

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗ
ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,
ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ, ΤΗ ΝΟΡΒΗΓΙΑ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΙΣΛΑΝΔΙΑ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Prexige	100 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Prexige	200 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Prexige	400 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Lumiracoxib	100 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Lumiracoxib	200 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Lumiracoxib	400 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Frexocel	100 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Frexocel	200 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Frexocel	400 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Stellige	100 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Stellige	200 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Stellige	400 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Exforge	100 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Exforge	200 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Ηνωμένο Βασίλειο	Exforge	400 mg	Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Τον Σεπτέμβριο του 2004, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) της ροφεκοξίμπης (ενός εκλεκτικού αναστολέα του ενζύμου κυκλο-οξυγενάση 2 (Cox-2)) ενημέρωσε τον ΕΜΕΑ ότι τα στοιχεία νέας κλινικής μελέτης (APPROVe) για τη ροφεκοξίμπη κατέδειξαν κίνδυνο θρομβωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων. Τα στοιχεία αυτά είχαν ως αποτέλεσμα να αποσύρει ο ΚΑΚ το Vioxx (ροφεκοξίμπη) από την παγκόσμια κυκλοφορία στις 30 Σεπτεμβρίου 2004, ενώ τέθηκαν ερωτήματα ως προς την καρδιαγγειακή ασφάλεια άλλων αναστολέων της Cox-2.

Έπειτα από τις συζητήσεις κατά τη συνεδρίαση της ολομέλειας της CHMP τον Οκτώβριο του 2004, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή προέβη σε σύσταση, σύμφωνα με την οποία το εν λόγω πρόβλημα δημόσιας υγείας που αφορά σε όλες τις πτυχές της καρδιαγγειακής ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων των θρομβωτικών επεισοδίων και των καρδιακών και νεφρικών επεισοδίων, πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο κοινοτικής διαδικασίας διαιτησίας σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, σε ό,τι αφορά τα προϊόντα που δεν έχουν εγκριθεί στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας και τα οποία περιέχουν σελεκοξίμπη, ετορικοξίμπη και λουμιρακοξίμπη, και αντικείμενο διαδικασίας αξιολόγησης σύμφωνα με το άρθρο 18 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου, όπως τροποποιήθηκε, σε ό,τι αφορά εγκεκριμένα στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας προϊόντα που περιέχουν σελεκοξίμπη (Onsenal), παρεκοξίμπη (Dynastat/Rayzon) και βαλδεκοξίμπη (Bextra/Valdyn), οι οποίες ξεκίνησαν τον Νοέμβριο του 2004.

Κατά τη συνεδρίαση της CHMP τον Φεβρουάριο του 2005, πραγματοποιήθηκαν συζητήσεις σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια. Η CHMP συμφώνησε ότι χρειαζόταν περιορισμός ασφαλείας κατεπείγοντος χαρακτήρα για την καρδιαγγειακή ασφάλεια, με στόχο την εισαγωγή νέων αντενδείξεων και την ενίσχυση των προειδοποιήσεων και των πληροφοριών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες στην ΠΧΠ. Αυτός ο περιορισμός ασφαλείας κατεπείγοντος χαρακτήρα ξεκίνησε στις 16 Φεβρουαρίου 2005 και ολοκληρώθηκε στις 17 Φεβρουαρίου 2005.

Στις 7 Απριλίου 2005, η Υπηρεσία Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και ο ΕΜΕΑ ζήτησαν από την Pfizer να αποσύρει οικειοθελώς από την κυκλοφορία το Bextra (βαλδεκοξίμπη) και η Pfizer συμφώνησε να αναστείλει τις πωλήσεις και την κυκλοφορία του Bextra παγκοσμίως, εν αναμονή περαιτέρω συζητήσεων σε ό,τι αφορά τη δυσμενή αναλογία κινδύνου έναντι του οφέλους, λόγω των στοιχείων σχετικά με σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

Στις 20 Απριλίου 2005, κατά τη διάρκεια ακρόασης, η Pfizer παρουσίασε στοιχεία σχετικά με σοβαρές δερματικές αντιδράσεις για τη βαλδεκοξίμπη.

Έπειτα από αίτημα της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, το πεδίο της συνεχιζόμενης αξιολόγησης της φαρμακευτικής κατηγορίας διευρύνθηκε προκειμένου να συμπεριληφθεί η αξιολόγηση των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, πέραν των πτυχών της καρδιαγγειακής ασφάλειας.

Στο διάστημα μεταξύ Νοεμβρίου 2004 και Ιουνίου 2005, ο ΚΑΚ έδωσε προφορικές εξηγήσεις στην CHMP για τις πτυχές της καρδιαγγειακής και δερματικής ασφάλειας της λουμιρακοξίμπης, στις 18 Ιανουαρίου 2005.

Στις 23 Ιουνίου 2005, η CHMP κατέληξε στα ακόλουθα συμπεράσματα:

▪ Έπειτα από την αξιολόγηση:

- των νέων στοιχείων που παρασχέθηκαν για τη ροφεκοξίμπη από την κλινική μελέτη APPROVe, η οποία αποκάλυψε κίνδυνο θρομβωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων,
- των στοιχείων σχετικά με τη σελεκοξίμπη που παρουσιάστηκαν στο πλαίσιο της μελέτης APC, από τα οποία προέκυψε ότι υπάρχει αυξημένος δόσο-εξαρτώμενος κίνδυνος σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων
- των στοιχείων για τη βαλδεκοξίμπη και την παρεκοξίμπη που παρουσιάστηκαν στο πλαίσιο των μελετών χειρουργικής επέμβασης CABG (αορτοστεφανιαία παράκαμψη με

μόσχευμα) και CABG II, τα οποία κατέδειξαν υψηλότερο ποσοστό σοβαρών καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων στο σκέλος θεραπευτικής αγωγής με παρεκοξίμη/βαλδεκοξίμη σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

- των στοιχείων για την ετορικοξίμη στο πλαίσιο της μελέτης EDGE και σε συγκεντρωτικές αναλύσεις άλλων κλινικών μελετών, από τα οποία προκύπτει συσχετισμός με υψηλότερο κίνδυνο θρομβώσεων σε σύγκριση με την ναπροξένη
- των στοιχείων για τη λουμιρακοξίμη στο πλαίσιο της μελέτης Target, από τα οποία προκύπτει μικρή αύξηση των θρομβωτικών επεισοδίων (ιδίως έμφραγμα του μυοκαρδίου) έναντι της ναπροξένης,

το σύνολο των διαθέσιμων στοιχείων καταδεικνύει αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών για την κατηγορία των αναστολέων Cox-2 και συμφωνήθηκε ότι υπάρχει συσχετισμός ανάμεσα στη διάρκεια και τη λαμβανόμενη δόση και στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής αντίδρασης.

▪ Έπειτα από την αξιολόγηση των στοιχείων σχετικά με τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, η λουμιρακοξίμη δεν φαίνεται να συνδέεται με ασυνήθιστα μεγάλο αριθμό αναφορών για σοβαρές δερματικές αντιδράσεις. Δεν αναφέρθηκαν κρούσματα του συνδρόμου Stevens-Johnson, της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης ή του πολύμορφου ερυθήματος σε σχέση με τη χρήση λουμιρακοξίμης. Ωστόσο, η έκθεση περιορίζεται στις κλινικές μελέτες.

Η CHMP επιβεβαίωσε τις αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος, οι οποίες εισήχθηκαν ήδη μέσω τροποποίησης τύπου II που εγκρίθηκε τον Μάιο του 2005 και ζήτησε περαιτέρω αλλαγές.

