendig. Dennoch sollte bei diesen Patienten die Behandlung mit der niedrigeren empfohlenen Dosis begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

*Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung:* Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 50$  ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Lumiracoxib darf nicht angewendet werden bei Patienten mit einer mittleren bis schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $\leq 50$  ml/min) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

*Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* Die Anwendung von {Handelsname} bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht und ist deshalb bei Patienten unter 18 Jahren kontraindiziert.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Lumiracoxib oder einem der sonstigen Bestandteile.
- Patienten, bei denen nach der Anwendung von Acetylsalicylsäure (ASS) oder nicht steroidalen Antirheumatischen (NSAR) Asthma, akute Rhinitis, Nasenschleimhautschwellung, Angioödemen, Urtikaria oder sonstige allergieartige Reaktionen auftraten.
- Patienten mit aktivem peptischen Ulkus oder gastrointestinaler Blutung.
- Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung.
- Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II-IV).
- Patienten mit klinisch gesicherter koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung.
- Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $< 50$  ml/min).
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh  $\geq 9$ ).
- letztes Trimenon der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3).

- Patienten unter 18 Jahren.

#### **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### *Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt*

Unter der Behandlung mit Lumiracoxib traten Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt (Magen-Darm-Perforationen, -Ulzera oder -Blutungen [PUB]) auf, einige mit letalem Ausgang. In klinischen Studien kam es bei wenigen Patienten (<0,3 %) zu Perforationen, Obstruktionen oder Blutungen (POB).

Bei der Therapie von Risikopatienten für die Entwicklung gastrointestinaler Komplikationen unter NSAR ist Vorsicht angebracht: Dazu gehören ältere Patienten, Patienten, die gleichzeitig andere NSAR oder ASS einnehmen oder Patienten mit einer Vorgeschichte gastrointestinaler Erkrankungen wie Ulzerationen oder Magen-Darm-Blutungen.

Das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen (gastrointestinale Ulzerationen und andere gastrointestinale Komplikationen) erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Lumiracoxib und Acetylsalicylsäure (ASS) (selbst bei niedriger Dosierung). In klinischen Langzeitstudien konnte kein signifikanter Unterschied in der gastrointestinalen Verträglichkeit zwischen selektiven COX-2-Hemmern + ASS und traditionellen NSAR + ASS beobachtet werden (siehe Abschnitt 5.1).

##### *Niere*

Renale Prostaglandine können bei der Aufrechterhaltung der Nierendurchblutung eine kompensatorische Rolle spielen. Bei bestehender Verminderung der Nierendurchblutung könnte daher durch die Verabreichung von Lumiracoxib die Prostaglandinsynthese gehemmt und damit die Nierendurchblutung sekundär reduziert werden, wodurch es zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommen könnte.

Patienten mit dem größten Risiko für eine solche Reaktion sind Patienten mit bereits bestehender eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose und Patienten, die ACE Hemmer oder Diuretika erhalten. Bei diesen Patienten sollten Verlaufskontrollen der Nierenfunktion erwogen werden. Bei Dehydratation ist eine Behandlung mit Lumiracoxib nur unter Vorsicht einzuleiten. Es empfiehlt sich, Patienten vor Beginn der Therapie mit Lumiracoxib zu rehydrieren.

##### *Hypertonie und Ödeme*

Wie bei anderen Prostaglandinsynthese-Hemmern wurden bei Patienten unter Lumiracoxib in klinischen Studien Flüssigkeitseinlagerungen, Ödeme und Hypertonie beobachtet. Daher sollte Lumiracoxib mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit anamnestisch bekannter Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion oder Hypertonie und bei Patienten mit vorbestehenden Ödemen anderer Ursache. Sollten klinische Anzeichen auf eine symptomatische Verschlechterung des Zustandes solcher Patienten hinwiesen, sind geeignete Maßnahmen - unter anderem Absetzen von Lumiracoxib - zu ergreifen.

Die Anwendung von Lumiracoxib sollte bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit leichter renaler, hepatischer oder kardialer Dysfunktion unter geeigneter medizinischer Überwachung erfolgen.

##### *Leber*

Erhöhungen der Alaninaminotransferase (ALT) und/oder der Aspartataminotransferase (AST) um mehr als das 3fache des oberen Normwertes (>3xULN) wurden bei ca. 1,2 % der Patienten in plazebo- und aktiv-kontrollierten klinischen Studien berichtet, die bis zu einem Jahr eine tägliche Dosis von 100 mg oder 200 mg Lumiracoxib erhielten. Deutliche Erhöhungen (>8xULN) wurden bei 0,3 % der Patienten beobachtet, die 100 mg einmal oder 100 mg zweimal täglich erhielten, und bei 0,6 % der Patienten, die 200 mg einmal täglich erhielten.

Eine chronische Anwendung von 400 mg täglich war mit häufigeren und deutlicheren Erhöhungen der ALT/AST verbunden. In einer kontrollierten Langzeitstudie mit einer Dosierung von 400 mg täglich wurden seltene Fälle von Hepatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Symptomen und/oder Anzeichen einer Leberfunktionsstörung oder bei bekannten pathologischen Leberwerten muss der Verlauf abgeklärt und kontrolliert werden. Bei Anzeichen für das Auftreten einer Leberinsuffizienz oder persistierender Erhöhung der Leberwerte (ALT oder AST >3x ULN) soll Lumiracoxib abgesetzt werden.

