

## **LISA I**

**LOEND RAVIMI NIMETUSTEST, RAVIMVORMIDEST, TUGEVUSTEST,  
MANUSTAMISVIIS JA MÜÜGILOA HOIDJAD LIHKMESRIIKIDES NING NORRAS JA  
ISLANDIL**

| <u><b>Liikmesriik</b></u> | <u><b>Müügiloo hoidja</b></u>                                                                                       | <u><b>Nimetus</b></u> | <u><b>Tugevus</b></u> | <u><b>Ravimvorm</b></u>                           | <u><b>Manustamisviis</b></u> |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------------------|------------------------------|
| Ühendkuningriik           | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley<br>Camberley Surrey GU16 7SR<br>Ühendkuningriik | Prexige               | 100 mg                | Õhukese polümeerikilega Peroraalne kaetud tablett |                              |
| Ühendkuningriik           | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley<br>Camberley Surrey GU16 7SR<br>Ühendkuningriik | Prexige               | 200 mg                | Õhukese polümeerikilega Peroraalne kaetud tablett |                              |
| Ühendkuningriik           | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley<br>Camberley Surrey GU16 7SR<br>Ühendkuningriik | Prexige               | 400 mg                | Õhukese polümeerikilega Peroraalne kaetud tablett |                              |
| Ühendkuningriik           | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley<br>Camberley Surrey GU16 7SR<br>Ühendkuningriik | Lumiracoxib           | 100 mg                | Õhukese polümeerikilega Peroraalne kaetud tablett |                              |
| Ühendkuningriik           | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley<br>Camberley Surrey GU16 7SR<br>Ühendkuningriik | Lumiracoxib           | 200 mg                | Õhukese polümeerikilega Peroraalne kaetud tablett |                              |
| Ühendkuningriik           | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley                                                 | Lumiracoxib           | 400 mg                | Õhukese polümeerikilega Peroraalne kaetud tablett |                              |

| <u>Liikmesriik</u> | <u>Müügiloo hoidja</u>                                                                                              | <u>Nimetus</u> | <u>Tugevus</u> | <u>Ravimvorm</u>                       | <u>Manustamisviis</u> |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------------------------------|-----------------------|
|                    | Camberley Surrey GU16 7SR<br>Ühendkuningriik                                                                        |                |                |                                        |                       |
| Ühendkuningriik    | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley<br>Camberley Surrey GU16 7SR<br>Ühendkuningriik | Frexocel       | 100 mg         | Õhukese polümeerikilega kaetud tablett | Peroraalne            |
| Ühendkuningriik    | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley<br>Camberley Surrey GU16 7SR<br>Ühendkuningriik | Frexocel       | 200 mg         | Õhukese polümeerikilega kaetud tablett | Peroraalne            |
| Ühendkuningriik    | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley<br>Camberley Surrey GU16 7SR<br>Ühendkuningriik | Frexocel       | 400 mg         | Õhukese polümeerikilega kaetud tablett | Peroraalne            |
| Ühendkuningriik    | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley<br>Camberley Surrey GU16 7SR<br>Ühendkuningriik | Stellige       | 100 mg         | Õhukese polümeerikilega kaetud tablett | Peroraalne            |
| Ühendkuningriik    | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley<br>Camberley Surrey GU16 7SR<br>Ühendkuningriik | Stellige       | 200 mg         | Õhukese polümeerikilega kaetud tablett | Peroraalne            |

| <u>Liikmesriik</u> | <u>Müügiloa hoidja</u>                                                                                              | <u>Nimetus</u> | <u>Tugevus</u> | <u>Ravimvorm</u>        | <u>Manustamisviis</u>        |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------------------|------------------------------|
| Ühendkuningriik    | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley<br>Camberley Surrey GU16 7SR<br>Ühendkuningriik | Stellige       | 400 mg         | Õhukese polümeerikilega | Peroraalne<br>kaetud tablett |
| Ühendkuningriik    | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley<br>Camberley Surrey GU16 7SR<br>Ühendkuningriik | Exforge        | 100 mg         | Õhukese polümeerikilega | Peroraalne<br>kaetud tablett |
| Ühendkuningriik    | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley<br>Camberley Surrey GU16 7SR<br>Ühendkuningriik | Exforge        | 200 mg         | Õhukese polümeerikilega | Peroraalne<br>kaetud tablett |
| Ühendkuningriik    | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd<br>Frimley Business Park<br>Frimley<br>Camberley Surrey GU16 7SR<br>Ühendkuningriik | Exforge        | 400 mg         | Õhukese polümeerikilega | Peroraalne<br>kaetud tablett |

## **II LISA**

### **EUROOPA RAVIMIAMETI POOLT ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE MUUTMISE ALUSED**

## TEADUSLIKUD JÄRELDUSED MÜÜGILOA MUUTMISEKS

2004. aasta septembris teatas rofekoksiibi (selektiivne Cox-2 inhibiitor) müügiloa hoidja Euroopa Ravimiametile (EMA-le), et uue kliinilise uuringu (APPROVe) andmetest rofekoksiibi kohta on ilmnunud trombootiliste kardiovaskulaarsete juhtude risk. Nende andmete tulemusena kõrvaldas müügiloa hoidja Vioxx'i (rofekoksiib) 30. septembril 2004 müügilt kogu maailmas ning tõstatis küsimus teiste Cox-2 inhibiitorite kardiovaskulaarse ohutuse kohta.

Pärast arutelusid inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee 2004. aasta oktoobri plenaaristungil soovitas Euroopa Komisjon rakendada sellele rahvatervise probleemile kardiovaskulaarse ohutuse kõigi aspektide osas, sealhulgas trombootilised nähud ning südame- ja neeruhaiged, ühenduse esildiste sätet vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31 koos muudatustega, mis puudutavad mittesentraalses korras müügiloa saanud ravimeid, mis sisaldavad tselekoksiibi, etorikoksiibi ja lumirakoksiibi, ning läbivaatamiskorda vastavalt nõukogu määruse (EMÜ) nr 2309/93 artiklile 18 koos muudatustega, mis puudutavad tsentraalses korras müügiloa saanud ravimeid, mis sisaldavad tselekoksiibi (Onsenal), parekoksiibi (Dynastat/Rayzon) ja valdekoksiibi (Bextra/Valdyn), mis algatati 2004. aasta novembris.

Inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee 2005. aasta veebruari koosolekul toimus arutelu kardiovaskulaarse ohutuse teemal. Inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee leidis, et kardiovaskulaarset ohutust silmas pidades on vajalik kehtestada kiireloomuline ohutuspiirang, lisades uued vastunäidustused ravimi omaduste kokkuvõttesse ja tõsta tugevamalt esile selles sisalduvaid hoiatusi ja teavet kõrvaltoimete osas. See kiireloomuline ohutuspiirang algatati 16. veebruaril 2005 ja vormistati lõplikult 17. veebruaril 2005.

7. aprillil 2005 palusid USA Toidu- ja Ravimiamet (FDA) ja EMA Pfizeril Bextra (valdekoksiib) turult vabatahtlikult kõrvaldada ning Pfizer nõustus peatama Bextra müügi ja turustamise kogu maailmas kuni seoses andmetega raskete nahareaktsioonide esinemisest algatunud ravimi kasulikkuse ja riski ebasoodsat suhet puudutavate arutelude lõppemiseni.

20. aprilli 2005 ärakuulamisel esitas Pfizer andmed raskete nahareaktsioonide kohta seoses valdekoksiibiga.

Pärast Euroopa Komisjoni taotlust laiendati ravimiklassi käimasoleva läbivaatuse ulatust lisaks kardiovaskulaarse ohutuse aspektidele ka raskete nahareaktsioonide hindamisele.