Οι αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος σε σχέση με το καρδιαγγειακό σύστημα μπορούν να συνοψισθούν ως εξής:

- προσθήκη δήλωσης ότι η απόφαση για τη συνταγογράφηση ενός εκλεκτικού αναστολέα της Cox-2 πρέπει να βασίζεται σε αξιολόγηση των συνολικών κινδύνων για κάθε μεμονωμένο ασθενή,
- προσθήκη δήλωσης ότι οι συνταγογράφοι πρέπει να χρησιμοποιούν την ελάχιστη αποτελεσματική δόση, για όσο το δυνατόν μικρότερη διάρκεια, καθώς και ότι πρέπει να επαναξιολογείται συχνά η ανάγκη για ανακούφιση από τον πόνο,
- προσθήκη των αντενδείξεων *Διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσος και περιφερική αρτηριοπάθεια,*
- προσθήκη προειδοποίησης αναφορικά με κλινικές μελέτες από τις οποίες προκύπτει ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς της Cox-2 μπορεί να συνδέονται με κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων (ιδίως έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και ορισμένα ΜΣΑΦ,
- προσθήκη προειδοποίησης για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιοπάθεια, όπως υπέρταση, υπερλιπιδαιμία (υψηλά επίπεδα χοληστερόλης), διαβήτη και κάπνισμα,
- προσθήκη προειδοποίησης για τους συνταγογράφους ώστε να εξετάζουν το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας, εάν κατά τη διάρκεια της αγωγής οι ασθενείς παρουσιάζουν επιδείνωση στη λειτουργία οποιουδήποτε από τα προαναφερθέντα συστήματα οργάνων,
- προσθήκη προειδοποίησης για τους συνταγογράφους ώστε να είναι προσεκτικοί όταν συνταγογραφούν ΜΣΑΦ, σε συνδυασμό με αναστολείς MEA ή ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.

Οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος σε σχέση με την μελέτη SCAR μπορούν να συνοψισθούν ως εξής:

- προσθήκη προειδοποίησης, ώστε να αναφέρεται ότι η έναρξη των δερματικών αντιδράσεων εμφανίζεται στην πλειονότητα των περιστατικών εντός του πρώτου μήνα αγωγής,
- προσθήκη προειδοποίησης για ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε οποιοδήποτε φάρμακο,
- προσθήκη προειδοποίησης προκειμένου να τονιστεί ότι με τους αναστολείς της Cox-2 έχουν ήδη παρουσιαστεί θανατηφόρες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις,
- προσθήκη λεπτομερούς περιγραφής των πρώτων ενδείξεων δερματικών αντιδράσεων που οδηγούν σε διακοπή της αγωγής.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κατόπιν τούτου, η CHMP:

- κρίνει ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λουμιρακοξίμη για τις συμφωνηθείσες ενδείξεις εξακολουθεί να είναι θετική και πρέπει να διατηρηθούν οι άδειες κυκλοφορίας σύμφωνα με την αναθεωρημένη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (επισυνάπτεται στο παράρτημα III της γνωμοδότησης της CHMP),
- καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η καρδιαγγειακή ασφάλεια και οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή και να αξιολογούνται συνεχώς
- συνιστά τη λήψη μέτρων παρακολούθησης με στόχο την περαιτέρω διερεύνηση της ασφάλειας της λουμιρακοξίμης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Σημείωση: Το παρόν SPC (Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος) αποτελούσε παράρτημα της Απόφασης της Επιτροπής σχετικά με το παραπεμπτικό σύμφωνα με το Άρθρο 31 που αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λουμιρακοζίμη. Τα κείμενα ήταν τότε έγκυρα.

Μετά την Απόφαση της Επιτροπής, οι Αρμόδιες Αρχές του Κράτους Μέλους θα ενημερώσουν τις πληροφορίες του προϊόντος όπως απαιτείται. Ως εκ τούτου, το παρόν SPC πιθανά να μην αντανακλά το τρέχον κείμενο.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ} 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
{ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ} 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
{ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΙΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ} 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 100 mg περιέχει 100 mg λουμιρακοξίμπη
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 200 mg περιέχει 200 mg λουμιρακοξίμπη
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 400 mg περιέχει 400 mg λουμιρακοξίμπη

Για τα έκδοχα, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Επικαλυμμένα δισκία των 100 mg : Ωοειδή, κόκκινα δισκία που φέρουν εγχάρακτη την ένδειξη «NVR» στη μια πλευρά και «OB» στην άλλη.

Επικαλυμμένα δισκία των 200 mg : Ωοειδή, κόκκινα δισκία που φέρουν εγχάρακτη την ένδειξη «NVR» στη μια πλευρά και «OC» στην άλλη.

Επικαλυμμένα δισκία των 400 mg : Ωοειδή, κόκκινα δισκία που φέρουν εγχάρακτη την ένδειξη «NVR» στη μια πλευρά και "OD» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική ανακούφιση στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας.

Για τη βραχυπρόθεσμη ανακούφιση του μετρίου ως σοβαρού οξέος άλγους που σχετίζεται με:

- πρωτοπαθή δυσμηνόρροια,
- οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση,
- ορθοπεδική χειρουργική επέμβαση.

Η απόφαση για τη συνταγογράφηση ενός εκλεκτικού COX-2 αναστολέα πρέπει να στηρίζεται στην εκτίμηση του συνολικού κινδύνου για κάθε ασθενή ξεχωριστά (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία {Επινοηθείσα ονομασία} χορηγούνται από του στόματος και μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

Οστεοαρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 100 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 200 mg ημερησίως σε μια ή σε δυο διηρημένες δόσεις. Οι ασθενείς δεν πρέπει να υπερβαίνουν αυτή τη δόση. Η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας σε κλινικές μελέτες ήταν 12 μήνες.

Οξύ άλγος

Η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg άπαξ ημερησίως. Οι ασθενείς δεν πρέπει να υπερβαίνουν αυτή τη

δόση και η διάρκεια της θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 5 ημέρες.

Ανακούφιση του οξέος άλγους εξ' αιτίας οδοντιατρικής χειρουργικής επέμβασης: Η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας σε κλινικές μελέτες ήταν 24 ώρες.

Ανακούφιση του οξέος άλγους εξ' αιτίας ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης: Η μέγιστη διάρκεια θεραπείας σε κλινικές μελέτες ήταν 5 ημέρες.

Ανακούφιση του πόνου εξ' αιτίας πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας: Η μέγιστη διάρκεια θεραπείας σε κλινικές μελέτες ήταν 3 ημέρες.

Επειδή οι κίνδυνοι για το καρδιαγγειακό σύστημα με τη λουμιρακοξίμη μπορεί να αυξηθούν με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας. Η ανάγκη του ασθενούς για συμπτωματική ανακούφιση και η απόκριση στη θεραπεία πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα.

Φυλετικές διαφορές: Οι δοσολογικές συστάσεις είναι οι ίδιες για Ασιάτες, Έγχρωμους και Καυκάσιους. (Δείτε παράγραφο 5.2)

Ηλικιωμένοι: Όπως και με άλλα φάρμακα που χορηγούνται στους ηλικιωμένους, είναι φρόνιμο η θεραπεία να ξεκινά με τη χαμηλότερη συνιστώμενη δόση. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στους ηλικιωμένους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα, όταν η ημερήσια δόση αυξάνεται από τα 100 mg στα 200 mg. (Δείτε παράγραφο 4.4 και 5.2)

Ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό CYP2C9 : Καμία δοσολογική τροποποίηση δεν είναι αναγκαία σε ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό CYP2C9. (Δείτε παράγραφο 5.2)

Ηπατική ανεπάρκεια: Καμία δοσολογική τροποποίηση δεν είναι αναγκαία σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh 5-6) ως μέτρια (Child-Pugh 7-8) ηπατική ανεπάρκεια. Ωστόσο είναι φρόνιμο η θεραπεία να ξεκινά με τη χαμηλότερη συνιστώμενη δόση. (Δείτε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2)

Νεφρική ανεπάρκεια: Καμία δοσολογική τροποποίηση δεν είναι αναγκαία σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη ≥ 50 ml/min. Η λουμιρακοξίμη αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ως βαριά νεφρική ανεπάρκεια (εκτιμώμενη καθαρή κρεατινίνη ≤ 50 ml/min). (Δείτε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2)

Παιδιατρική χρήση: Το {Επινοηθείσα ονομασία} δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά, ως εκ τούτου αντενδείκνυται σε παιδιά κάτω των 18 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