#### *Herzkreislaufsystem*

Selektive COX-2-Hemmer sind aufgrund der fehlenden Wirkung auf die Thrombozytenaggregation kein Ersatz für Acetylsalicylsäure zur Prophylaxe kardiovaskulärer thromboembolischer Erkrankungen. Daher sollte eine gerinnungshemmende Therapie nicht abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Klinische Studien lassen vermuten, dass die Klasse der selektiven COX-2-Hemmer im Vergleich zu Placebo und einigen NSAR mit einem Risiko für thrombotische Ereignisse (insbesondere Myokardinfarkt (MI) und Schlaganfall) verknüpft sein könnte. Weil die kardiovaskulären Risiken von Lumiracoxib mit der Dosis und der Behandlungsdauer zunehmen könnten, sollte die kürzest mögliche Behandlungsdauer und die niedrigste wirksame tägliche Dosis verwendet werden. Die Notwendigkeit einer symptomatischen Therapie und das Ansprechen auf die Therapie sollte, vor allem bei Arthrosepatienten, in regelmäßigen Abständen überprüft werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.8 und 5.1).

Patienten mit erheblichen Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z. B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit Lumiracoxib behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Hautreaktionen*

Schwerwiegende, teilweise tödliche, Hautreaktionen, einschließlich exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR und einigen COX-2-Hemmern nach der Markteinführung sehr selten berichtet.

Das höchste Risiko für derartige Reaktionen scheint zu Begin der Therapie zu bestehen, da diese Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle im ersten Behandlungsmonat auftraten.

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Anaphylaxie und Angioödem) wurden bei Patienten unter Lumiracoxib berichtet. Einige selektive COX-2-Hemmer wurden mit einem erhöhten Risiko für Hautreaktionen bei Patienten mit einer Arzneimittelallergie in der Vorgeschichte in Zusammenhang gebracht. Beim ersten Anzeichen von Hautausschlägen, Schleimhautläsionen oder sonstigen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion sollte Lumiracoxib abgesetzt werden.

#### *Allgemein*

Falls es während der Behandlung zu einer Verschlechterung der oben beschriebenen Organfunktionen kommt, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen und ein Abbruch der Lumiracoxib-Therapie erwogen werden.

Wie für andere COX-2-Hemmer wird die Anwendung von Lumiracoxib für Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

Wie auch andere NSAR kann Lumiracoxib Fieber oder andere Anzeichen einer Entzündung oder eines Infekts maskieren.

{Handelsname} 100 mg bzw. 200 mg Filmtabletten enthalten Laktose (23,3 mg bzw. 46,6 mg). Patienten mit seltenen hereditären Störungen wie Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten {Handelsname} 100 mg bzw. 200 mg Filmtabletten nicht einnehmen. {Handelsname} 400 mg Filmtabletten enthalten keine Laktose.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

## **Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

*Orale Antikoagulanzen:* Bei gesunden Probanden, die eine Dauertherapie mit Warfarin erhielten, kam es in einer Interaktionsstudie unter täglicher Gabe von 400 mg Lumiracoxib für eine Dauer von 5 Tagen zu einer ca. 15%igen Verlängerung der Prothrombinzeit. Deshalb muss die Gerinnungsaktivität bei Patienten überwacht werden, die Warfarin oder einen verwandten Wirkstoff einnehmen, insbesondere in den ersten Tagen nach Therapiebeginn oder einer Dosisveränderung von Lumiracoxib.

*Diuretika, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten:* Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) können die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva vermindern. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. dehydrierte Patienten oder ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) kann die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten und Cyclooxygenase-Hemmern zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich mögliches akutes Nierenversagen, führen, die in den meisten Fällen reversibel ist. Diese Wechselwirkungen müssen bei gleichzeitiger Anwendung von Lumiracoxib und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Antagonisten beachtet werden. Daher sollte die Kombination nur mit Vorsicht verabreicht werden, insbesondere bei älteren Patienten. Die Patienten sollten angemessen hydratisiert sein und eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Begleittherapie und anschließend in periodischen Abständen sollte erwogen werden.

*Andere nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR):* Lumiracoxib kann zusammen mit niedrig-dosierter ASS angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Lumiracoxib mit hohen Dosen an ASS oder anderen NSAR oder COX-2-Hemmern sollte vermieden werden.

*Ciclosporin oder Tacrolimus:* Die gemeinsame Gabe von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) mit Ciclosporin oder Tacrolimus kann die nephrotoxische Wirkung von Ciclosporin oder Tacrolimus verstärken, wurde allerdings nicht für Lumiracoxib untersucht. Bei gemeinsamer Gabe von Lumiracoxib mit einem dieser Arzneistoffe sollte die Nierenfunktion überwacht werden.

## **Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

Der oxidative Metabolismus von Lumiracoxib wird hauptsächlich durch CYP2C9 vermittelt. In-vitro-Studien lassen vermuten, dass Lumiracoxib keine anderen Cytochrom P450 Isoformen, einschließlich CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4, signifikant inhibiert. Basierend auf diesen Studien hat Lumiracoxib offenbar ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen mit Stoffen, die durch Cytochrom P450, außer CYP2C9, verstoffwechselt werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Substraten für CYP2C9 besteht die Möglichkeit eines verringerten Metabolismus.

In-vivo-Studien lassen vermuten, dass Lumiracoxib ein niedriges Potenzial für Wechselwirkungen mit CYP2C9-Substraten hat. Dennoch ist bei gleichzeitiger Gabe von Lumiracoxib und CYP2C9-Substraten, die einen sehr geringen therapeutischen Index haben, wie Phenytoin und Warfarin, Vorsicht angezeigt.