Ajavahemikul 2004. aasta novembrist 2005. aasta juunini andis müügiloa hoidja 18. jaanuaril 2005 inimtervishoiu kasutatavate ravimite komiteele suuliselt selgitusi lumirakoksiibi kardiovaskulaarse ja nahaohutuse aspektide kohta.

23. juunil 2005 jõudis inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee alljärgnevale järeldusele.

- Olles hinnanud:
  - kliinilise uuringu APPROVe tulemusena rofekoksiibi kohta esitatud uusi andmeid, millest ilmnes trombootiliste kardiovaskulaarsete juhtude risk;
  - uuringu APC (adenoomi ennetamine tselekoksiibi abil) tulemusena tselekoksiibi kohta esitatud andmeid, mis näitasid annusega seotud raskete kardiovaskulaarsete juhtude riski suurenemist;
  - uuringute CABG (koronaararteri šuntimine) ja CABG II tulemusena valdekoksiibi ja parekoksiibi kohta esitatud andmeid, mis näitavad raskete kardiovaskulaarsete trombemboolia nähtude suuremat sagedust parekoksiibi/valdekoksiibiga ravitud patsientide rühmas võrreldes nendega, kellele manustati platseebot;
  - uuringu EDGE tulemusena etorikoksiibi kohta esitatud andmeid ja muude kliiniliste uuringute ühendatud analüüsitulemusi, mis viitavad suuremale tromboosi riskile kui naprokseeni puhul;

- uuringu Target tulemusena lumirakoksiibi kohta esitatud andmeid, mis viitavad tromboosinähtude (eriti südamelihase infarkti) sageduse kergele tõusule võrreldes naprokseeniga,

on ilmne, et kõik kättesaadavad andmed näitavad kogu Cox-2 inhibiitorite klassi puhul kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete riski suurenemist, ning komitee leidis, et ravimi kasutamise kestuse ja annuse ning kardiovaskulaarse reaktsiooni tekkimise tõenäosuse vahel on olemas seos.

- Pärast raskeid nahareaktsioone käsitlevate andmete hindamist ei seostata lumirakoksiibi ebatavaliselt suure arvu raske nahareaktsiooni juhtumitega. Stevens-Johnsoni sündroomi, toksilise epidermaalse nekrolüüsi ega multiformse erüteemi juhtusid seoses lumirakoksiibi kasutamisega ei täheldatud. Samas piirdub kokkupuude antud ainega vaid kliiniliste uuringutega.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee kinnitas muutused, mis olid tooteinfosse sisse viidud juba mais 2005 vastu võetud II tüüpi muudatuse kaudu, ning taotles edasiste muutuste tegemist.

Kardiovaskulaarseid juhte puudutavad tooteinfo muudatused on lühidalt järgmised:

- lisada märged, et selektiivse Cox-2 inhibiitori väljakirjutamise otsuses tuleks lähtuda konkreetse patsiendi üldriskide hinnangust;
- lisada märged, et ravimi ordineerija peaks määrama väikseima efektiivse annuse võimalikult lühikeseks perioodiks ning et vajadust valuvaigisti järele tuleks sagedasti ümber hinnata;
- lisada vastunäidustused *diagnoositud südame isheemiatõbi ja/või südame-veresoonkonna haigus ning perifeersete arterite haigus*;
- lisada hoiatus, et kliinilised uuringud viitavad sellele, et selektiivsed Cox-2 inhibiitorid võivad olla rohkem seotud trombootiliste juhtude riskiga (eriti müokardi infarkti ja ajuhalvatuse riskiga), võrreldes platseebo ja mõningate mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega;
- lisada hoiatus südamehaiguse riskiteguritega, näiteks hüpertensiooni, hüperlipideemiat (kõrge kolesteroolitase), diabeeti põdevatele ja/või suitsetavatele patsientidele;
- lisada hoiatus ravimi ordineerijatele, et nad kaaluksid ravi katkestamist, kui mõne mainitud elundisüsteemi talitus patsiendil ravi käigus halveneb;
- lisada hoiatus ravimi ordineerijatele kutsumaks neid üles suhtuma ettevaatusega mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite väljakirjutamisse kombinatsioonis ACE inhibiitoritega või angiotensiin-II retseptorite antagonistidega.

Nahareaktsioone puudutavad tooteinfo muudatused on lühidalt järgmised:

- lisada hoiatus, et nahareaktsioonid algavad enamikul juhtudel esimesel ravikuul;
- lisada hoiatus patsientidele, kellel on varem esinenud ravimite suhtes allergiat;
- lisada hoiatus, mis tõstaks esile, et Cox-2 inhibiitoritega on nüüdseks esinenud fataalseid raskeid nahareaktsioone;
- lisada üksikasjalik kirjeldus nahareaktsioonide esimeste tundemärkide kohta, mis annavad aluse ravi katkestamiseks.

## MÜÜGILOA MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee

- on arvamusel, et lumirakoksiibi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on kokkulepitud näidustuste puhul jätkuvalt soodne ning arvestades muutusi ravimi omaduste kokkuvõttes (lisatud inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamuse lisana III), tuleks müügiloa säilitada,
- otsustas, et kardiovaskulaarset ohutust ja raskeid nahareaktsioone tuleks pidevalt hoolikalt jälgida ja hinnata,
- soovitas rakendada lumirakoksiibi ohutuse edasiseks täiendavaks uurimiseks järelmeetmeid.

### **LISA III**

#### **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

**Märkus: Käesolev ravimi omaduste kokkuvõte (SPC) moodustas vastavalt artiklile 31 lumirakoksiibi sisaldavaid ravimeid puudutava esildise kohta tehtud komisjoni otsuse lisa. See tekst kehtis sel ajal.**

**Peale komisjoni otsust ajakohastavad liikmesriikide pädevad ametivõimud vajadusel toote informatsiooni. Seega ei pruugi käesolev ravimi omaduste kokkuvõte (SPC) tingimata kajastada praegust teksti.**



## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

{VÄLJAMÕELDUD NIMETUS} 100 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid  
{VÄLJAMÕELDUD NIMETUS} 200 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid  
{VÄLJAMÕELDUD NIMETUS} 400 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga 100 mg õhukese polümeerikilega kaetud tablett sisaldab 100 mg lumirakoksiibi.  
Iga 200 mg õhukese polümeerikilega kaetud tablett sisaldab 200 mg lumirakoksiibi.  
Iga 400 mg õhukese polümeerikilega kaetud tablett sisaldab 400 mg lumirakoksiibi.

Abiained vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikilega kaetud tablett.

100 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid: ovaalsed, punased tabletid, mille ühele küljele on pressitud tähis „NVR“ ja teisele „OB“.

200 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid: ovaalsed, punased tabletid, mille ühele küljele on pressitud tähis „NVR“ ja teisele „OC“.

400 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid: ovaalsed, punased tabletid, mille ühele küljele on pressitud tähis „NVR“ ja teisele „OD“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Osteoartroosi sümptomaatiline ravi.

Keskmise kuni tugeva ägeda valu lühiajaline leevendamine järgmistel juhtudel:

- primaarne düsmenorröa,
- hambakirurgia protseduurid,
- ortopeedilised operatsioonid.

Selektiivse COX-2 inhibiitori väljakirjutamise üle otsustades tuleb hinnata patsiendi kõiki riskifaktoreid (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

{Väljamõeldud nimetus} õhukese polümeerikilega kaetud tablette võetakse suu kaudu koos toiduga või ilma.

