

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEIDEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA;
ANTOREITTI SEKÄ MYYNTELUVAN HALTIJA JÄSENVALTIOSSA JA NORJASSA SEKÄ
ISLANNISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Prexige	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Prexige	200 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Prexige	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Lumiracoxib	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Lumiracoxib	200 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Lumiracoxib	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Frexocel	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Frexocel	200 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Frexocel	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Stellige	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Stellige	200 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Stellige	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Exforge	100 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Exforge	200 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Iso-Britannia	Exforge	400 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta

LIITE II

EMEAN ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

MYNTILUVAN MUUTTAMISEEN JOHTANEET TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

Syyskuussa 2004 rofekoksibin (selektiivinen syklo-oksigenaasi 2:n estäjä) myyntiluvan haltija ilmoitti EMEAlle, että uusissa kliinisissä tutkimuksissa (APPROVe) oli todettu tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien riski rofekoksibin käyttäjillä. Näiden tietojen perusteella myyntiluvan haltija veti Vioxxin (rofekoksibi) pois markkinoilta kaikkialla maailmassa 30. syyskuuta 2004 ja heräsi epäilyjä muiden syklo-oksigenaasi 2:n estäjien sydän- ja verisuoniturvallisuudesta.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean (CHMP) lokakuussa 2004 pidetyssä täysistunnossa käytyjen keskustelujen perusteella Euroopan komissio suositteli, että tästä sydän- ja verisuoniturvallisuuuden kaikkia näkökohtia, mukaan luettuina tromboottiset sekä sydän- ja munuaistapahtumat, koskevasta kansanterveyskysymyksestä tehdään direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 31 artiklan mukainen lausuntopyyntö, joka koskee hajautetusti hyväksyttyjä lääkevalmisteita, jotka sisältävät selekoksibia, etorikoksibia ja lumirakoksibia, ja että asiassa suoritetaan neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2309/93, sellaisena kuin se on muutettuna, 18 artiklan mukainen tarkastusmenettely, joka koskee keskitetysti hyväksyttyjä lääkevalmisteita, jotka sisältävät selekoksibia (Onsenal), parekoksibia (Dynastat/Rayzon) ja valdekoksibia (Bextra/Valdyn). Nämä toimenpiteet aloitettiin marraskuussa 2004.

CHMP:n kokouksessa helmikuussa 2005 keskusteltiin sydän- ja verisuoniturvallisuudesta. CHMP sopi siitä, että tarvitaan sydän- ja verisuoniturvaisuutta koskeva kiireellinen turvallisuusrajoitus, jotta voitaisiin esittää uusia vasta-aiheita ja tehostaa haittavaikutuksia koskevia varoituksia valmisteyhteenvedossa. Tämän kiireellisen turvallisuusrajoituksen laatiminen aloitettiin 16. helmikuuta 2005 ja se saatiin valmiiksi 17. helmikuuta 2005.

FDA (Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto) ja EMEA pyysivät 7. huhtikuuta 2005, että Pfizer vetäisi vapaaehtoisesti Bextran (valdekoksibi) pois markkinoilta, ja Pfizer sopi siitä, että se keskeyttää Bextran myynnin ja markkinoimisen maailmanlaajuisesti, kunnes vakavia ihoreaktioita koskeviin tietoihin perustuvaa kielteistä riski-hyötysuhdetta on käsitelty lisää.

Pfizer esitteli kuulemistilaisuudessa 20. huhtikuuta 2005 tietoja valdekoksibin vakavista ihoreaktioista.

Täydennyksenä Euroopan komission pyyntöön selvitettävänä olevaa ryhmää laajennettiin niin, että se sisältää sydän- ja verisuoniturvaisuutta koskevien näkökohtien lisäksi myös vakavien ihoreaktioiden arvioinnin.

Marraskuun 2004 ja kesäkuun 2005 välisenä aikana myyntiluvan haltija antoi CHMP:lle suullisia selvityksiä selekoksibin sydän- ja verisuoniturvaisuutta ja ihoturvallisuutta koskevista näkökohdista 18. tammikuuta 2005.