Basierend auf In-vitro-Studien wird nicht erwartet, dass Interaktionen im Zusammenhang mit der Plasmaproteinbindung einen klinisch relevanten Effekt auf Lumiracoxib oder gleichzeitig angewendete Arzneimittel hat.

### *Wirkungen von Lumiracoxib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel*

*Warfarin:* In einer Studie mit Warfarin, einem CYP2C9-Substrat, das als sensitiv für Arzneimittelwechselwirkungen angesehen wird, hatte die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Lumiracoxib keinen Effekt auf Plasma-AUC,  $c_{\max}$  und  $t_{\max}$  von R-Warfarin oder S-Warfarin. Verglichen mit der Plazebo-Behandlung war die Konzentration des S-7-Hydroxy-Warfarin-Metaboliten im Urin um ca. 25 % niedriger als bei Patienten, die mit Lumiracoxib behandelt wurden.

*Methotrexat:* Die gleichzeitige Gabe von Lumiracoxib bei einer Dosis von 400 mg einmal täglich hatte keinen klinisch signifikanten Effekt auf die Plasma-Pharmakokinetik, Plasmaproteinbindung oder die Ausscheidung von Methotrexat und des Metaboliten 7-Hydroxy-Methotrexat im Harn.

*Orale Kontrazeptiva:* Die gleichzeitige Gabe von Lumiracoxib hatte keinen Einfluss auf die Steady-State-Pharmakokinetik oder die Wirksamkeit von Ethinylestradiol oder Levonorgestrel. Daher ist keine Veränderung der oralen Medikation zur Kontrazeption nötig bei gleichzeitiger Anwendung von Lumiracoxib.

*Lithium:* NSAR haben zu einer Erhöhung des Lithium-Plasmaspiegels und zu einer Reduktion der renalen Elimination von Lithium geführt. Falls Lumiracoxib und Lithium gleichzeitig eingenommen werden, sollten die Patienten daher sorgfältig auf Anzeichen einer Lithium-Intoxikation beobachtet werden.

*Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Lumiracoxib*

*Fluconazol:* Die gleichzeitige Anwendung von Lumiracoxib und dem potenzen CYP2C9-Inhibitor Fluconazol hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik oder die COX-2 Selektivität von Lumiracoxib.

*Omeprazol:* Omeprazol hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lumiracoxib.

*Antazida:* Antazida (Aluminiumhydroxid / Magnesiumhydroxid) hatten keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lumiracoxib.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Schwangerschaft*

Wie für andere COX-2-Hemmer wird die Anwendung von Lumiracoxib bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht empfohlen.

Die Anwendung von Lumiracoxib während des letzten Trimenons der Schwangerschaft ist kontraindiziert, da diese wie bei der Gabe von anderen Prostaglandinsynthese-Hemmern zu Wehenschwäche und zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus Botalli führen kann.

Adäquate und gut kontrollierte klinische Studien zur Anwendung von Lumiracoxib bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Lumiracoxib sollte deshalb im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen für die Patientin die möglichen Risiken für den Feten rechtfertigt.

##### *Stillzeit*

Lumiracoxib geht in die Milch säugender Ratten über. Beim Menschen ist nicht bekannt, ob Lumiracoxib in die Muttermilch übergeht. Frauen, die Lumiracoxib einnehmen, sollen nicht stillen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Lumiracoxib auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Dennoch sollten Patienten, bei denen unter der Behandlung von Lumiracoxib Benommenheit, Schwindelgefühl oder Schläfrigkeit aufgetreten sind, weder Auto fahren noch Maschinen bedienen.

## 4.8 Nebenwirkungen

Im Rahmen der klinischen Prüfungen wurde die Sicherheit von Lumiracoxib an rund 7.000 Patienten – ca. 4.000 mit Arthrose und 2.100 Patienten mit rheumatoider Arthritis - untersucht (ca. 1.100 Patienten mit Arthrose oder rheumatoider Arthritis wurden für 6 Monate und 530 Patienten mit Arthrose für ein Jahr behandelt).

In klinischen Studien wurden die nachfolgenden Nebenwirkungen mit größerer Häufigkeit als unter Plazebo bei Patienten mit Arthrose oder rheumatoider Arthritis berichtet, die mit einer täglichen Dosis von 200 mg Lumiracoxib bis zu 1 Jahr behandelt worden waren (ca. 920 Patienten für 3 Monate und ca. 250 Patienten für ein Jahr).

[*Häufig (>1/100; <1/10), gelegentlich (>1/1.000; <1/100), selten (>1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000 und Einzelfälle)*]

### **Infektionen**

Häufig: Influenza-artige Symptome, Infektionen der Atemwege (z. B. Bronchitis), Infektionen des Urogenitaltraktes

Gelegentlich: Candidiasis, Ohr-Infektion, Herpes simplex, Zahn-Infektion

### **Blut- und Lymphsystem**

Gelegentlich: Anämie

Selten: Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie

### **Psychische Störungen**

Gelegentlich: Depression, Schlaflosigkeit, Angstzustände

### **Nervensystem**

Häufig: Benommenheit, Kopfschmerzen

Gelegentlich: Ohnmacht, Hypästhesie, Parästhesie, Migräne, Geschmacksstörung, Schwindel, Tinnitus

### **Augen**

Gelegentlich: Konjunktivitis, trockene Augen, Sehstörungen (z. B. Verschwommensehen)