#### Osteoartroos

Soovitav algannus on 100 mg üks kord päevas. Kui ravimi toime ei ole piisav, võib annust suurendada 200-mg-ni, mida võetakse üks kord päevas või kaheks annuseks jaotatuna. Patsient ei tohi seda annust ületada. Kliinilistes uuringutes on ravi kestnud kuni 12 kuud.

#### Äge valu

Soovitav annus on 400 mg üks kord päevas. Patsiendid ei tohi seda annust ületada ning ravi ei tohi kesta üle 5 päeva.

Kirurgilisest hambaravist tingitud ägeda valu leevendamine: kliinilistes uuringutes on ravi kestnud kuni 24 tundi.

Ortopeedilisest operatsioonist tingitud ägeda valu leevendamine: kliinilistes uuringutes on ravi kestnud kuni 5 päeva.

Primaarsest düsmenorröast tingitud valu leevendamine: kliinilistes uuringutes on ravi kestnud kuni 3 päeva.

Kuna lumirakoksiibist tingitud kardiovaskulaarsed riskid võivad olla suuremad kõrgema annuse ja pikema ravi puhul, tuleb kasutada väikseimat toimivat päevaannust võimalikult lühikest aega. Patsiendi sümptomaatilise ravi vajadust ning ravivastust tuleb regulaarselt hinnata, eriti osteoartriidiga patsientidel.

*Etnilised erinevused:* asiaatidele, mustanahalistele ja kaukaasia rassile kehtivad samad annustamissoovitused (vt lõik 5.2).

*Eakad:* sarnaselt teistele eakatel kasutatavatele ravimitele tuleks ravi alustada väiksema soovitatud annusega. Eakatel osteoartriidiga patsientidel tuleb päevaannuselt 100 mg üle minna annusele 200 mg suurema ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

*CYP2C9 aeglased metaboliseerijad:* CYP2C9 aeglaselt metaboliseerivatel patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

*Maksakahjustus:* kerge (Child-Pugh 5...6) kuni keskmise (Child-Pugh 7...8) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Nende patsientide ravi tuleks alustada väiksema soovitatud annusega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

*Neerukahjustus:* kui patsiendi kreatiniini kliirens on  $\geq 50$  ml/min, ei ole vaja annust muuta. Lumirakoksiib on vastunäidustatud keskmise kuni raske neerukahjustusega patsientidele (hinnanguline kreatiniini kliirens  $\leq 50$  ml/min) (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

*Lapsed:* {Väljamõeldud nimetus} ei ole lastel uuritud, mistõttu ravim on alla 18-aastastele vastunäidustatud.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus lumirakoksiibi või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Kui patsiendil on atsetüülsalitsüülhappe või MSPVA-de järgselt tekkinud astma, äge riniit, ninapolüübid, angioödeem, urtikaaria või muud allergilist tüüpi reaktsioonid.
- Äge peptiline haavand või seedetrakti verejooks.
- Põletikuline soolehaigus.
- Südame paispuudulikkus (NYHA II-IV).
- Diagnoositud südame isheemiatõbi, perifeersete arterite haigus ja/või tserebrovaskulaarne haigus.
- Keskmise kuni raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens hinnanguliselt  $< 50$  ml/min).
- Raske maksahaigus (Child-Pugh  $\geq 9$ ).
- Raseduse kolmas trimester ja rinnaga toitmine (vt lõigud 4.6 ja 5.3).
- Vanus alla 18 aasta.

### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### *Mõju seedetrakti*

Lumirakoksiibiga ravitud patsientidel on tekkinud tüsistusi seedetrakti ülaosas [perforatsioonid, haavandid või verejooksud], millest osad on lõppenud surmaga. Kliinilistes uuringutes tekkisid

mõnedel (<0,3%) lumirakoksiibiga ravitud patsientidel perforatsioonid, sooleummistused või verejooksud.

MSPVAdega seotud seedetrakti tüsistuse riskiga patsiente tuleks ravida ettevaatusega. Siia alla kuuluvad eakad, samaaegselt MSPVA ja ASA preparaate saavad patsiendid ning seedetrakti haigust (nt seedetrakti haavand või verejooks) põdenud patsiendid.

Kui lumirakoksiibi võetakse koos atsetüülsalitsüülhappega (ka väikestes annustes), suureneb seedetrakti kõrvaltoimete risk (nt seedetrakti haavandid või muud tüsistused) veelgi. Pikaajalised uuringud ei ole kinnitanud, et selektiivsete COX-2 inhibiitorite + atsetüülsalitsüülhappe ja MSPVAde + atsetüülsalitsüülhappe ohutus seedetrakti oleks oluliselt erinev (vt lõik 5.1).

#### *Mõju neerufunktsiooni*

Neeru prostaglandiinidel võib olla oluline kompensatoorne roll neeru verevoolutuse säilitamisel. Kui neerude verevoolutus on häiritud, võib lumirakoksiib vähendada prostaglandiinide teket ja sekundaarselt halvendada neerude verevarustust ja talitlust.

Sellise reaktsiooni tekkerisk on suurem patsientidel, kellel on neerufunktsiooni häire, kompenseerimata südamepuudulikkus või tsirroos ning kes võtavad diureetikume või AKE inhibiitoreid. Sellistel patsientidel tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist. Dehüdratatsioonis patsientidel tuleb lumirakoksiib-ravi alustada ettevaalikult. Soovitav on enne ravi algust patsiendid rehüdreerida.

#### *Hüpertensioon ja tursed*

Sarnaselt teistele prostaglandiini sünteesi inhibiitoritele on ka lumirakoksiibi kliinilistes uuringutes täheldatud vedelikupeetuse ja tursete teket. Seetõttu tuleb lumirakoksiibi kasutada ettevaatusega patsientidel, kelle anamneesis on südamepuudulikkus, südame vasaku vatsakese funktsioonihäire või hüpertensioon või kui patsiendil on tekkinud tursed ükskõik millisel muul põhjusel. Kui nende patsientide kliiniline seisund halveneb, tuleb rakendada vastavaid abimeetmeid ning lõpetada lumirakoksiibravi.

Lumirakoksiibi võtvaid eakaid ning kerge neeru-, maksa- või südamefunktsioonihäirega patsiente tuleb meditsiiniliselt jälgida.

#### *Mõju maksafunktsiooni:*

Platseebo-/aktiivse kontrolliga kliinilistes uuringutes on ligikaudu 1,2%-l patsientidest täheldatudalaniini aminotransferaasi (ALAT) ja/või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) rohkem kui kolmekordset tõusu üle normi ülemise piiri ( $>3 \times \text{ULN}$ ), kui lumirakoksiibi võeti kuni ühe aasta vältel 100 mg või 200 mg päevas. Olulist ensüümide aktiivsuse tõusu ( $>8 \times \text{ULN}$ ) on täheldatud 0,3%-l patsientidest, kes võtsid 100 mg lumirakoksiibi üks või kaks korda päevas ja 0,6%-l patsientidest, kes võtsid 200 mg lumirakoksiibi üks kord päevas.

Pikaajalist ravi annusega 400 mg päevas seostati sagedasema ja suurema ALAT/ASAT ensüümide aktiivsuse tõusuga. Pikaajalises kontrollitud uuringus lumirakoksiibi annusega 400 mg päevas täheldati üksikuid hepatiidi juhte (vt lõik 4.8).

Jälgida tuleb kõiki patsiente, kellel tekivad maksafunktsiooni häirele viitavad kaebused ja/või sümptomid ja kelle maksafunktsiooni näitajad on normist erinevad. Kui tekivad maksakahjustuse nähud või muutused maksafunktsiooni testides (ALAT või ASAT  $>3 \times \text{ULN}$ ) jäävad püsima, tuleb ravi lumirakoksiibiga katkestada.