- Γνωστή υπερευαισθησία στη λουμιρακοξίμη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Ασθενείς με ιστορικό άσθματος, οξείας ρινίτιδας, ρινικών πολυπόδων, αγγειονευρωτικού οιδήματος, ουρτικής ή άλλης αλλεργικού τύπου αντίδρασης μετά από λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (ΜΣΑΦ).
- Ασθενείς με ενεργό πεπτικό έλκος ή αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα.
- Ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.
- Ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-IV).
- Ασθενείς με διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιοπάθεια, περιφερική αρτηριακή νόσος και/ή αγγειακή εγκεφαλική νόσος.
- Ασθενείς με μέτρια έως βαριά νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη καθαρή κρεατινίνη < 50 ml/min).
- Ασθενείς με βαριά ηπατική νόσο (Child-Pugh > 9).
- Τρίτο τρίμηνο κύησης και γαλουχία (δείτε παραγράφους 4.6 και 5.3).
- Ασθενείς κάτω των 18 ετών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιδράσεις στο γαστρεντερικό σύστημα

Επιπλοκές από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα (διατρήσεις, έλκη, ή αιμορραγίες (PUBs)), ορισμένες από τις οποίες είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λουμιρακοξίμη. Σε κλινικές μελέτες ελάχιστοι ασθενείς (<0,3%) που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λουμιρακοξίμη εμφάνισαν διατρήσεις απόφραξη ή αιμορραγίες (POBs).

Συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών με τα ΜΣΑΦ: ηλικιωμένοι, ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα άλλα ΜΣΑΦ ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ή ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, όπως έλκος και γαστροορραγία.

Υπάρχει περαιτέρω αύξηση του κινδύνου εμφάνισης γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (πεπτικό έλκος ή άλλες επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα), όταν η λουμιρακοξίμη συγχωρηγείται με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ακόμα και σε χαμηλές δόσεις). Σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην ασφάλεια του γαστρεντερικού συστήματος μεταξύ του συνδυασμού εκλεκτικών αναστολέων COX-2 + ακετυλοσαλικυλικού οξέος και του συνδυασμού ΜΣΑΦ + ακετυλοσαλικυλικού οξέος (δείτε παράγραφο 5.1).

Επιδράσεις στους νεφρούς

Οι νεφρικές προσταγλανδίνες μπορεί να παίζουν αντιρροπιστικό ρόλο στη διατήρηση της νεφρικής διήθησης. Για το λόγο αυτό σε περιπτώσεις επιβαρυνμένης νεφρικής διήθησης, η χορήγηση της λουμιρακοξίμης μπορεί να προκαλέσει ελάττωση του σχηματισμού των προσταγλανδινών και δευτερογενώς μείωση της αιματικής ροής και επομένως επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Ασθενείς σε μεγαλύτερο κίνδυνο για τέτοιου είδους απόκριση είναι αυτοί με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, ή κίρρωση και όσοι λαμβάνουν διουρητικά ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ΜΕΑ). Σε τέτοιους ασθενείς ενδείκνυται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας με λουμιρακοξίμη σε αφυδατωμένους ασθενείς. Συνιστάται η ενυδάτωση του ασθενούς πριν την έναρξη θεραπείας με λουμιρακοξίμη.

Υπέρταση και Οίδημα

Όπως και με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών έχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε ασθενείς που ελάμβαναν λουμιρακοξίμη. Για το λόγο αυτό η λουμιρακοξίμη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας ή υπέρτασης και σε ασθενείς με προϋπάρχον οίδημα οποιασδήποτε αιτιολογίας. Εάν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις επιδείνωσης της κατάστασης αυτών των ασθενών, πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της λουμιρακοξίμης.

Θα πρέπει να υπάρχει η κατάλληλη ιατρική επίβλεψη όταν η λουμιρακοξίμη χρησιμοποιείται σε ηλικιωμένους ασθενείς με ήπια νεφρική, ηπατική ή καρδιακή δυσλειτουργία.

Επιδράσεις στο ήπαρ

Αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) και/ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), πέραν του τριπλασίου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών (>3xULN), έχει αναφερθεί περίπου στο 1,2% ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό και δραστικό φάρμακο και βρισκόνταν σε θεραπεία μέχρι και για ένα έτος με 100 mg και 200 mg λουμιρακοξίμης ημερησίως. Εκσεσημασμένες αυξήσεις (πέραν του οκταπλασίου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών(>8xULN)) παρατηρήθηκε στο 0,3% με 100 mg μία ή δυο φορές την ημέρα και στο 0,6% των ασθενών με 200 mg μία φορά την ημέρα.

Χρόνια χρήση 400 mg ημερησίως συσχετίστηκε με συχνότερη και πλέον εκσεσημασμένη αύξηση των

τρανσαμινασών. Σε μια μακροχρόνια ελεγχόμενη μελέτη με 400 mg λουμιρακοξίμπης ημερησίως, αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ηπατίτιδας (δείτε παράγραφο 4.8)

Κάθε ασθενής με συμπτώματα και/ή σημεία ενδεικτικά ηπατικής δυσλειτουργίας ή στον οποίο παρουσιάσε μη φυσιολογική τιμή εργαστηριακής δοκιμασίας ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας, θα πρέπει να παρακολουθείται. Εάν εμφανισθούν σημεία ηπατικής ανεπάρκειας ή αν εξακολουθούν να καταγράφονται μη φυσιολογικές τιμές των εργαστηριακών δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας (ALT ή AST άνω του τριπλάσιου των φυσιολογικών τιμών) η λουμιρακοξίμπη θα πρέπει να διακόπτεται.

Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό

Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 δεν αποτελούν υποκατάστατο του ακετυλοσαλικυλικού οξέος για προφύλαξη καρδιαγγειακών θρομβοεμβολικών παθήσεων λόγω έλλειψης δράσης τους στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Επομένως, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή δεν πρέπει να διακόπτεται. (Δείτε παραγράφους 4.5 και 5.1).

Οι κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 ως κατηγορία μπορεί να σχετίζονται με κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων (ιδιαίτερος έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και μερικά ΜΣΑΦ. Επειδή οι κίνδυνοι για το καρδιαγγειακό σύστημα με τη λουμιρακοξίμπη μπορεί να αυξηθούν με τη δόση και τη διάρκεια της έκθεσης, πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη αποτελεσματική ημερήσια δόση για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια θεραπείας. Η ανάγκη του ασθενούς για συμπτωματική ανακούφιση και η απόκριση στη θεραπεία πρέπει να επανεκτιμάται περιοδικά, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα. (δείτε παραγράφους 4.2, 4.3 4.8 και 5.1).

Οι ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κίνδυνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα) πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με λουμιρακοξίμπη μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, μερικές από αυτές θανατηφόρες, που περιλαμβάνουν αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη χρήση των ΜΣΑΦ και μερικών εκλεκτικών αναστολέων της COX-2 κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των προϊόντων μετά την κυκλοφορία τους στην αγορά. Φαίνεται ότι οι ασθενείς διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων στην αρχή της θεραπείας. Η έναρξη της αντίδρασης λαμβάνει χώρα, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, μέσα στον πρώτο μήνα θεραπείας. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όπως αναφυλαξία και αγγειοοίδημα) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λουμιρακοξίμπη. Μερικοί εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 έχουν σχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο δερματικών αντιδράσεων σε ασθενείς με ιστορικό φαρμακευτικής αλλεργίας κάθε τύπου. Η χορήγηση της λουμιρακοξίμπης θα πρέπει να διακοπεί με την πρώτη εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, βλάβης του βλεννογόνου ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Γενικά

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς παρουσιάσουν επιδείνωση της λειτουργίας οποιουδήποτε οργανικού συστήματος που αναφέρθηκε παραπάνω, πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα και να εξετασθεί η διακοπή της θεραπείας με λουμιρακοξίμπη

Η χρήση της λουμιρακοξίμπης, όπως και κάθε φαρμακευτικού προϊόντος που είναι γνωστό ότι αναστέλλει τη COX-2, δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν (δείτε παράγραφο 4.6).

Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ η λουμιρακοξίμπη μπορεί να καλύψει τον πυρετό και άλλα σημεία φλεγμονής ή λοίμωξης.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία {Επινοηθείσα Ονομασία} των 100 mg και 200 mg περιέχουν λακτόζη (23,3 mg και 46,6 mg, αντίστοιχα). Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης,

δε θα πρέπει να λαμβάνουν επικαλυμένα δισκία των 100 mg και 200 mg. Ωστόσο, δεν υπάρχει λακτόζη στα επικαλυμένα δισκία {Επινοηθείσα Ονομασία} των 400 mg.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Αντιπηκτικά από του στόματος: Σε μια μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων σε υγιή άτομα σταθεροποιημένα σε θεραπεία με βαρφαρίνη, η χορήγηση 400 mg λουμιρακοξίμπης άπαξ ημερησίως για πέντε ημέρες, συσχετίστηκε με περίπου 15% αύξηση του χρόνου προθρομβίνης. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να παρακολουθείται ή αντιπηκτική δράση σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή παρόμοια φάρμακα, ειδικά τις πρώτες μέρες μετά την έναρξη ή την αλλαγή της δόσης της λουμιρακοξίμπης.

Διουρητικά, αναστολείς MEA και ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να ελαττώσουν την αποτελεσματικότητα των διουρητικών και των αντιυπερτασικών φαρμάκων. Σε μερικούς ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, (πχ αφυδατωμένοι ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία), η συγχορήγηση ενός αναστολέα του MEA ή ενός ανταγωνιστή της αγγειοτασίνης II και αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης, μπορεί να οδηγήσει σε επιπλέον επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας περιλαμβανομένης πιθανώς και της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, που συνήθως είναι αναστρέψιμη. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς που λαμβάνουν λουμιρακοξίμπη ταυτόχρονα με αναστολείς του MEA ή ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II. Για το λόγο αυτό ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά από την έναρξη της συγχορήγησης και ακολούθως σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Άλλα ΜΣΑΦ: Η λουμιρακοξίμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με χαμηλή δόση ασπιρίνης. Η συγχορήγηση λουμιρακοξίμπης με μεγάλες δόσεις ασπιρίνης, άλλα ΜΣΑΦ ή αναστολείς της COX-2 θα πρέπει να αποφεύγεται

Κυκλοσπορίνη ή tacrolimus: Παρόλο που αυτή η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με τη λουμιρακοξίμπη, η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης ή tacrolimus με οποιοδήποτε ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσει τη νεφροτοξική δράση της κυκλοσπορίνης ή του tacrolimus. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται τακτικά όταν η λουμιρακοξίμπη και οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Ο οξειδωτικός μεταβολισμός της λουμιρακοξίμπης γίνεται κυρίως με τη μεσολάβηση του CYP2C9. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η λουμιρακοξίμπη δεν είναι σημαντικός αναστολέας των άλλων ισομορφών του κυτοχρώματος P450 συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2C8, CYP 2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4. Με βάση αυτές τις μελέτες η λουμιρακοξίμπη φαίνεται να έχει μικρή δυνατότητα για αλληλεπιδράσεις με παράγοντες των οποίων η κάθαρση γίνεται από το κυτόχρωμα P450, εκτός από το CYP2C9, όπου υπάρχει πιθανότητα μειωμένου μεταβολισμού συγχωρηγούμενων υποστρωμάτων του CYP2C9.

In vivo μελέτες δείχνουν ότι η λουμιρακοξίμπη έχει μικρή δυνατότητα αλληλεπίδρασης με υποστρώματα CYP2C9. Ωστόσο θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η λουμιρακοξίμπη συγχωρηγείται με υποστρώματα του CYP2C9 που έχουν πολύ στενό θεραπευτικό εύρος, όπως η φενυντοΐνη και η βαρφαρίνη.

Με βάση *in vitro* μελέτες, αλληλεπιδράσεις που αφορούν δέσμευση με πρωτεΐνες του πλάσματος δεν αναμένεται να έχουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη λουμιρακοξίμπη ή στα συγχωρηγούμενα φάρμακα.

Επίδραση της λουμιρακοξίμπης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων

Βαρφαρίνη: σε μια μελέτη με βαρφαρίνη που θεωρείται υπόστρωμα του CYP2C9 ευαίσθητο σε φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, η συγχορήγηση με 400 mg λουμιρακοξίμπης, δεν είχε καμία επίδραση στις τιμές AUC, C_{max} ή T_{max} της R-βαρφαρίνης ή της S-βαρφαρίνης στο πλάσμα. Σε σύγκριση με θεραπεία με εικονικό φάρμακο, η ανάκτηση του S-7-OH μεταβολίτη της βαρφαρίνης στα ούρα ήταν περίπου 25% χαμηλότερη σε άτομα σε θεραπεία με λουμιρακοξίμπη

Μεθοτρεξάτη: Συγχορήγηση λουμιρακοξίμπης σε δόσεις 400 mg άπαξ ημερησίως δεν είχε κανένα κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα στη φαρμακοκινητική, τη δέσμευση με πρωτεΐνες πλάσματος ή την αποβολή στα ούρα της μεθοτρεξάτης ή του 7-υδρόξυ μεταβολίτη της.

Αντισυλληπτικά από του στόματος : η συγχορήγηση λουμιρακοξίμπης δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική σταθερής κατάστασης ή την αποτελεσματικότητα της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης. Έτσι δεν είναι αναγκαία καμία αλλαγή στην αντισυλληπτική αγωγή όταν συγχορηγείται λουμιρακοξίμπη.

Λίθιο: Τα ΜΣΑΦ προκαλούν αύξηση των επιπέδων λιθίου στο πλάσμα και μείωση της νεφρικής του κάθαρσης. Έτσι όταν χορηγούνται παράλληλα λουμιρακοξίμπη και λίθιο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας του λιθίου

Επίδραση άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της λουμιρακοξίμπης

Φλουκοναζόλη: συγχορήγηση λουμιρακοξίμπης με τον ισχυρό αναστολέα του CYP2C9 φλουκοναζόλη, δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική ή την COX-2 εκλεκτικότητα της λουμιρακοξίμπης.

Ομεπραζόλη: η ομεπραζόλη δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της λουμιρακοξίμπης

Αντιόξινα: (υδροξείδιο του αργιλίου/ υδροξείδιο του μαγνησίου) δεν είχαν καμία κλινική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λουμιρακοξίμπης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση λουμιρακοξίμπης, όπως και κάθε αναστολέα της COX-2, δε συνίσταται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν.

Η χρήση λουμιρακοξίμπης αντενδείκνυται στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης επειδή, όπως και με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τη σύνθεσης προσταγλανδινών, μπορεί να προκαλέσει αδράνεια της μήτρας και πρόωμη σύγκλειση του Βοττάλειου πόρου.

Η χρήση λουμιρακοξίμπης σε εγκύους δεν έχει μελετηθεί σε επαρκείς σε αριθμό και καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και για αυτό το λόγο δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται στα δυο πρώτα τρίμηνα της κύησης εκτός και αν το πιθανό όφελος από τη θεραπεία υπερβαίνει τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλάζουσες μητέρες

Δεν είναι γνωστό αν η λουμιρακοξίμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η λουμιρακοξίμπη απεκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων. Γυναίκες που λαμβάνουν λουμιρακοξίμπη δεν πρέπει να θηλάζουν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της λουμιρακοξίμπης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο ασθενείς που νοιώθουν ζάλη, ίλιγγο ή υπνηλία όταν παίρνουν λουμιρακοξίμπη, θα πρέπει να απέχουν από οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες εκτιμήθηκε η ασφάλεια της λουμιρακοξίμπης σε περίπου 7.000 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων περίπου 4.000 ασθενών με οστεοαρθρίτιδα και 2.100 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (περίπου 1.100 ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα και ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν σε θεραπεία για 6 μήνες και 530 ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα ήταν σε θεραπεία για 1 έτος).