Selten: Keratitis

### **Herz**

Gelegentlich: Palpitationen, Myokardinfarkt\*

Selten: Herzversagen, Atrioventrikulärer Block 1. Grades

### **Gefäße**

Gelegentlich: Veneninsuffizienz, Hypotension, Schlaganfall\*

### **Atemwege**

Häufig: Husten, Pharyngitis

Gelegentlich: Dyspnoe, Epitaxis, Rhinitis, Verstopfung der Nasennebenhöhlen, Asthma

### **Verdauungstrakt**

Häufig: Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Dyspepsie, Nausea, Erbrechen, Blähungen

Gelegentlich: Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür, Gastroenteritis, Ösophagitis, abdominelle Blähungen, aphthöse Stomatitis, Mundtrockenheit, Dysphagie, Oberbauchbeschwerden, Aufstoßen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Hyperazidität, Zahnfleischentzündung, Zahnschmerzen

Selten: Magen-Darm-Blutung

### **Leber, Galle**

Selten: Cholezystitis, Cholelithiasis, Hepatitis

### **Haut/Hautanhängsgebilde**

Gelegentlich: Prellung, Exanthem, Pruritus, fleckiger Hautausschlag, Urtikaria  
Selten: Angioödem

#### ***Muskeln/Skelett***

Gelegentlich: Gelenkschwellung, Muskelkrämpfe, Arthralgie

#### ***Urogenitalsystem***

Gelegentlich: Dysurie, häufiges Wasserlassen, Blasenentzündung  
Selten: Urinverfärbung, Nierenversagen

#### ***Funktionsstörungen der Fortpflanzungsorgane***

Selten: Erektiler Dysfunktion

#### ***Allgemein***

Häufig: Müdigkeit, Ödeme (z. B. untere Extremitäten)  
Gelegentlich: Appetitzunahme und -abnahme, Brustschmerzen, Rigor, Durst  
Selten: Anaphylaxie

#### ***Untersuchungen***

Gelegentlich: Erhöhung von Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff, Gewichtszunahme  
Selten: Erhöhung von Bilirubin und Glukose im Blut

\* Basierend auf der Analyse von placebo- und aktivkontrollierten klinischen Langzeitstudien wurden einige selektive COX-2-Hemmer mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende arterielle thrombotische Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt und Schlaganfall, in Zusammenhang gebracht. Auf der Grundlage der vorhandenen Daten ist es unwahrscheinlich, dass die absolute Risikozunahme für ein solches Ereignis 1 % pro Jahr übersteigt (gelegentlich).

Ca. 1.100 Patienten wurden mit Lumiracoxib in klinischen Schmerz-Studien (Schmerzen nach Zahnoperationen, primärer Dysmenorrhö, Schmerzen nach orthopädischen Operationen) behandelt. Das Nebenwirkungsprofil war im Allgemeinen ähnlich dem in den Studien zur Arthrose und rheumatoider Arthritis. Bei den Schmerzstudien nach orthopädischen Operationen wurde häufiger über Anämie berichtet, obwohl das Auftreten vergleichbar zu Plazebo war.

Die folgenden schweren unerwünschten Wirkungen wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von NSAR berichtet und können für Lumiracoxib nicht ausgeschlossen werden: Nephrotoxizität einschließlich interstitielle Nephritis und Nierenversagen; Lebertoxizität einschließlich Leberversagen und Gelbsucht; Haut/Schleimhautveränderungen, schwere Hautreaktionen.

Verglichen mit einer täglichen Dosis von 200 mg ist eine tägliche Dosis von 400 mg Lumiracoxib mit einer etwas höheren Anzahl von Arzneimittel-abhängigen Nebenwirkungen, insbesondere gastrointestinaler, neurologischer und psychiatrischer Art, verbunden.

#### **4.9 Überdosierung**

Es gibt keine klinische Erfahrung zu Überdosierungen. Mehrfache Dosen von 1.200 mg Lumiracoxib einmal täglich wurden Patienten mit rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 4 Wochen verabreicht, ohne dass klinisch signifikante Nebenwirkungen auftraten.

Im Falle einer vermuteten Überdosierung sollte der Patient angemessen unterstützend medizinisch versorgt werden, z. B. durch Entleerung des Mageninhaltes, klinische Beobachtung und, falls nötig, durch eine symptomatische Behandlung.

Aufgrund der hohen Proteinbindung ist eine Hämodialyse wahrscheinlich nicht effektiv.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiphlogistika, Antirheumatika, nichtsteroidale Analgetika, Coxibe, ATC-Code: M01AH06

#### *Wirkungsweise*

Lumiracoxib ist innerhalb des klinischen Dosierungsbereichs ein oral aktiver, selektiver Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer.

Die Cyclooxygenase ist verantwortlich für die Prostaglandinbildung. Es wurden zwei Isoformen, COX-1 und COX-2, identifiziert. Die COX-2 ist diejenige Isoform des Enzyms, für die eine Induktion durch proinflammatorische Stimuli gezeigt wurde. Es wird postuliert, dass sie in erster Linie für die Synthese prostanerger Mediatoren im Rahmen von Schmerz, Entzündung und Fieber verantwortlich ist. Weiterhin spielt die COX-2 bei der Ovulation, der Implantation und bei Verschluss des Ductus arteriosus, bei der Regulation der Nierenfunktion und bei Funktionen des Zentralnervensystems (Fieberinduktion, Schmerzempfindung und kognitive Funktionen) eine Rolle. Sie könnte auch bei der Abheilung von Ulzera eine Rolle spielen. Die COX-2 wurde in Geweben beim Menschen in der Umgebung von Magenulzera gefunden; ihre Bedeutung im Rahmen des Heilungsprozesses von Ulzera ist jedoch nicht nachgewiesen.