### *Mõju südameveresoonele*

COX-2 selektiivsed inhibiitorid ei asenda atsetüülsalitsüülhapet südameveresoonele tromboembooliliste tüsistuste profülaktikas, sest neil puudub toime trombotsüütide agregatsiooni. Seetõttu ei tohi antitrombootilist ravi katkestada (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kliinilised uuringud viitavad, et COX-2 selektiivsete inhibiitorite ravimrühm võib olla seotud trombootiliste kõrvaltoimete (eriti müokardiinfarkti ja insuldi) riskiga võrreldes platseebo ja mõnede MSPVA' dega. Kuna lumirakoksiibist tingitud kardiovaskulaarsed riskid võivad olla suuremad kõrgema annuse ja pikema ravi puhul, tuleb kasutada väikseimat toimivat päevaannust võimalikult lühikest aega. Patsiendi sümptomaatilise ravi vajadust ning ravivastust tuleb regulaarselt hinnata, eriti osteoartriidiga patsientidel (vt lõike 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Lumirakoksiibravi määramist tuleb hoolikalt kaaluda neil patsientidel, kel esinevad kardiovaskulaarsete sündmuste olulised riskifaktorid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, suhkurtõbi, suitsetamine) (vt lõik 5.1).

### *Nahareaktsioonid*

Turustamisjärgses perioodis on MSPVAde ja osade selektiivsete COX-2 inhibiitorite kasutusega seoses väga harva teatatud nahareaktsioonidest, millest mõned juhud on lõppenud surmaga. Siia alla kuuluvad muuhulgas eksfoliativne dermatiit, Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermolüüs. Patsientidel on nende reaktsioonide tekkerisk kõige suurem ravikuuri alguses. Enamuse juhtudest on reaktsioon alanud ravi esimesel kuul. Lumirakoksiibi saavatel patsientidel on teatatud rasketest ülitundlikkusreaktsioonidest (nt anafülaksia ja angioödeem). Patsientidel, kellel on varem esinenud allergiat mõne ravimi suhtes, on mõningaid COX-2 selektiivseid inhibiitoreid seostatud suurenenud nahareaktsioonide tekkeriskiga. Esimeste nahalööbe, limaskestade kahjustuste või ükskõik milliste teiste ülitundlikkusnähtude ilmnemisel tuleb lumirakoksiibravi katkestada.

### *Üldised*

Kui patsientidel ravi ajal mõne ülal nimetatud organsüsteemi funktsioonid halvenevad, siis tuleb kasutusele võtta sobivad meetmed ning kaaluda lumirakoksiibi ravi lõpetamist.

Sarnaselt teistele COX-2 inhibiitoridele ravimitele ei soovitata lumirakoksiibi rasedust planeerivatele naistele (vt lõik 4.6).

Sarnaselt teistele MSPVAdele võib lumirakoksiib maskeerida palavikku või teisi põletiku- ja infektsiooni nähte.

{Väljamõeldud nimetus} 100 mg ja 200 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid sisaldavad laktoosi (vastavalt 23,3 mg ja 46,6 mg). Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatuse, Lapp laktaasi puudulikkuse ja glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi 100 mg ja 200 mg õhukese polümeerikilega kaetud tablette võtta. {Väljamõeldud nimetus} 400 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid laktoosi ei sisalda.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### **Farmakodünaamilised koostoimed**

*Suukaudsed antikoagulandid.* Ravimitevaheliste koostoimete uuringus tervete vabatahtlikega, kes said püsivalt varfariin-ravi, tõusis protrombiiniaeg ligikaudu 15%, kui lumirakoksiibi võeti viis päeva annuses 400 mg üks kord päevas. Seetõttu tuleb varfariini või sarnaseid ravimeid saavatel patsientidel jälgida antikoagulantide aktiivsust, mis on eelkõige vajalik ravi esimestel päevadel või lumirakoksiibi annust muutes.

*Diureetikumid, ACE inhibiitorid ja angiotensiin II antagonistid:* MSPVAd võivad vähendada diureetikumide ja antihüpertensiivsete ravimite toimeid. Osadel neerufunktsiooni häirega patsientidel (nt dehüdratatsioonis või neerufunktsiooni häirega eakad patsiendid) võib ACE inhibiitori või angiotensiin II antagonistide ja tsüklooksügenaasi inhibiitoride ainete samaaegne kasutamine vähendada

neerufunktsiooni veelgi, mistõttu võib tekkida äge neerukahjustus (tavaliselt pöörduv). Koostoimetega tuleks arvestada patsientidel, kes võtavad lumirakoksiibi koos AKE inhibiitori või angiotensiin II antagonistiga. Seetõttu tuleb nimetatud kombinatsiooni kasutada ettevaatusega, seda eriti eakate patsientide puhul. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ja samaaegse ravi alustamisel tuleks jälgida neerufunktsiooni ning perioodiliselt monitoorida seda ka edasise ravi ajal.

*Teised MSPVAd:* lumirakoksiibi võib võtta koos väikese annuse aspiriiniga. Kui lumirakoksiibi võetakse koos suure annuse aspiriiniga, tuleks teiste MSPVAd või COX-2 inhibiitorite kasutamist vältida.

*Tsüklosporiin või takroliimus:* kuigi koostoimeid lumirakoksiibiga ei ole uuritud, võib tsüklosporiini ja takroliimuse võtmisel koos ükskõik millise MSPVAg suurenenud tsüklosporiini ja takroliimuse toksiline toime neerudesse. Neerufunktsiooni tuleb jälgida, kui lumirakoksiibi kasutatakse koos nimetatud ravimitega.

### **Farmakokineetilised koostoimed**

Lumirakoksiibi oksüdatiivne metabolism toimub peamiselt CYP2C9 vahendusel. *In vitro* uuringute põhjal ei inhibeeri lumirakoksiib märkimisväärselt teisi P450 isovorme, sh CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4. Nendele uuringutele tuginedes on väike võimalus lumirakoksiibi koostoimeteks ühenditega, mis metaboliseeruvad P450 vahendusel, ja CYP2C9. Viimase puhul on võimalik, et samaaegselt võetud CYP2C9 substraatide eritumine väheneb.

*In vivo* uuringutest on saadud viiteid, et lumirakoksiib ja CYP2C9 substraatide vaheliste koostoimete võimalus on väike. Siiski on vajalik ettevaatus, kui lumirakoksiibi võetakse koos CYP2C9 substraatidega, mille terapeutiline indeks on kitsas, näiteks fenütoiini ja varfariiniga.

*In vitro* uuringute andmetel ei mõjuta seondumine plasmavalkudega lumirakoksiibi ja teiste samaaegselt võetud ravimite kliinilist toimet.

#### *Lumirakoksiibi mõju teiste ravimite farmakokineetikale*

*Varfariin:* ravimite koostoimete suhtes tundlikuks CYP2C9 substraadiks peetava varfariiniga tehtud uuringutes ei mõjutanud samaaegselt annuses 400 mg võetud lumirakoksiib R-varfariini või S-varfariini plasma AUC,  $C_{max}$  ega  $T_{max}$  näitajaid. Platseeboraviga võrreldes oli lumirakoksiibi saanud patsientidel uriinist määratud S-7-OH-varfariini metaboliidi kogus 25% väiksem.

*Metotreksaat:* kui samaaegselt võeti 400 mg lumirakoksiibi, ei mõjutanud see kliiniliselt olulisel määral metotreksaadi ja selle 7-hüdroksü-metaboliidi farmakokineetikat, plasmavalkudega seondumist ega uriiniga eritumist.

*Suukaudsed kontratseptiivid:* samaaegselt võetud lumirakoksiib ei mõjutanud etinüülöstradiooli või levonorgestreeli püsikontsentratsiooni farmakokineetikat ega tõhusust. Seega ei tule rasestumisvastast preparaati muuta, kui samaaegselt võetakse lumirakoksiibi.