Σε κλινικές μελέτες οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε συχνότητα μεγαλύτερη από αυτή του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα και ρευματοειδή αρθρίτιδα που ήταν σε θεραπεία με 200 mg λουμιρακοξίμπης ημερησίως για διάστημα έως και ένα έτος (περίπου 920 ασθενείς για τρεις μήνες και περίπου 250 ασθενείς για ένα έτος).

[Συχνές (>1/100, <1/10) όχι συχνές (>1/1.000, <1/100) Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000) Πολύ Σπάνιες (<1/10.000)]

Λοιμώξεις

Συχνές : συμπτώματα γρίπης, λοιμώξεις αναπνευστικού (π.χ. βρογχίτις), ουρολοιμώξεις
Όχι συχνές: καντιντιάσεις, ωτίτιδες, απλός έρπης, οδοντικές λοιμώξεις.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές : αναιμία
Σπάνιες: πανκυτταροπενία, ουδετεροπενία, λευκοπενία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: κατάθλιψη, αϋπνίες, ανησυχία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές : ζάλη, κεφαλαλγία
Ασυνήθεις : συγκοπή, υπαισθησία, ημικρανία, παραισθησίες, δυσγευσία, ίλιγγος, εμβοές

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: επιπεφυκίτις, ξηροφθαλμία, οπτικές διαταραχές (π.χ. θάμβος οράσεως)
Σπάνιες: κερατίτις

Καρδιακές Διαταραχές

Όχι συχνές : αίσθημα παλμών, έμφραγμα μυοκαρδίου
Σπάνιες: καρδιακή ανεπάρκεια, κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού

Αγγειακές Διαταραχές

Όχι συχνές: φλεβική ανεπάρκεια, υπόταση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο *

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Συχνές: βήχας, φαρυγγίτιδα
Όχι συχνές: δύσπνοια, επίσταξη, ρινίτιδα, συμφόρηση παραρρινίων, άσθμα

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία, ναυτία, έμετος, μετεωρισμός
Όχι συχνές: γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, γαστρίτις, οισοφαγίτις, κοιλιακή διάταση, αφθώδης στοματίτις, ξηροστομία, δυσφαγία, επιγαστραλγία, ερυγές, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ουλίτις, υπεροξύτητα, οδονταλγία
Σπάνιες: αιμορραγία γαστρεντερικού συστήματος

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: χολοκυστίτιδα, χολολιθίαση, ηπατίτιδα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού

Όχι συχνές: μώλωπες, εξάνθημα, κνησμός, ερύθημα, κνίδωση

Σπάνιες: αγγειοευρωτικό οίδημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: οίδημα αρθρώσεων, μυϊκές κράμπες, αρθραλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: δυσουρία, συχνουρία, κυστίτις

Σπάνιες: χρωματισμός ούρων, νεφρική ανεπάρκεια

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος

Σπάνιες: στυτική δυσλειτουργία

Γενικές Διαταραχές

Συχνές: κόπωση, οιδήματα (π.χ. κάτω άκρων)

Όχι συχνές: διαταραχές της όρεξης, θωρακικό άλγος, ρίγος, δίψα

Σπάνιες: αναφυλαξία

Παρακλινικές εξετάσεις

Όχι συχνές: Αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αύξηση της κρεατινίνης του αίματος, αύξηση της ουρίας του αίματος, τ αύξηση της γ-γλουταμικής τρανσφεράσης, αύξηση του βάρους

Σπάνιες: Αύξηση της χολερυθρίνης του αίματος αύξηση του σακχάρου αίματος,

*Σύμφωνα με αναλύσεις μακροχρόνιων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο ή με ενεργό φάρμακο κλινικών μελετών, μερικοί εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών θρομβωτικών αρτηριακών επεισοδίων, περιλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η απόλυτη αύξηση του κινδύνου για τέτοια συμβλήματα δεν φαίνεται να υπερβαίνει το 1% ανά έτος με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα (όχι συχνή).

Σε κλινικές μελέτες αναλγησίας (μετεγχειρητικού οδοντικού άλγους, πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας και μετεγχειρητικού ορθοπεδικού άλγους) περίπου 1.000 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λουμιρακοξίμπη. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιο με αυτό που ανακοινώθηκε στις μελέτες για την οστεοαρθρίτιδα και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε μελέτες μετεγχειρητικού ορθοπεδικού άλγους, αναφέρθηκε συχνότερα αναιμία, αν και η συχνότητα ήταν παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου.

Οι ακόλουθες σπάνιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση ΜΣΑΦ και δεν μπορούν να αποκλειστούν για τη λουμιρακοξίμπη: νεφροτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης νεφρίτιδας, του νεφρωσικού συνδρόμου και της νεφρικής ανεπάρκειας. Ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας και του ικτέρου. Ανεπιθύμητες ενέργειες από τους βλεννογόνους και σοβαρές δερματικές αντιδράσεις.

Η ημερήσια δόση των 400 mg λουμιρακοξίμπης, σε σύγκριση με την ημερήσια δόση των 200 mg, σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα φαρμακοεξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά γαστρεντερικών, νευρολογικών και ψυχιατρικών συμβαμάτων.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία για την υπερδοσολογία. Πολλαπλές δόσεις 1.200 mg λουμιρακοξίμπης έχουν χορηγηθεί άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα για 4 εβδομάδες χωρίς κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας, θα πρέπει να χορηγηθεί κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία π.χ. εκκένωση του γαστρικού περιεχομένου, κλινική παρακολούθηση και, αν χρειαστεί, έναρξη συμπτωματικής θεραπείας.

Η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποτελέσει αποτελεσματική μέθοδο απομάκρυνσης του

φαρμάκου λόγω της υψηλής του σύνδεσης με πρωτεΐνες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιφλεγμονώδη και αντιρρευματικά προϊόντα, μη στεροειδή, κοξίμπες, κωδικός ATC: M01 AH 06

Τρόπος δράσης

Η λουμιρακοξίμπη είναι ένας από του στόματος χορηγούμενος εκλεκτικός αναστολέας της κυκλοοξυγενάσης -2 (COX-2) στο εύρος της κλινικής δοσολογίας.

Η κυκλοοξυγενάση είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση των προσταγλανδινών. Έχουν ταυτοποιηθεί δυο ισομορφές η COX-1 και η COX-2. Η COX-2 αποτελεί την ισομορφή του ενζύμου η οποία έχει δείχθει να επάγεται από προφλεγμονώδη διέγερση και έχει τεκμηριωθεί ότι είναι κυρίως υπεύθυνη για τη σύνθεση προστανοειδών, μεσολαβητών του πόνου, της φλεγμονής και του πυρετού. Η COX-2 εμπλέκεται επίσης στην ωορηξία, στην εμφύτευση και σύγκλιση των αρτηριακών πόρων στη ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας και σε λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος (έναρξη πυρετού, αντίληψη πόνου γνωστική λειτουργία). Η COX-2 είναι πιθανό να παίζει κάποιο ρόλο στην επούλωση του έλκους. Η COX-2 στον άνθρωπο, έχει εντοπισθεί σε ιστούς παρακείμενους των γαστρικών ελκών δεν έχει όμως αποδειχθεί η σημασία της για την επούλωση του έλκους.