Der Unterschied in der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung zwischen einigen COX-1-hemmenden NSAR und selektiven COX-2-Hemmern könnte möglicherweise von klinischer Relevanz für Patienten sein, die für thromboembolische Reaktionen besonders gefährdet sind. Selektive COX-2-Hemmer vermindern die Bildung von systemischem (und damit wahrscheinlich endothelalem) Prostacyclin, ohne thrombozytäres Thromboxan zu beeinflussen. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen ist noch nicht geklärt. In klinischen Pharmakologiestudien zeigte sich unter Lumiracoxib eine dosisabhängige Hemmung der COX-2 im Plasma ohne Hemmung der COX-1. Die selektive Hemmung der COX-2 durch Lumiracoxib führt zur antiinflammatorischen und analgetischen Wirkung. Bei einmal täglicher Verabreichung von 100 mg, 200 mg oder 400 mg kommt es zu einer maximalen Hemmung der COX-2 von >90 %. Eine Hemmung der COX-1 (bestimmt durch die ex vivo Inhibition von Thromboxan B<sub>2</sub>) bei bis zu 800 mg in gesunden Probanden tritt nicht auf. 800 mg Lumiracoxib täglich führt zu keiner klinisch relevanten Hemmung der Prostaglandinsynthese im Magen und hatte keinen Einfluss auf die Thrombozytenfunktion.

#### *Wirksamkeit*

Bei Arthrosepatienten führte die Gabe von Lumiracoxib bis zu 200 mg einmal täglich zu einer signifikanten Verbesserung hinsichtlich Schmerzen, Steifigkeit, Funktionsfähigkeit und der Beurteilung des Krankheitszustandes durch den Patienten. Eine Dosissteigerung auf 400 mg täglich zeigte keinen zusätzlichen Nutzen.

In Akutschmerzstudien (Schmerzen nach zahnchirurgischen Eingriffen, Schmerzen nach orthopädischen Operationen und primäre Dysmenorrhö) führte 400 mg Lumiracoxib zu einer signifikanten Schmerzreduktion. In Studien bei postoperativen Zahnschmerzen trat die analgetische Wirkung nach Einmalgabe innerhalb von 45 min. ein und hielt bis zu 24 Stunden nach Einnahme an. In klinischen Kurzzeitstudien unter Mehrfachdosierung zur Behandlung von Schmerzen nach orthopädischen Operationen und bei primärer Dysmenorrhö zeigte 400 mg Lumiracoxib einmal täglich eine wirksame Linderung der Schmerzen.

## **Sicherheit**

### **Die Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial Studie (TARGET)**

TARGET ist eine 12-monatige, doppelblinde, Phase III Studie mit 18.325 Arthrosepatienten, die auf 400 mg Lumiracoxib 1mal täglich (das 2 bis 4fache der empfohlenen Dosis bei Arthrosepatienten), 500 mg Naproxen 2mal täglich oder 800 mg Ibuprofen 3mal täglich randomisiert wurden. In der TARGET Studie wurden auch Patienten untersucht, die niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS, 75-100 mg täglich) zur Primär- und Sekundärprävention einer koronaren Herzkrankheit einnahmen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert hinsichtlich niedrig-dosierter ASS (24 % der Patienten in der gesamten Studienpopulation) und Alter.

### **Gastrointestinale Effekte in der TARGET Studie (12-Monats Studie)**

Der primäre Endpunkt war die zeitabhängige Ereignisverteilung von definitiven oder wahrscheinlichen Ulkuskomplikationen (POB) im oberen Gastrointestinaltrakt (UGIT).

- In der Gruppe der Patienten, die keine niedrig-dosierte ASS erhielten, lag die Häufigkeit von POB bei 14/6950 (0,2 %) der Patienten, die Lumiracoxib einnahmen, im Vergleich zu 64/6968 (0,92%) der Patienten, die NSAR einnahmen. Das relative Risiko (HR) lag bei 0,21 [95 % CI 0,12-0,37]  $p<0,0001$ .
- In der Gruppe der Patienten, die niedrig-dosierte ASS erhielten, lag die Häufigkeit von POB bei 15/2167 (0,69 %) der Patienten, die Lumiracoxib einnahmen, im Vergleich zu 19/2159 (0,88 %) der Patienten, die NSAR einnahmen. Das HR lag bei 0,79 [95 % CI 0,40-1,55] (statistisch nicht signifikant).
- In der Gesamtpopulation lag die Häufigkeit von POB bei 29/9117 (0,32 %) der Patienten, die Lumiracoxib einnahmen, im Vergleich zu 83/9127 (0,91 %) der Patienten, die NSAR einnahmen. Das HR lag bei 0,34 [95 % CI 0,22-0,52]  $p<0,0001$ .

### **Kardiovaskuläre Effekte in der TARGET Studie (12-Monats-Studie)**

Der primäre kardiovaskuläre (CV) Endpunkt der Studie war der *Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC)* Endpunkt: bestätigte oder wahrscheinliche Myokardinfarkte (klinisch manifest oder stumm), Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) und kardiovaskulärer Tod. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Lumiracoxib und NSAR. Dennoch war die die Häufigkeit von APTC-Ereignissen numerisch höher für Lumiracoxib im Vergleich zu Naproxen jedoch niedriger im Vergleich zu Ibuprofen.