*Liitium:* MSPVAd on suurendanud liitiumi sisaldust plasmas ja vähendanud liitiumi eritumist neerude kaudu. Seega tuleks lumirakoksiibi ja liitiumi samaaegselt saavaid isikuid hoolikalt jälgida liitiumi toksilisusnähtude suhtes.

#### *Teiste ravimite mõju lumirakoksiibi farmakokineetikale*

*Flukonasool:* kui lumirakoksiibi võeti tugeva CYP2C9 inhibiitori flukonasooliga, ei mõjutanud see kliiniliselt oluliselt lumirakoksiibi farmakokineetikat ega COX-2 selektiivsust.

*Omeprasool:* omeprasool ei mõjutanud lumirakoksiibi farmakokineetikat.

*Antatsiidid* (alumiiniumhüdroksiid/magneesiumhüdroksiid): ei mõjutanud lumirakoksiibi farmakokineetikat olulisel määral.

## 4.6 Rasedus ja imetamine

### *Rasedus*

Sarnaselt teistele COX-2 ensüümi inhibeerivatele ravimitele ei soovitata lumirakoksiibi rasedust planeerivatele naistele.

Raseduse viimases trimestris ei tohi lumirakoksiibi võtta, sest sarnaselt teistele prostaglandiini sünteesi pärssivatele ravimitele võib see pärssida emaka tööd ja põhjustada arterioosjuha enneaegset sulgumist.

Lumirakoksiibi kasutust rasedatel ei ole asjakohaselt ja hästi kontrollitud kliinilistes uuringutes uuritud ja seetõttu ei ole seda soovitatav kasutada raseduse esimesel kahel trimestril, va juhul kui eeldatav kasu patsiendile õigustab võimalikke riske lootele.

### *Imetamine:*

Ei ole teada, kas lumirakoksiib eritub inimese rinnapiima. Lumirakoksiib eritub lakteerivate rottide piima. Lumirakoksiibi võtavad naised ei tohi last rinnaga toita.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lumirakoksiibi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kui lumirakoksiibi võtval patsiendil tekib pearinglus, vertiigo või unisus, peaks ta vältima auto juhtimist ja masinatega töötamist.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes hinnati lumirakoksiibi ohutust ligikaudu 7000 patsiendil, kellest 4000 oli osteoartriidiga ja 2100 reumatoidartriidiga patsienti (ligikaudu 1100 OA või RA patsienti sai ravi 6 kuud ja 530 patsienti OA-ga sai ravi 1 aasta).

Kliinilistes uuringutes teatati alltoodud kõrvaltoimetest suurema sagedusega kui platseebo puhul. Kõrvaltoimeid hinnati OA ja RA patsientidel, kes said 200 mg lumirakoksiibi üks kord päevas kuni ühe aasta vältel (ligikaudu 920 patsienti sai ravi kolm kuud ja ligikaudu 250 patsienti üks aasta).

[Sage ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ); aeg-ajalt ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ); harv ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ); väga harv ( $<1/10000$ )]

### ***Infektsioonid***

Sage: gripilaadsed sümptomid, hingamisteede infektsioonid (nt bronhiit), kuseteede infektsioon.  
Aeg-ajalt: kandidoos, kõrvaõõletik, *Herpes simplex*, hambapõõletik.

### ***Vere ja lümfisüsteemi häired***

Aeg-ajalt: aneemia.  
Harv: pantsütopeenia, neutropeenia, leukopeenia.

### ***Psühhiaatrilised häired***

Aeg-ajalt: depressioon, unetus, ärevus.

### ***Närvisüsteemi häired***

Sage: pearinglus, peavalu.  
Aeg-ajalt: minestus, hüpoteesia, migreen, paresteesia, maitsetundlikkuse häired, vertiigo, tinnitus.

### ***Silma kahjustused***

Aeg-ajalt: konjunktiviit, silmade kuivus, nägemishäired (nt hägustunud nägemine).  
Harv: keratiit.

### ***Südame häired***

Aeg-ajalt: südamepekslemine, müokardiinfarkt\*.

Harv: südamepuudulikkus, esimese astme AV blokaad.

### ***Vaskulaarsed häired***

Aeg-ajalt: venoosne puudulikkus, hüpotensioon, tserebrovaskulaarsed häired\*.

### ***Respiratoorsed häired***

Sage: köha, farüngiit.

Aeg-ajalt: düspnoe, ninaverejooks, nohu, nina kõrvalkoobaste turse, astma.

### ***Seedetrakti häired***

Sage: kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, düspepsia, iiveldus, oksendamine, puhitus.

Aeg-ajalt: seedetrakti haavandid, gastroduodeniit, ösofagiit, kõhupuhitus, aftoosne stomatiit, suukuivus, düsfaagia, ebamugavustunne ülakõhus, röhitised, gastroösofageaalne reflukshaigus, igemepõletik, liighappesus, hambavalu.

Harv: seedetrakti verejooks.

### ***Maksa ja sapiteede häired***

Harv: koletsüstiit, kolelitiaas, hepatiit.

### ***Naha ja nahaaluskoe kahjustused***

Aeg-ajalt: kontusioon, eksanteem, nahasügelemine, nahalööve, nõgestõbi.

Harv: angioödeem.

### ***Lihaskoe kahjustused***

Aeg-ajalt: liigeste turse, lihasekrampid, liigesevalu.

### ***Neerude ja kuseteede häired***

Aeg-ajalt: düsuuria, urineerimise sagedasus, tsüstiit.

Harv: kromatuuria, neerukahjustus.

### ***Reproduktiivse süsteemi häired***

Harv: erektsioonihäired.

### ***Üldised häired***

Sage: nõrkus, tursed (nt säärtel-labajalgadel).

Aeg-ajalt: isu tõus või langus, valu rindkeres, lihasjäikus, janu.

Harv: anafülaksia.

### ***Uuringud***

Aeg-ajalt:alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse tõus, seerumi kreatiniini tõus, seerumi urea tõus, gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse tõus, kaalu tõus.

Harv: seerumi bilirubiini tõus, veresuhkru tõus.

\*Platseebo ja võrdlusravimiga kontrollitud pikaajaliste kliiniliste uuringute analüüside põhjal on mõningaid COX-2 selektiivseid inhibiitoreid seostatud suurenenud riskiga arteri tõsiste trombootiliste kahjustuste, sealhulgas müokardiinfarkti ja ajuinsuldi tekkeks. Olemasolevate andmete põhjal ei ületa selliste haigusjuhtude absoluutse riski suurenemine aasta kohta tõenäoliselt 1% (aeg-ajalt).

Analgeesia kliinilistes uuringutes raviti lumirakoksiibiga ligikaudu 1100 patsienti (hambakirurgiajärgne, primaarse düsmenorröaga seotud ja ortopeedilise operatsiooni järgne valu). Kõrvaltoimete profiil oli üldiselt analoogne OA ja RA uuringutes saadud näitajatega. Ortopeedilise operatsiooni järgse valu uuringutes teatati sagedamini aneemiast, kuigi selle näitaja sagedus oli sarnane platseeborühmaga.

Järgnevalt loetletud tõsiseid kõrvaltoimeid on seostatud MSPVAdega ja nende teket seoses lumirakoksiibiga ei saa välistada: nefrotoksilisus, sh interstitsiaalne nefriit, nefrootiline sündroom ja neerukahjustus; hepatotoksilisus, sh maksakahjustus ja kollatõbi; naha-limaskesta kõrvaltoimed ja tõsised nahareaktsioonid.