Η διαφορά στην αντιαιμοπεταλιακή δράση μεταξύ ορισμένων ΜΣΑΦ που αναστέλουν την COX-1 και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2, μπορεί να είναι κλινικής σημασίας σε ασθενείς με κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 μειώνουν το σχηματισμό της συστηματικής (και επομένως πιθανά ενδοθηλιακής) προστακυκλίνης χωρίς να επηρεάζουν τη θρομβοξάνη των αιμοπεταλίων. Η κλινική σημασία αυτών των παρατηρήσεων δεν έχει επιβεβαιωθεί. Σε κλινικές μελέτες φαρμακολογίας η λουμιρακοξίμπη προκάλεσε δοσοεξαρτώμενη αναστολή της COX-2 στο πλάσμα χωρίς αναστολή της COX-1. Η εκλεκτική αναστολή της COX-2 από τη λουμιρακοξίμπη έχει αντιφλεγμονώδη και αναλγητικά αποτελέσματα. Η χορήγηση 100 mg, 200 mg ή 400 mg άπαξ ημερησίως οδηγεί σε >90% μέγιστη αναστολή της COX-2. Δεν υπάρχει σημαντική αναστολή της COX-1 (μετρούμενη ως ex vivo αναστολή της θρομβοξάνης B2) σε δόσεις έως και 800 mg σε υγιείς εθελοντές. Η λουμιρακοξίμπη σε δόση 800 mg ημερησίως δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική αναστολή της σύνθεσης των γαστρικών προσταγλανδινών και δεν είχε συνέπειες στη λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Αποτελεσματικότητα

Σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα δόσεις λουμιρακοξίμπης ως 200 mg μια φορά την ημέρα παρείχαν σημαντική βελτίωση στον πόνο, τη δυσκαμψία, τη λειτουργικότητα, και τη άπωση του ασθενούς για την κατάστασή του. Αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα διατηρήθηκαν έως και για 52 εβδομάδες. Δεν υπήρχε επιπλέον όφελος με αύξηση της δόσης στα 400 mg ημερησίως.

Σε κλινικές μελέτες, 400 mg λουμιρακοξίμπης ανακούφιζαν από τον πόνο σε μοντέλα αναλγησίας μετεγχειρητικού οδοντικού άλγους, μετεγχειρητικού ορθοπεδικού άλγους και πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας. Σε μελέτες χορήγησης μιας δόσης σε μετεγχειρητικό οδοντικό άλγος, η έναρξη της αναλγησίας συνέβαινε σε 45 λεπτά και διαρκούσε έως και 24 ώρες μετά. Σε βραχυπρόθεσμες κλινικές μελέτες χορήγησης πολλαπλών δόσεων για μετεγχειρητικό ορθοπεδικό άλγος και άλγος λόγω πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας, 400 mg λουμιρακοξίμπης άπαξ ημερησίως ήταν αποτελεσματικά στην ανακούφιση του άλγους.

Ασφάλεια

Η μελέτη « Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event» (TARGET)

Η TARGET, μια 12μηνια διπλά τυφλή φάσης III μελέτη συμπεριλάμβανε 18.325 ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 400 mg λουμιρακοξίμπης μία φορά την ημέρα (δύο ως τέσσερις φορές την συνιστώμενη για οστεοαρθρίτιδα δόση), ναπροξένη 500 mg δύο φορές την

ημέρα ή ιμπουπροφένη 800 mg τρεις φορές την ημέρα. Η TARGET συμπεριέλαβε ασθενείς που λάμβαναν χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος(75-100 mg την ημέρα) για πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή πρόληψη στεφανιαίας νόσου. Η τυχαιοποίηση έγινε με στρωματοποίηση ανάλογα με τη χρήση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος και την ηλικία.

Επίδραση στο γαστρεντερικό σύστημα στην TARGET (12-μηνι μελέτη)

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η κατανομή αναφορικά με το χρόνο ως το συμβάν των επιβεβαιωμένων ή πιθανών επιπλοκών (POBs) έλκους του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος (UGIT).

- Στον πληθυσμό που δεν χρησιμοποιούσε χαμηλή δόση ασπιρίνης η επίπτωση των POB ήταν 14/6.950 ασθενείς(0,2%) για τη λουμιρακοξίμη έναντι 64/6.968 ασθενών (0,92%) για τα ΜΣΑΦ με αναλογία κινδύνου (HR) 0,21 [95% CI 0,12-0,37] $p<0,0001$.
- Στην ομάδα που ελάμβανε χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος η επίπτωση των POB ήταν 15/2.167 ασθενείς (0,69%) για τη λουμιρακοξίμη έναντι 19/2.159 ασθενών (0,88%) για τα ΜΣΑΦ με αναλογία κινδύνου (HR) 0,79 [95% CI 0,40-1,55] (μη στατιστικά σημαντικό).
- Στο συνολικό πληθυσμό η επίπτωση των POB ήταν 29/9.117 ασθενείς (0,32%) για τη λουμιρακοξίμη έναντι 83/9.127 ασθενών (0,91%) για τα ΜΣΑΦ με αναλογία κινδύνου (HR) 0,34 [95% CI 0,22-0,52] $p<0,0001$.

Επίδραση στο καρδιαγγειακό στη TARGET (12-μηνι μελέτη)

Το κύριο καταληκτικό σημείο που μελετήθηκε για το καρδιαγγειακό σύστημα ήταν το καταληκτικό σημείο της ομάδας Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC): επιβεβαιωμένο ή πιθανό έμφραγμα του μυοκαρδίου (κλινικό ή σιωπηρό), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ισχαιμικό ή αιμορραγικό) και θάνατος οφειλόμενος σε καρδιαγγειακό νόσημα. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της λουμιρακοξίμης και των ΜΣΑΦ. Εν τούτοις το ποσοστό συμβαμάτων APTC ήταν αριθμητικά υψηλότερο για τη λουμιρακοξίμη απ' ότι για την Ιμπουπροφένη

- Στον πληθυσμό που δεν χρησιμοποιούσε χαμηλή δόση ασπιρίνης η συχνότητα εμφάνισης συμβαμάτων APTC ήταν 35/6.950 ασθενείς (0,50%)για τη λουμιρακοξίμη έναντι 27/6.968 ασθενών (0,39%) για τα ΜΣΑΦ με αναλογία κινδύνου (HR) 1,22 [95% CI 0,74-2,02] $p=0,4343$. Όταν συγκρίθηκε χωριστά με την ιμπουπροφένη και τη ναπροξένη η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,94 [95% CI 0,44-2,04] $p=0,8842$ και 1,49 [95% CI 0,76-2,92] $p=0,2417$, αντίστοιχα.
- Στην ομάδα που ελάμβανε χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος η επίπτωση των συμβαμάτων APTC ήταν 24/2.167 ασθενείς (1,11%) για τη λουμιρακοξίμη έναντι 23/2.159 ασθενών (1,07%) για τα ΜΣΑΦ με αναλογία κινδύνου (HR)1,04 [95% CI 0,59-1,84] $p=0,8918$. Όταν συγκρίθηκε χωριστά με την ιμπουπροφένη και τη ναπροξένη η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,56 [95% CI 0,20-1,54] $p=0,2603$ και 1,42 [95% CI 0,70-2,90] $p=0,3368$, αντίστοιχα.
- Στο συνολικό πληθυσμό η συχνότητα εμφάνισης APTC συμβαμάτων ήταν 59/9.117 ασθενείς (0,65%) για τη λουμιρακοξίμη έναντι 50/9.127 ασθενών(0,55%) για τα ΜΣΑΦ με αναλογία κινδύνου(HR) 1,14 [95% CI 0,78-1,66] $p=0,5074$. Όταν συγκρίθηκε χωριστά με την ιμπουπροφένη και τη ναπροξένη η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,76 [95% CI 0,41-1,40] $p=0,3775$ και 1,46 [95% CI 0,89-2,37] $p=0,1313$, αντίστοιχα.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου στη TARGET (12-μηνι μελέτη)

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ λουμιρακοξίμης και ΜΣΑΦ ως προς τη συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου(MI) (κλινικό MI και σιωπηρό MI).

- Στον πληθυσμό που δεν χρησιμοποιούσε χαμηλή δόση ασπιρίνης η επίπτωση MI ήταν 14/6.950 ασθενείς (0,20%) για τη λουμιρακοξίμη έναντι 9/6.968 ασθενών για τα ΜΣΑΦ με αναλογία κινδύνου (HR) 1,47 [95% CI 0,63-3,39] $p=0,3706$. Όταν συγκρίθηκε χωριστά με την ιμπουπροφένη και τη ναπροξένη η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,75 [95% CI 0,20-2,79] $p=0,6669$ και 2,37 [95% CI 0,74-7,55] $p=0,1454$, αντίστοιχα.
- Στην ομάδα που ελάμβανε χαμηλή δόση ακετυλοσαλικυλικού οξέος η επίπτωση MI ήταν 9/2.167 ασθενείς (0,42%) για τη λουμιρακοξίμη έναντι 8/2.159 ασθενών (0,37%) για τα ΜΣΑΦ με αναλογία κινδύνου (HR) 1,14 [95% CI 0,44-2,95] $p=0,7899$. Όταν συγκρίθηκε χωριστά με την ιμπουπροφένη και τη ναπροξένη η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,47 [95% CI 0,04-5,14] $p=0,5328$ και 1,36 [95% CI 0,47-3,93] $p=0,5658$, αντίστοιχα.