- In der Gruppe der Patienten, die keine niedrig-dosierte ASS erhielten, lag die Häufigkeit von APTC-Ereignissen bei 35/6950 (0,50 %) der Patienten, die Lumiracoxib einnahmen, im Vergleich zu 27/6968 (0,39 %) der Patienten, die NSAR einnahmen. Das HR lag bei 1,22 [95 % CI 0,74-2,02]  $p=0,4343$ . Im getrennten Vergleich mit Ibuprofen bzw. Naproxen lagen die HR bei 0,94 [95 % CI 0,44-2,04]  $p=0,8842$  bzw. 1,49 [95 % CI 0,76-2,92]  $p=0,2417$ .
- In der Gruppe der Patienten, die niedrig-dosierte ASS erhielten, lag die Häufigkeit von APTC-Ereignissen bei 24/2167 (1,11 %) der Patienten, die Lumiracoxib einnahmen, im Vergleich zu 23/2159 (1,07 %) der Patienten, die NSAR einnahmen. Das HR lag bei 1,04 [95 % CI 0,59-1,84]  $p=0,8918$ . Im getrennten Vergleich mit Ibuprofen bzw. Naproxen lagen die HR bei 0,56 [95 % CI 0,20-1,54]  $p=0,2603$  bzw. 1,42 [95 % CI 0,70-2,90]  $p=0,3368$ .
- In der Gesamtpopulation lag die Häufigkeit von APTC-Ereignissen bei 59/9117 (0,65 %) der Patienten, die Lumiracoxib einnahmen, im Vergleich zu 50/9127 (0,55 %) der Patienten, die NSAR einnahmen. Das HR lag bei 1,14 [95 % CI 0,78-1,66]  $p=0,5074$ . Im getrennten Vergleich mit Ibuprofen bzw. Naproxen lagen die HR bei 0,76 [95 % CI 0,41-1,40]  $p=0,3775$  bzw. 1,46 [95 % CI 0,89-2,37]  $p=0,1313$ .

### **Myokardinfarkte (MI) in der TARGET Studie (12-Monats-Studie)**

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lumiracoxib und NSAR in der Häufigkeit von MI (klinische manifeste MI und stumme MI).

- In der Gruppe der Patienten, die keine niedrig-dosierte ASS erhielten, lag die Häufigkeit von Myokardinfarkten bei 14/6950 (0,20 %) der Patienten, die Lumiracoxib einnahmen, im Vergleich zu 9/6968 (0,13 %) der Patienten, die NSAR einnahmen. Das HR lag bei 1,47 [95 % CI 0,63-3,39]  $p=0,3706$ . Im getrennten Vergleich mit Ibuprofen bzw. Naproxen lagen die HR bei 0,75 [95 % CI 0,20-2,79]  $p=0,6669$  bzw. 2,37 [95 % CI 0,74-7,55]  $p=0,1454$ .

- In der Gruppe der Patienten, die niedrig-dosierte ASS erhielten, lag die Häufigkeit von Myokardinfarkten bei 14/6950 (0,20 %) der Patienten, die Lumiracoxib einnahmen, im Vergleich zu 8/2159 (0,37 %) der Patienten, die NSAR einnahmen. Das HR lag bei 1,14 [95 % CI 0,44-2,95] p=0,7899. Im getrennten Vergleich mit Ibuprofen bzw. Naproxen lagen die HR bei 0,47 [95 % CI 0,04-5,14] p=0,5328 bzw. 1,36 [95 % CI 0,47-3,93] p=0,5658.
- In der Gesamtpopulation lag die Häufigkeit von Myokardinfarkten bei 23/9117 (0,25 %) der Patienten, die Lumiracoxib einnahmen, im Vergleich zu 17/9127 (0,19 %) der Patienten, die NSARs einnahmen. Das HR lag bei 1,31 [95 % CI 0,70-2,45] p=0,4012. Im getrennten Vergleich mit Ibuprofen bzw. Naproxen lagen die HR bei 0,66 [95 % CI 0,21-2,09] p=0,4833 bzw. 1,77 [95 % CI 0,82-3,84] p=0,1471.

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Lumiracoxib wurde nicht über ein Jahr hinaus getestet.

#### ***Kardiorenale Effekte in der TARGET Studie (12-Monats-Studie)***

Die mittlere Änderung des systolischen Blutdrucks betrug +0,4 mmHg für Lumiracoxib und +2,1 mmHg für NSAR (p<0,0001). Die mittlere Änderung des diastolischen Blutdrucks betrug - 0,1 mmHg für Lumiracoxib und +0,5 mmHg für NSAR (p<0,0001). Die Anzahl der Therapieabbrüche in der TARGET Studie wegen Ödemen war nicht signifikant verschieden zwischen Lumiracoxib (43) und NSAR (55). Auch die Therapieabbrüche wegen Bluthochdruck bedingten Ereignissen waren nicht signifikant verschieden zwischen Lumiracoxib (37) und NSAR (52).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### ***Absorption***

Lumiracoxib wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert. 15 Minuten nach Einnahme einer Dosis von 400 mg beträgt die Plasmakonzentration 0,6 µg/ml. Dies ist ausreichend hoch, um eine über 90%ige Hemmung von COX-2 zu erzielen. Die mittlere  $t_{max}$  liegt bei 2 Stunden nach Einnahme. Bei Dosierungen zwischen 25 und 800 mg steigt die AUC (area under the curve) proportional zur Dosis und auch die max. Plasmaspiegel ( $c_{max}$ ) sind annähernd dosisproportional. Nach Anwendung von 400 mg einmal täglich lag  $c_{max}$  bei 9 µg/ml und die AUC bei 31 µg h/ml.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Lumiracoxib beträgt ca. 74 %.