Võrreldes päevaannusega 200 mg, tekib 400 mg lumirakoksiibi võtnutel kõrvaltoimeid sagedamini. Siia alla kuuluvad eelkõige seedetrakti, neuroloogilised ja psühhiaatrilised häired.

#### **4.9 Üleannustamine**

Vastav kliiniline kogemus puudub. Reumatoidartriidiga patsientidele on nelja nädala vältel korduvalt manustatud 1200 mg lumirakoksiibi üks kord päevas ning see ei põhjustanud kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid.

Üleannustamise kahtluse korral tuleks rakendada vastavat toetavat ravi, nt maosisu väljutamine, kliiniline jälgimine ja vajadusel sümptomaatiline ravi.

Hemodialüüs ei ole tõenäoliselt tõhus meetod ravimi eemaldamiseks, sest suur osa toimeainest on seondunud plasmavalkudele.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: mittesteroidsed põletiku- ja reumavastased ained, koksiibid, ATC-kood: M01 AH 06

##### ***Toimemehhanism***

Lumirakoksiib on kliinilise annuse vahemikus selektiivne tsüklooksügenaas-2 (COX-2) inhibiitor, mida manustatakse suukaudselt.

Tsüklooksügenaas osaleb prostaglandiinide sünteesis. Kindlaks on tehtud kaks isovormi - COX-1 ja COX-2. COX-2 on ensüümi isovorm, mis aktiveerub proinflammatoorse stiimuli tulemusel ja mida peetakse tähtsaimaks ühendiks valu, põletiku ja palaviku prostanoidmediaatorite sünteesis. Peale selle osaleb COX-2 ovulatsioonis, munaraku pesastumises ja arterioosjuha sulgumisel, neerufunktsiooni regulatsioonis ja kesknärvisüsteemi talitluses (palaviku teke, valutundlikkus ja kognitiivsed funktsioonid). Ensüüm võib osaleda ka haavandi paranemisprotsessis. COX-2 ensüümi on kindlaks tehtud maohaavandit ümbritsevas koes inimesel, kuid selle rolli haavandi paranemises ei ole kinnitatud.

Trombotsüütide vastase toime erinevus osade COX-1 inhibeerivate MSPVAde ja COX-2 selektiivsete inhibiitorite vahel võib omada kliinilist tähtsust patsientidel, kellel on risk trombembooliliste reaktsioonide tekkeks. COX-2 selektiivsed inhibiitorid vähendavad prostatsükliini süsteemset (ja seetõttu tõenäoliselt ka endoteliaalset) teket, mõjutamata trombotsüütide tromboksaani. Nende tähelepanekute kliiniline tähtsus on teadmata. Kliinilise farmakoloogia uuringutes inhibeeris lumirakoksiib annusest sõltuvalt COX-2, mõjutamata oluliselt COX-1 aktiivsust. COX-2 selektiivne pärssimine lumirakoksiibi poolt annab põletiku- ja valuvastase toime. 100 mg, 200 mg ja 400 mg manustamine üks kord päevas vähendab COX-2 aktiivsust >90%. Tervetel vabatahtlikel ei pärsitud kuni annuse 800 mg võtmisel COX-1 (hinnatud tromboksaan B<sub>2</sub> *ex vivo* pärssimisena). Lumirakoksiibi annus 800 mg päevas ei viinud kliiniliselt olulise mao prostaglandiinide pärssimiseni ega mõjutanud trombotsüütide funktsiooni.

##### ***Efektiivsus***

Osteoartroosiga patsientidel leevendasid lumirakoksiibi annused kuni 200 mg üks kord päevas valu ja jäikustunnet ning parandasid funktsiooninäitajaid, samuti patsiendi hinnangut haigusseisundile. Tulemused püsisid kuni 52 nädalat. Annuse suurendamine kuni 400 mg-ni päevas lisaefekti ei andnud.

Kliinilistes uuringutes oli 400 mg lumirakoksiibil hambakirurgia- ja ortopeedilise operatsiooni järgse ning primaarse düsmenorröaga seotud ägeda valu mudelites valuvaigistav toime. Ravimiuuringutes, kus hambakirurgia järgselt võeti lumirakoksiibi ühekordse annusena, saabus valuvaigistav toime



45 minuti möödudes ja püsis 24 tundi. Lühiajalistes, korduvannustega kliinilistes uuringutes, kus hinnati ortopeedilise operatsiooni järgset ja primaarse düsmenorröaga seotud valu, leevendas 400 mg lumirakoksiibi üks kord päevas valu efektiivselt.

### **Ohutus**

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

12 kuud kestnud topeltpimedas III faasi uuringus TARGET osales 18325 OA patsienti. Osalejad randomiseeriti kolme gruppi, kus võeti 400 mg lumirakoksiibi üks kord päevas (OA puhul soovitatud annusest kaks kuni neli korda suurem annus), 500 mg naprokseeni kaks korda päevas või 800 mg ibuprofeeni kolm korda päevas. TARGET uuringus osalesid muuhulgas patsiendid, kes võtsid südame isheemiatõve ennetamiseks väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet (75...100 mg päevas). Randomiseeritud patsiendid stratifitseeriti väikeses annuses võetud atsetüülsalitsüülhappe (24% uuringu kogupopulatsioonist) ja vanuse alusel.

#### **Toime seedetrakti TARGET uuringus (12-kuuline uuring)**

Esmane tulemusväljund oli aeg kindla või arvatava ülemise seedetrakti ülaosa haavandi tüsistuse tekkeni.

- Väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet mittekasutanute seas oli POB (perforatsioonid, haavandid või verejooksud) sagedus 14/6950 patsienti (0,2%) lumirakoksiibi võtjate ning 64/6968 patsienti (0,92%) MSPVA võtjate seas, HR (riski määr) oli 0,21 [95% CI 0,12...0,37]  $p<0,0001$ .
- Väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet võtnute grupis oli POB sagedus 15/2167 patsienti (0,69%) lumirakoksiibi võtjate ning 19/2159 patsienti (0,88%) MSPVA võtjate seas, riskisuhe HR oli 0,79 [95% CI 0,40...1,55] (statistiliselt mitteoluline).
- Kogu uuritavas populatsioonis oli POB sagedus 29/9117 patsienti (0,32%) lumirakoksiibi võtjate ning 83/9127 patsienti (0,91%) MSPVA võtjate seas, HR oli 0,34 [95% CI 0,22...0,52]  $p<0,0001$ .

#### **Toime südameveresoonekonda TARGET uuringus (12-kuuline uuring)**

Esmane kardiovaskulaarne tulemusväljund oli Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) tulemusväljund: kinnitust leidnud või arvatav müokardiinfarkt (kliiniline või "tumm"), ajuinsult (isheemiline või hemorraagiline) ja kardiovaskulaarne lõpe. Lumirakoksiibi ja MSPVAde vahel puudusid olulised statistilised erinevused. APTC juhtude sagedus oli aga arvuliselt suurem lumirakoksiibi grupis võrreldes naprokseeniga ja madalam võrreldes ibuprofeeniga.

- Väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet mittekasutanute seas oli APTC juhtude sagedus 35/6950 patsienti (0,50%) lumirakoksiibi võtjate ning 27/6968 patsienti (0,39%) MSPVA võtjate seas, HR oli 1,22 [95% CI 0,74...2,02]  $p=0,4343$ . Kui võrrelda ibuprofeeni ja naprokseeni eraldi, oli HR vastavalt 0,94 [95% CI 0,44...2,04]  $p=0,8842$  ja 1,49 [95% CI 0,76...2,92]  $p=0,2417$ .
- Väikeses annuses atsetüülsalitsüülhapet võtnute grupis oli APTC juhtude sagedus 24/2167 patsienti (1,11%) lumirakoksiibi võtjate ning 23/2159 patsienti (1,07%) MSPVA võtjate seas, riskisuhe HR oli 1,04 [95% CI 0,59...1,84]  $p=0,8918$ . Kui võrrelda ibuprofeeni ja naprokseeni eraldi, oli HR vastavalt 0,56 [95% CI 0,20...1,54]  $p=0,2603$  ja 1,42 [95% CI 0,70...2,90]  $p=0,3368$ .
- Kogu uuritavas populatsioonis oli APTC juhtude sagedus 59/9117 patsienti (0,65%) lumirakoksiibi võtjate ning 50/9127 patsienti (0,55%) MSPVA võtjate seas, HR oli 1,14 [95% CI 0,78...1,66]  $p=0,5074$ . Kui võrrelda ibuprofeeni ja naprokseeni eraldi, oli HR vastavalt 0,76 [95% CI 0,41...1,40]  $p=0,3775$  ja 1,46 [95% CI 0,89...2,37]  $p=0,1313$ .

#### **Müokardiinfarkti juhud TARGET uuringus (12-kuuline uuring)**

MI (kliiniline või „tumm“) sageduse osas ei olnud lumirakoksiibi ja MSPVAde vahel statistiliselt olulist erinevust.

- Atsetüülsalitsüülhapet väikeses annuses mittekasutanute seas oli MI juhtude sagedus 14/6950 patsienti (0,20%) lumirakoksiibi võtjate ning 9/6968 patsienti (0,13%) MSPVA võtjate seas, HR oli 1,47 [95% CI 0,63...3,39]  $p=0,3706$ . Kui võrrelda ibuprofeeni ja naprokseeni eraldi, oli HR vastavalt 0,75 [95% CI 0,20...2,79]  $p=0,6669$  ja 2,37 [95% CI 0,74...7,55]  $p=0,1454$ .

- Atsetüülsalitsüülhapet väikeses annuses kasutanute grupis oli MI juhtude sagedus 9/2167 patsienti (0,42%) lumirakoksiibi võtjate ning 8/2159 patsienti (0,37%) MSPVA võtjate seas, riskisuhe HR oli 1,14 [95% CI 0,44...2,95]  $p=0,7899$ . Kui võrrelda ibuprofeeni ja naprokseeni eraldi, oli HR vastavalt 0,47 [95% CI 0,04...5,14]  $p=0,5328$  ja 1,36 [95% CI 0,47...3,93]  $p=0,5658$ .
- Kogu uuritavas populatsioonis oli MI sagedus 23/9117 patsienti (0,25%) lumirakoksiibi võtjate ning 17/9127 patsienti (0,19%) MSPVA võtjate seas, HR oli 1,31 [95% CI 0,70...2,45]  $p=0,4012$ . Kui võrrelda ibuprofeeni ja naprokseeni eraldi, oli HR vastavalt 0,66 [95% CI 0,21...2,09]  $p=0,8842$  ja 1,77 [95% CI 0,82...3,84]  $p=0,1471$ .

Üle üheaastase kasutusaja kohta pole lumirakoksiibi kardiovaskulaarset ohutust kindlaks tehtud.

### **Kardiorenaalne toime TARGET uuringus (12-kuuline uuring)**

Süstoolse vererõhu keskmine muutus algväärtusest oli +0,4 mmHg lumirakoksiibi ja +2,1 mmHg MSPVAde puhul ( $p<0,0001$ ). Diastoolse vererõhu keskmine muutus algväärtusest oli -0,1 mmHg lumirakoksiibi ja +0,5 mmHg MSPVAde puhul ( $p<0,0001$ ). Tursete tõttu TARGET uuringu katkestamine ei olnud lumirakoksiibi (43) ja MSPVAde (55) vahel statistiliselt oluliselt erinev. Hüpertensiooniga seotud juhtude tõttu TARGET uuringu katkestamine ei olnud lumirakoksiibi (37) ja MSPVAde (52) vahel statistiliselt oluliselt erinev.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### **Imendumine**

Suukaudselt manustatud lumirakoksiib imendub kiiresti. 15 minutit pärast 400 mg annuse võtmist on plasmakontsentratsioon 0,6 µg/ml, mis on piisav COX-2 enam kui 90% pärssimise saavutamiseks. Keskmine  $t_{max}$  saavutatakse ligikaudu 2 tundi pärast annuse võtmist. Annusevahemikus 25 kuni 800 mg suureneb kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) annusega korrelatsioonis. Maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) oli üldjoontes annusega korrelatsioonis. Üks kord päevas võetud 400 mg annuse järgselt oli  $C_{max}$  ligikaudu 9 µg/ml ja AUC 31 µg h/ml.

Lumirakoksiibi absoluutne biosaadavus on umbes 74%.

Kui 200 mg või 400 mg {Väljamõeldud nimetus} õhukese polümeerikilega kaetud tablette võeti suure rasvasisaldusega toiduga, ei mõjutanud see oluliselt lumirakoksiibi  $C_{max}$  ega AUC näitajaid. {Väljamõeldud nimetus} õhukese polümeerikilega kaetud tablettide võtmist ei pea sobitama toiduaegadega.

### **Jaotumine**

Lumirakoksiibi seonduvus plasmavalkudele on ulatuslik ( $\geq 98\%$ ) ja vahemikus 0,1 kuni 100 µg/ml ei sõltu ravimi kontsentratsioonist.

Jaotusruumala ( $V_{ss}$ ) on 9 l.

Ligikaudu 5 tunni möödudes annustamisest olid reumatoidartriidiga patsientide sünoviaalvedelikus lumirakoksiibi kontsentratsioon suurem kui plasmas ja püsis seal oluliselt kõrgemana ülejäänud annuseintervalli ajal (AUC<sub>12-24</sub> sünoviaalvedelikus oli 2,6 korda suurem kui plasmas). Lumirakoksiibi seonduvus plasmavalkudele oli sünoviaalvedelikus ja plasmas samasugune.

Lumirakoksiib läbib rottide ja küülikute platsenta.

Roti põletikumudelil oli üks tund pärast  $^{14}$ [C]-märgistatud lumirakoksiibi suu kaudu võtmist radioaktiivsuse suhe põletikukohas ja veres 2:1 ja neli tundi pärast annustamist 8:1. See viitab, et lumirakoksiib ja/või selle metaboliidid jaotuvad eelistatult põletikulistesse kudedesse, jäädes sinna püsima.

### **Biotransformatsioon**

Inimesel toimub lumirakoksiibi ulatuslik biotransformatsioon maksas. Lumirakoksiibi oksüdatiivne metabolism toimub peamiselt CYP2C9 vahendusel.

Kõikidest plasmas olevatest ravimiga seotud ainetest on põhikomponendiks lumirakoksiib muutumatul kujul. Plasmas on kindlaks tehtud kolm põhimetaboliiti: 4'-hüdroksü-lumirakoksiib, 5-karboksü-lumirakoksiib ja 4'-hüdroksü-5-karboksü-lumirakoksiib. Peale selle tekivad nende metaboliitide erinevad konjugaadid (glükuroniidid ja sulfaadid). 4'-hüdroksü metaboliidil on lumirakoksiibiga võrreldav toime ja COX-2 selektiivsus.

4'-hüdroksü metaboliidi kontsentratsioon plasmas ja sünoviaalvedelikus on madal ja seetõttu ei ole tõhususe mõjutamine tõenäoline. Teised metaboliidid ei toimi COX-1 või COX-2 inhibiitoritena.