- Στο συνολικό πληθυσμό η συχνότητα εμφάνισης MIs ήταν 23/9.117 ασθενείς (0,25%) για τη λουμιρακοξίμπη έναντι 17/9.127 ασθενών (0,19%) για τα ΜΣΑΦ με αναλογία κινδύνου (HR) 1,31 [95% CI 0,70-2,45] $p=0,4012$. Όταν συγκρίθηκε χωριστά με την ιμπουπροφένη και τη ναπροξένη η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,66 [95% CI 0,21-2,09] $p=0,4833$ και 1,77 [95% CI 0,82-3,84] $p=0,1471$, αντίστοιχα.

Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της λουμιρακοξίμπης δεν έχει τεκμηριωθεί για χρήση πέραν του ενός έτους.

Καρδιονεφρική επίδραση στη TARGET (12-μηνιαία μελέτη)

Η μέση μεταβολή της συστολικής πίεσης του αίματος από τα αρχικά επίπεδα ήταν +0,4 mmHg για τη λουμιρακοξίμπη και +2,1 mmHg για τα ΜΣΑΦ ($p<0,0001$). Η μέση μεταβολή της διαστολικής πίεσης του αίματος από τα αρχικά επίπεδα ήταν -0,1 mmHg για τη λουμιρακοξίμπη και +0,5 mmHg για τα ΜΣΑΦ ($p<0,0001$). Ο αριθμός περιστατικών διακοπής της θεραπείας στη TARGET λόγω οιδήματος δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ της λουμιρακοξίμπης (43) και των ΜΣΑΦ (55). Ο αριθμός περιστατικών διακοπής της θεραπείας λόγω συμβαμάτων που συνδέονται με υπέρταση επίσης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ της λουμιρακοξίμπης (37) και των ΜΣΑΦ (52).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η λουμιρακοξίμπη απορροφάται γρήγορα μετά την από του στόματος χορήγηση. Σε 15 λεπτά μετά τη χορήγηση δόσης 400 mg η συγκέντρωση στο πλάσμα έφτασε τα 0,6 µg/ml, η οποία είναι επαρκώς υψηλή ώστε να αναστείλει το 90% της COX-2. Η διάμεση τιμή του t_{max} είναι περίπου 2 ώρες μετά τη δόση. Σε όλο το εύρος μεταξύ 25 mg και 800 mg ο βαθμός της έκθεσης (AUC) αυξάνει με δόσοεξαρτώμενο τρόπο και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) ήταν περίπου δόσοεξαρτώμενη. Μετά από δόση 400 mg μια φορά την ημέρα η C_{max} ήταν περίπου 9 µg/ml και η AUC ήταν περίπου 31 µg h/ml.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λουμιρακοξίμπης είναι περίπου 74%.

Η τροφή δεν είχε καμία σημαντική επίδραση ούτε στη C_{max} ούτε στην AUC της λουμιρακοξίμπης, όταν χορηγήθηκαν είτε 200 mg είτε 400 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία {ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ} με λιπαρό γεύμα. Τα επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία {ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ} μπορούν να χορηγηθούν ανεξάρτητα από το χρόνο των γευμάτων.

Κατανομή

Η λουμιρακοξίμπη εμφανίζει υψηλή σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος, (>98%) και η δέσμευση αυτή είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης σε όλο το εύρος 0,1 έως 100 µg/mL.

Ο όγκος κατανομής (V_{ss}) είναι 9 L.

Σε περίπου 5 ώρες μετά τη χορήγηση, οι συγκεντρώσεις λουμιρακοξίμπης στο αρθρικό υγρό ανθρώπων με ρευματοειδή αρθρίτιδα ήταν υψηλότερες από του πλάσματος και παρέμεναν σημαντικά υψηλότερες για το υπόλοιπο διάστημα μεταξύ των δόσεων (η AUC₁₂₋₂₄ στο αρθρικό υγρό ήταν 2,6 φορές μεγαλύτερη από αυτή του πλάσματος). Καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στο βαθμό σύνδεσης της λουμιρακοξίμπης με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα και στο αρθρικό υγρό.

Στα κουνέλια και τους αρουραίους η λουμιρακοξίμπη διέρχεται τον πλακούντα.

Μια ώρα μετά την από του στόματος χορήγηση λουμιρακοξίμπης σημασμένης με ^{14}C σε μοντέλα φλεγμονής σε αρουραίους, η αναλογία της ακτινοβολίας που ανιχνεύθηκε στην περιοχή της φλεγμονής προς, ήταν 2:1, και 8:1 το αίμα τέσσερις ώρες μετά τη χορήγηση. Αυτό δείχνει ότι η λουμιρακοξίμπη και/ή οι μεταβολίτες της κατανέμονται επιλεκτικά και παραμένουν στους φλεγμένοντες ιστούς.

Μεταβολισμός

Στους ανθρώπους, η λουμιρακοξίμπη υφίσταται εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό. Ο οξειδωτικός μεταβολισμός της λουμιρακοξίμπης γίνεται κυρίως με τη μεσολάβηση του CYP2C9.

Από την συνολική φαρμακευτική ουσία στο πλάσμα, η αμετάβλητη λουμιρακοξίμπη είναι το κύριο συστατικό. Τρεις κύριοι μεταβολίτες ταυτοποιήθηκαν στο πλάσμα: η 4'-υδροξυ-λουμιρακοξίμπη, η 5-καρβοξυ-λουμιρακοξίμπη και η 4'-υδροξυ-5-καρβοξυ λουμιρακοξίμπη. Επιπρόσθετα σχηματίζονται διάφορα σύμπλοκα (γλυκουρονίδια και θειικά παράγωγα) αυτών των μεταβολιτών. Ο 4'-υδροξυ μεταβολίτης εμφανίζει παρόμοια δραστηριότητα και εκλεκτικότητα με τη λουμιρακοξίμπη.

Η συγκέντρωση του 4'-υδροξυ μεταβολίτη στο πλάσμα και στο αρθρικό υγρό είναι χαμηλή, έτσι είναι απίθανο να συνεισφέρει στην αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Οι άλλοι μεταβολίτες δεν είναι δραστικοί ως αναστολείς της COX-1 ή COX-2.

Αποβολή

Η λουμιρακοξίμπη αποβάλλεται κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού. Μετά τη χορήγηση μιας μόνο δόσης λουμιρακοξίμπης 400 mg σε υγιή άτομα, το 54% της φαρμακευτικής ουσίας ουσιών σχετιζόμενων με το φάρμακο απεκκρίθηκε στα ούρα και το 43% στα κόπρανα. Μόνο το 5% της δόσης που χορηγήθηκε βρέθηκε στα εκκρίματα σαν αμετάβλητη λουμιρακοξίμπη.

Η κάθαρση της από το πλάσμα είναι 7,7 L/h.

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της λουμιρακοξίμπης στο πλάσμα είναι περίπου 4 ώρες. Η λουμιρακοξίμπη δεν αθροίζεται στο πλάσμα μετά από χορήγηση μια ή δυο φορές την ημέρα και σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται την πρώτη μέρα της χορήγησης χωρίς αύξηση στην C_{max} ή στην AUC μετά από εκτεταμένη χορήγηση.

Χαρακτηριστικά ασθενών

Φύλο:

Δεν υπάρχει διαφορά στην έκθεση στη λουμιρακοξίμπη σε άντρες και γυναίκες.

Ηλικιωμένοι:

Σε ηλικιωμένους ασθενείς (άνω των 65 ετών), παρατηρήθηκε μια αύξηση 15% της AUC σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους.