Die Einnahme von 200 mg oder 400 mg Filmtabletten von {Handelsname} zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit hatte weder auf  $c_{max}$  noch auf die AUC von Lumiracoxib einen signifikanten Einfluss. {Handelsname} Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### ***Verteilung***

Lumiracoxib wird stark an Plasmaproteine gebunden ( $\geq 98\%$ ). Die Bindung ist konzentrationsunabhängig in einem Bereich zwischen 0,1 und 100 µg/ml.

Das Verteilungsvolumen (Vss) beträgt 9 l.

Ca. 5 Stunden nach Einnahme war die Konzentration von Lumiracoxib in der Synovialflüssigkeit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis höher als im Plasma und blieb deutlich höher in der Zeit des 24-Stunden-Dosisintervalls (AUC<sub>12-24</sub> in der Synovialflüssigkeit war 2,6-mal höher als im Plasma). Hinsichtlich der Proteinbindung von Lumiracoxib konnte kein Unterschied zwischen Synovialflüssigkeit und Plasma festgestellt werden.

Lumiracoxib passiert die Plazenta von Ratten und Kaninchen.

In einem Entzündungsmodell an Ratten war nach Verabreichung von <sup>14</sup>C-markiertem Lumiracoxib das Verhältnis der gemessenen Radioaktivität am Entzündungsort im Vergleich zum Blut nach einer Stunde 2:1 und nach vier Stunden 8:1. Dies deutet darauf hin, dass sich Lumiracoxib und/oder seine Metaboliten vorzugsweise im entzündeten Gewebe verteilen und anreichern.

### ***Biotransformation***

Beim Menschen unterliegt Lumiracoxib einer nahezu vollständigen Metabolisierung in der Leber. Der oxidative Metabolismus von Lumiracoxib erfolgt hauptsächlich durch CYP2C9.

Der Hauptanteil im Plasma ist unverändertes Lumiracoxib. Drei Hauptmetaboliten konnten im Plasma identifiziert werden: 4'-Hydroxy-Lumiracoxib, 5-Carboxy-Lumiracoxib und 4'-Hydroxy-5-carboxy-Lumiracoxib. Zusätzlich werden verschiedene Konjugate (Glukuronide und Sulfate) dieser Metaboliten gebildet. Der 4'-Hydroxy-Metabolit hat eine ähnliche Wirksamkeit und COX-2-Selektivität wie Lumiracoxib.

Die Konzentration des 4'-Hydroxy-Metaboliten im Plasma und in der Synovialflüssigkeit ist niedrig. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass dieser zur Wirksamkeit beiträgt. Andere Metaboliten sind keine COX-1- oder COX-2-Hemmer.

### ***Elimination***

Lumiracoxib wird hauptsächlich über den hepatischen Metabolismus eliminiert. Nach einmaliger Verabreichung von 400 mg an gesunde Probanden wurden 54 % des Wirkstoffs und seiner Metabolite mit dem Harn und 43 % mit den Fäzes ausgeschieden. Nur 5 % der verabreichten Dosis wurden als unverändertes Lumiracoxib in den Exkrementen nachgewiesen.

Die Plasma-Clearance beträgt 7,7 l/h.

Die mittlere Plasmahalbwertszeit von Lumiracoxib liegt bei ca. 4 Stunden. Bei ein- oder zweimal täglicher Verabreichung kumuliert Lumiracoxib nicht im Plasma. Steady-State wird am ersten Tag der Einnahme erreicht. Ein Anstieg von  $c_{\max}$  oder der AUC nach weiteren Verabreichungen tritt nicht auf.

### ***Charakteristika bei Patientengruppen***

#### ***Geschlecht:***

Bezüglich der Exposition von Lumiracoxib bestehen keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

#### ***Ältere Personen:***

Bei älteren Personen (über 65 Jahre) wurde im Vergleich zu jüngeren ein Anstieg der AUC um 15 % beobachtet. Eine Dosisanpassung bei älteren Personen ist nicht erforderlich.

#### ***Ethnische Faktoren:***

Die Pharmakokinetik von Lumiracoxib ist bei Asiaten, Schwarzen und Kaukasieren vergleichbar.

#### ***CYP2C9-Polymorphismus:***

Auf Basis von Daten zur Plasma-Konzentration von Lumiracoxib in Verbindung mit Daten zur pharmakogenetischen Analyse konnte bei Patienten mit CYP2C9 - Genotypen mit eingeschränkter metabolischer Clearance kein Hinweis auf eine erhöhte Exposition von Lumiracoxib gefunden werden. Bei Patienten mit bekannt niedriger CYP2C9-Metabolisierung ist keine Dosisanpassung bei erforderlich.

#### ***Leberfunktionsstörung:***

Im Vergleich zu gesunden Probanden war bei Patienten mit mittelschwerer Störung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score 7-8) die Exposition von Lumiracoxib unverändert. Es wurde kein Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen hinsichtlich der Plasmaproteinbindung beobachtet. Deshalb ist bei Patienten mit leicht bis mittelstark eingeschränkter Leberfunktion eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Die Pharmakokinetik von Lumiracoxib wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (Child-Pugh  $\geq 9$ ).