### ***Eritumine***

Lumirakoksiib eritatakse organismist peamiselt hepaatilise metabolismi kaudu. Pärast 400 mg lumirakoksiibi ühekordse annuse manustamist tervetele vabatahtlikele eritus 54% ravimiga seotud ainetest uriiniga ja 43% väljaheitega. Vaid ligikaudu 5% manustatud annusest sedastati sekreetidest muutumatul kujul lumirakoksiibina.

Plasmakliirens on 7,7 l/h.

Lumirakoksiibi plasma poolväärtusaeg on umbes 4 tundi. Üks või kaks korda päevas manustamisel ei kuhju lumirakoksiib plasmasse ning esimesel annustamispäeval saavutatakse püsikontsentratsioon, mille juures annust suurendades  $C_{max}$  ega AUC ei suurene.

### ***Patsientide erirühmad***

#### ***Sugu:***

Meestel ja naistel lumirakoksiibi plasmakontsentratsioonid ei erine.

#### ***Eakad:***

Eakatel (üle 65-aastastel) täheldati noorematega võrreldes 15% AUC tõusu. Annuse kohaldamine eakatele ei ole vajalik.

#### ***Rass:***

Lumirakoksiibi farmakokineetilised omadused on asiaatidel, mustanahalistel ja kaukaasia rassil sarnased.

### ***CYP2C9 polümorfism:***

Nii lumirakoksiibi plasmasisalduse kui ka farmakogeneetilise analüüsi põhjal pole tõestusmaterjali, mis viitaks sellele, et lumirakoksiibi plasmakontsentratsioon oleks suurem CYP2C9 genotüüpidega isikutel, kelle metaboolne kliirens on langenud. CYP2C9 aeglaselt metaboliseerivatel patsientidel ei ole vaja annust muuta.

### ***Maksakahjustus:***

Lumirakoksiibi kontsentratsioon oli keskmise maksakahjustusega (Child-Pugh 7...8) isikutel tervetega võrreldav. Nende kahe grupi vahel ei täheldatud erinevust plasmavalkudele seonduvuse vahel. Seega ei tule kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel annust kohandada. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh  $\geq 9$ ) patsientidel ei ole lumirakoksiibi farmakokineetikat uuritud.

### ***Neerukahjustus:***

Kui lumirakoksiibi manustati lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele, täheldati tervetega võrreldes  $C_{max}$  33% langust ja AUC 27% vähenemist. Aktiivse 4'-hüdroksü-lumirakoksiibi sisaldus plasmas ei muutunud. Lumirakoksiibi seonduvus plasmavalkudele oli tervetel uuritavatel ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel sarnane. Dialüüs ei mõjuta lumirakoksiibi ega selle aktiivsete metaboliitide plasmasisaldust. Seega ei ole vajadust neerukahjustusega patsientidel annuseid muuta. Kuigi neerukahjustus ei mõjuta lumirakoksiibi ja selle aktiivsete metaboliitide farmakokineetikat olulisel määral, on lumirakoksiib keskmise kuni raske neerukahjustusega

patsientidele vastunäidustatud, sest võimalik on neerufunktsiooni häire süvenemine tsüklooksügenaasi pärssimise tõttu (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### **Hüpertensiooniga patsiendid:**

Lumirakoksiib ei mõjutanud vererõhu kontrolli hüpertensiooniga patsientidel ega andnud kliinilistes uuringutes esmakordselt avastatud hüpertensiooniga patsientidel erinevusi võrrelduna platseeboga.

#### **Lapsed:**

Lastel ei ole lumirakoksiibi farmakokineetikat uuritud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Prekliinilistes uuringutes ei leitud lumirakoksiibil mutageenseid ega kartsinogeenseid omadusi. Lumirakoksiibi suured, tsütotoksilised annused põhjustasid V79 rakkude kromosoomaberratsioone, mida ei peeta inimesel bioloogiliselt oluliseks. Kolmes *in vivo* uuringus rottidel (luuüdi ja maksa mikronukleuse testides ning maksa üksikraku geelelektroforeesil) ei täheldatud viiteid genotoksilisusele.

Kroonilise toksilisuse uuringutes rottidel ja ahvidel olid sihtorganiteks seedetrakt ja neerud. Süsteemsed kontsentratsioonid, mille juures sihtorganites kahjustusi ei tekkinud, olid rottidel (26-nädalane uuring) ja ahvidel (39-nädalane uuring) vastavalt 6,5 ja 22 korda suuremad kui inimesel 200 mg annuse manustamise järgselt.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes rottidel ja küülikutel ei olnud lumirakoksiib teratogeenne annustes, mille puhul süsteemne plasmakontsentratsioon oli 10,4 (rotid) ja 38 (küülikud) korda suurem kui inimesel pärast 200 mg manustamist. Rottidel saenes preimplantatsiooni eelne kadu maternotoksilises annuses 100 mg/kg päevas (10,4 korda kõrgem, kui terapeutiline tase inimese plasmas annuse 200 mg manustamise järgselt).

Küülikutel esines sagedamini resorptsiooni, kui ekspositsioon oli ligikaudu 9 korda suurem kui inimesel pärast 200 mg annust. Embrüot/loodet mittekahjustaval tasemel oli süsteemne ekspositsioon 8,6 (rotid) ja 2,2 (küülikud) korda kõrgem kui inimesel pärast 200 mg raviannuse võtmist. Pre- ja postnataalses uuringus saenesid rottidel surnult sündid ja vähenes embrüo/loodete elulemus maternotoksiliste annuste  $\geq 3$  mg/kg kasutamisel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### 100 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid:

Sisu:

Mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, povidoon, titaandioksiid, magneesiumstearaat.

Kate:

Hüpromelloos, makrogool, talk, punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172) ja titaandioksiid (E171).

#### 200 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid:

Sisu:

Mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, laktoosmonohüdraat, povidoon, titaandioksiid, magneesiumstearaat.

Kate:

Hüpromelloos, makrogool, talk, punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172) ja titaandioksiid (E171).

400 mg õhukese polümeerikilega kaetud tabletid:

Sisu:

Mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, povidoon, magneesiumstearaat

Kate:

Hüpromelloos, makrogool, talk, punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172) ja titaandioksiid (E171).

## **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

24 kuud.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Erinõuded puuduvad.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistvad PVC-/alumiinium-blisterpakendid, mis sisaldavad 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 või 600 õhukese polümeerikilega kaetud tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend**

Ei ole kohaldatav.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**LISA IV**  
**MÜÜGILOA TINGIMUSED**

## Müügiloo hoidja järelmeetmed

Vastavalt inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee palvele nõustus müügiloo hoidja alljärgnevate järelmeetmetega:

| Valdkond           | Kirjeldus                                                                                                                  |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kliiniline meede 1 | Välja töötada ja levitada arstlike otsuste ravijuhist (Physician Decision Treatment Guide) lumirakoksiibi ordineerimiseks. |
| Kliiniline meede 2 | Viia läbi arstide küsitlusi ravimi õige kasutamise jälgimiseks.                                                            |
| Kliiniline meede 3 | Toetada tervishoiutöötajate, sealhulgas ravimite ordineerijate ja farmatseutide mitmesuguseid kokkusaamisi.                |
| Kliiniline meede 4 | Viia läbi uuring ravimi ordineerimise jälgimiseks.                                                                         |
| Kliiniline meede 5 | Viia läbi lumirakoksiibi ja teiste turustatavate NSAIDide ning COX-2 inhibiitorite ravimikasutuse andmebaasi uuring.       |
| Kliiniline meede 6 | Edastada kindlaksmääratud tõsiste kõrvaltoimete (SAE) kiirteatiste nimekiri.                                               |
| Kliiniline meede 7 | Perioodilise ohutusaruande (PSUR) raames monitoorida ja edastada kindlaksmääratud kõrvaltoimed.                            |