Φυλή:

Η φαρμακοκινητική της λουμιρακοξίμπης είναι παρόμοια σε Ασιάτες, Έγχρωμους, και Καυκάσιους.

Πολυμορφισμός CYP2C9:

Τόσο με βάση την έκθεση στο πλάσμα της λουμιρακοξίμπης όσο και με βάση από τη φαρμακογενετική ανάλυση, δεν προκύπτουν στοιχεία που να συνιστούν ότι η έκθεση στη λουμιρακοξίμπη αυξάνεται σε άτομα με γονότυπους του CYP2C9 σχετιζόμενους με μειωμένη μεταβολική κάθαρση. Δε χρειάζεται καμία δοσολογική τροποποίηση σε ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό CYP2C9.

Ηπατική ανεπάρκεια:

Σε σύγκριση με υγιή άτομα η έκθεση στη λουμιρακοξίμπη δε μεταβλήθηκε σε ασθενείς με μέτριου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh 7-8). Καμία διαφορά στη σύνδεση με πρωτεΐνες δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δυο ομάδες. Συνεπώς καμία τροποποίηση της δοσολογίας δεν είναι αναγκαία σε ασθενείς με ήπια ή μετρίου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια. Η φαρμακοκινητική της λουμιρακοξίμπης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh >9).

Νεφρική ανεπάρκεια:

Όταν η λουμιρακοξίμπη χορηγήθηκε σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, παρατηρήθηκε μείωση κατά 33% της C_{max} της λουμιρακοξίμπης και κατά 27% της AUC σε σύγκριση με υγιή άτομα. Η μέση έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη 4'-υδροξυ-λουμιρακοξίμπη παρέμεινε εν πολλοίς

αμετάβλητη. Η σύνδεση με πρωτεΐνες πλάσματος ήταν παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η αιμοκάθαρση δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση των ασθενών στη λουμιρακοξίμπη ή στον ενεργό μεταβολίτη της. Έτσι δε χρειάζεται καμία τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Ενώ η νεφρική ανεπάρκεια δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της λουμιρακοξίμπης και του ενεργού μεταβολίτη της, η χρήση λουμιρακοξίμπης σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια αντενδείκνυται λόγω της πιθανότητας περαιτέρω επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας οφειλόμενης σε αναστολή των προσταγλανδινών (δείτε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Υπερτασικοί ασθενείς:

Η λουμιρακοξίμπη δε βρέθηκε να επηρεάζει τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς, ούτε διέφερε από το εικονικό φάρμακο αναφορικά με τη νεοεμφανιζόμενη υπέρταση σε κλινικές μελέτες.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η φαρμακοκινητική της λουμιρακοξίμπης δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε προκλινικές μελέτες η λουμιρακοξίμπη δεν αποδείχθηκε να έχει ούτε μεταλλαξιογόνες ούτε καρκινογόνες ιδιότητες. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες προκλήθηκαν σε κύτταρα V79 σε υψηλές, κυτταροτοξικές δόσεις λουμιρακοξίμπης, οι οποίες δε θεωρείται ότι έχουν βιολογική σημασία στους ανθρώπους. Δεν υπήρχαν ενδείξεις γενετικής τοξικότητας σε τρεις *in vivo* μελέτες σε αρουραίους (μικροπυρηνικές δοκιμασίες σε μυελό των οστών και ηπατικές δοκιμασίες).

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους και πιθήκους, τα όργανα στόχοι ήταν το γαστρεντερικό και ο νεφρός. Συστηματική έκθεση σε επίπεδα χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες για αυτούς τους στόχους σε αρουραίους (μελέτη 26 εβδομάδων) και σε πιθήκους (μελέτη 39 εβδομάδων) ήταν 6,5 και 22 φορές αυτής του ανθρώπου μετά από θεραπευτική δόση 200 mg, αντίστοιχα.

Σε μελέτες αναπαραγωγής που έγιναν σε αρουραίους και κουνέλια και σε δόσεις που αντιπροσωπεύουν συστηματική έκθεση 10,4 (αρουραίος) και 38 (κουνέλι) φορές μεγαλύτερη από τον ανθρώπινο θεραπευτικό επίπεδο, μετά από δόση 200 mg η λουμιρακοξίμπη δεν ήταν τερατογόνος. Στους αρουραίους η συχνότητα απώλειας πριν την εμφύτευση αυξανόταν σε δόση 100 mg/kg/ημέρα, (10,4 φορές της ανθρώπινης θεραπευτικής έκθεσης μετά από δόση 200 mg), η οποία προκαλούσε μητρική τοξικότητα.

Η επίπτωση απορρόφησης στα κουνέλια αυξανόταν περίπου 9 φορές της ανθρώπινης έκθεσης μετά από δόση 200 mg. Στο επίπεδο καμίας επίδρασης στο έμβρυο/ κύημα, η συστηματική έκθεση ήταν 8,6 (αρουραίος) και 2,2 (κουνέλι) φορές αυτής του ανθρώπου μετά από θεραπευτική δόση 200 mg. Σε μια μελέτη προ- και μετ- εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους παρατηρήθηκε αύξηση στον αριθμό των κυμημάτων που γεννήθηκαν νεκρά και μειωμένη εμβρυϊκή επιβίωση σε μητρικές τοξικές δόσεις ≥ 3 mg/kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία 100 mg:

Πυρήνας:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νατριούχος κροσκαρμελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη, ποβιδόνη, διοξείδιο του τιτανίου, στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη:

Υπρομελλόζη, Macrogol, τάλκη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172), μέλαν οξείδιο του σιδήρου

(E 172) και διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία 200 mg:

Πυρήνας:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νατριούχος κροσκαρμελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη, ποβιδόνη, διοξείδιο του τιτανίου, στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυση:

Υπρομελλόζη, Macroglol, τάλκη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172), μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172) και διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία 400 mg:

Πυρήνας:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νατριούχος κροσκαρμελλόζη, μονοϋδρική λακτόζη, ποβιδόνη, διοξείδιο του τιτανίου, στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυση:

Υπρομελλόζη, Macroglol, τάλκη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172), μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172) και διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανή blisters PVC /αλουμινίου σε συσκευασίες των 2,4,5,10,20,30,50,100 ή 600 επικαλυμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού και απόρριψη

Δεν εφαρμόζεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**
- 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΟΡΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Μέτρα παρακολούθησης που πρέπει να υποβάλει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

Κατόπιν απαίτησης της CHMP, ο ΚΑΚ συμφώνησε να υποβάλει τα μέτρα παρακολούθησης που παρατίθενται κατωτέρω:

Τομέας	Περιγραφή
Μέτρο κλινικής παρακολούθησης 1	Κατάρτιση και διάδοση ενός ιατρικού οδηγού (Physician Decision Treatment Guide) για τους συνταγογράφους της λουμιρακοξίμης.
Μέτρο κλινικής παρακολούθησης 2	Διενέργεια έρευνας σε ιατρούς για την παρακολούθηση της ορθής χρήσης.
Μέτρο κλινικής παρακολούθησης 3	Παροχή υποστήριξης για τη διοργάνωση πολυάριθμων εκδηλώσεων για επαγγελματίες της υγείας, περιλαμβανομένων των συνταγογράφων και φαρμακοποιών.
Μέτρο κλινικής παρακολούθησης 4	Διενέργεια μελέτης παρακολούθησης των παρενεργειών συνταγογράφησης (Prescription Event Monitoring- PEM).
Μέτρο κλινικής παρακολούθησης 5	Διενέργεια μελέτης βάσης δεδομένων για τη χρήση φαρμάκων για τη λουμιρακοξίμη και άλλους αναστολείς COX-2 και ΜΣΑΦ που κυκλοφορούν στην αγορά.
Μέτρο κλινικής παρακολούθησης 6	Ταχεία αναφορά του καταλόγου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως έχει συμφωνηθεί.
Μέτρο κλινικής παρακολούθησης 7	Παρακολούθηση και υποβολή στις PSUR του καταλόγου των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως έχει συμφωνηθεί.