### ***Nierenfunktionsstörung:***

Bei der Verabreichung von Lumiracoxib an Patienten mit einer terminalen Nierenfunktionsstörung wurde im Vergleich zu gesunden Probanden eine Abnahme der  $c_{\max}$  von Lumiracoxib um 33 % und der AUC um 27 % beobachtet. Die durchschnittliche Exposition des aktiven 4'-Hydroxy-Lumiracoxib-Metaboliten blieb weitgehend unbeeinflusst. Die Plasmaproteinbindung von Lumiracoxib war bei gesunden Probanden und Patienten mit terminaler Nierenfunktionsstörung vergleichbar. Dialyse hatte keine Auswirkung auf die Exposition von Lumiracoxib oder dessen aktiven Metaboliten auf die Patienten. Deshalb ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Während eine Nierenfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Lumiracoxib und dessen aktiven Metaboliten nicht signifikant beeinflusst, ist die Anwendung bei Patienten mit mittelstark bis stark eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert, aufgrund möglicher weiterer Verschlechterung der Nierenfunktion als Folge der Cyclooxygenase-Hemmung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### ***Patienten mit Bluthochdruck:***

Lumiracoxib beeinflusste weder die Blutdruckkontrolle bei Patienten mit Hypertonie, noch war in klinischen Prüfungen ein Unterschied zu Plazebo hinsichtlich neu auftretender Hypertonie festzustellen.

### ***Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:***

Die Pharmakokinetik von Lumiracoxib wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In präklinischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Lumiracoxib weder eine mutagene noch eine kanzerogene Wirkung hat. Bei hohen zytotoxischen Konzentrationen von Lumiracoxib, die für Menschen als nicht biologisch relevant betrachtet werden, wurden in V79-Zellen Chromosomenaberrationen induziert. Bei drei In-vivo-Studien an Ratten konnte kein genotoxisches Potenzial nachgewiesen werden (Mikronukleustest in Knochenmark und Leber und Leber-Kometen-Test).

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung an Ratten und Affen waren die Zielorgane der Verdauungstrakt und die Nieren. Die systemische Exposition, bei der in den Zielorganen noch keine Nebenwirkungen auftraten, lag bei Ratten (26 Wochen Studie) 6,6-mal und bei Affen (39-Wochen-Studie) 22-mal höher als beim Menschen nach Verabreichung therapeutischer Dosen von 200 mg.

In Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen in Dosierungen mit einer systemischen Exposition, die 10,4-mal (Ratten) und 38-mal (Kaninchen) höher war als der therapeutische Spiegel beim Menschen nach einer 200-mg-Dosis, zeigte Lumiracoxib keine Teratogenität. Bei Ratten war die Indizidenz eines Verlustes in der Präimplantationsphase bei maternal-toxischen Dosen von 100 mg/kg Körpergewicht/Tag erhöht (10,4-mal höher als der therapeutische Spiegel nach einer 200-mg-Dosis beim Menschen).

Die Inzidenz von Resorptionen war bei Kaninchen bei ca. 9fach höherer systemischer Exposition als der beim Menschen nach einer 200-mg-Dosierung erhöht. Bei Spiegeln ohne embryo/fetale Wirkung lag die systemische Exposition 8,6fach (Ratte) und 2,2fach (Kaninchen) höher als beim Menschen nach einer therapeutischen Dosis von 200 mg. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurde bei maternal-toxischen Dosen  $\geq 3$  mg/kg ein Anstieg an tot geborenen Nachkommen und eine geringere embryo/fetale Überlebensrate beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Sonstige Bestandteile

#### Filmtabletten 100 mg:

Kern:

Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Povidon K30 Titandioxid (E171), Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Überzug:

Hypromellose, Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Titandioxid (E 171)

#### Filmtabletten 200 mg:

Kern:

Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Povidon K30, Titandioxid (E171), Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Überzug:

Hypromellose, Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Titandioxid (E171)

#### Filmtabletten 400 mg:

Kern:

Mirkrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Povidon K30, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Überzug:

Hypromellose, Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

### 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine besonderen Lagerungshinweise

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose PVC/Aluminiumblister zu 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 oder 600 Filmtabletten

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

### 6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Nicht zutreffend

**7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

**10. STAND DER INFORMATION**

**ANHANG IV**

**BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **Folgemaßnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) erklärte sich auf Ersuchen des CHMP bereit, nachstehend aufgelistete Folgemaßnahmen durchzuführen und die entsprechenden Ergebnisse vorzulegen:

<b>Bereich</b>	<b>Beschreibung</b>
Klinischer Aspekt 1	Entwicklung und Verbreitung eines Physician Decision Treatment Guide (Leitfaden für die ärztliche Entscheidungsfindung über Behandlungsmaßnahmen) für Verordner von Lumiracoxib.
Klinischer Aspekt 2	Durchführung von Erhebungen unter Ärzten zwecks Überwachung der angemessenen Anwendung.
Klinischer Aspekt 3	Unterstützung zahlreicher Veranstaltungen für Angehörige der Gesundheitsberufe, einschließlich Verordner und Apotheker.
Klinischer Aspekt 4	Durchführung einer Studie zur Überwachung der unerwünschten Wirkungen verschriebener Arzneimittel (Prescription Event Monitoring study).
Klinischer Aspekt 5	Durchführung einer Datenbankstudie über die Anwendung von Lumiracoxib und anderen in Verkehr befindlichen NSAR und COX-2-Hemmern.
Klinischer Aspekt 6	Beschleunigte Meldung einer Liste festgelegter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE).
Klinischer Aspekt 7	Überwachung und Meldung einer Liste festgelegter unerwünschter Ereignisse (UE) im Rahmen eines regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichts (PSUR).