23. kesäkuuta 2005 CHMP tuli johtopäätökseen, että koska arvioinnin perusteella

- rofekoksibia koskevat kliinisen APPROVe-tutkimuksen antamat uudet tiedot osoittivat, että rofekoksibi aiheuttaa tromboottisten sydän- ja verisuonitapahtumien riskin
- APC-tutkimusten selekoksibia koskevien tietojen mukaan annostus on yhteydessä vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien kasvaneeseen riskiin
- CABG-tutkimuksessa (Coronary Artery Bypass Graft, sepelvaltimon ohitusleikkaus) ja CABG II -tutkimuksessa todettiin enemmän vakavia tromboembolisia sydän- ja verisuonitapahtumia parekoksibilla/valdekoksibilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin.
- EDGE-tutkimuksen etorikoksibia koskevat tiedot ja muiden kliinisten tutkimusten yhdistetyt analyysit viittaavat siihen, että etorikoksibiin liittyy suurempi tromboottinen riski kuin naprokseeniin
- Target-tutkimuksen lumirakoksibia koskevat tiedot, jotka viittaavat tromboottisten tapahtumien (erityisesti sydäninfarktien) määrän pieneen lisääntymiseen naprokseeniin verrattuna,

kaikki käytettävissä olevat tiedot osoittavat, että kaikkien syklo-oksigenaasi 2:n estäjien haittavaikutuksena on sydän- ja verisuonireaktioiden lisääntynyt riski, ja oli yhtä mieltä siitä, että hoidon keston ja annoksen sekä sydän- ja verisuonireaktion saamisen todennäköisyyden välillä on riippuvuus.

Vakavista ihoreaktioista saatuja tietoja arvioitaessa todettiin, lumirakoksibiin ei näytä liittyvän epätavallisen suurta määrää ilmoituksia vakavista ihoreaktioista. Lumirakoksibihoidon yhteydessä ei ollut ilmoitettu Stevens-Johnsonin oireyhtymästä, toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysistä tai monimuotoisesta punavihoitumasta. Altistus rajoittuu kuitenkin vain kliinisiin tutkimuksiin.

CHMP vahvisti valmistetietoihin tyyppin II muutoshakemuksella jo tehdyt muutokset, jotka hyväksyttiin toukokuussa 2005, ja pyysi lisämuutoksia.

Sydän- ja verisuoniturvallisuuteen liittyvät valmistetietojen muutokset voidaan tiivistää seuraavasti:

- lisätään ilmoitus, että selektiivistä COX-2-estäjää koskevan lääkemääräyksen tulee perustua arvioon yksittäisen potilaan kokonaisriskeistä.
- annostusta koskevassa osassa suositellaan, että käytettäisiin pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen ajan ja että kivunlievityksen tarve uudelleen arvioitaisiin ajoittain.
- lisätään vasta-aiheet *todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.*
- lisätään varoitus, jonka mukaan kliiniset tutkimukset näyttävät osoittavan, että selektiivisillä COX-2-salpaajilla voi olla yhteys tromboottisiin tapahtumiin (varsinkin sydäninfarkti ja aivohalvaus) verrattuna lumelääkkeisiin ja joihinkin NSAID-lääkkeisiin
- lisätään varoitus potilaille, joilla on sydänsairauden riskitekijöitä, esim. kohonnut verenpaine, hyperlipidemia (korkeat kolesteroliarvot), diabetes mellitus ja tupakointi
- lisätään varoitus, että lääkärin on syytä harkita hoidon keskeyttämistä, jos potilaan jonkin edellä kuvatun elinjärjestelmän toiminta heikkenee hoidon aikana
- lisätään varoitus lääkäriä varten, että on syytä noudattaa varovaisuutta määrättäessä NSAID-lääkkeitä yhdessä ACE-estäjien tai angiotensiini-II-reseptoriantagonistien kanssa.

Yhteenvedo vakaviin ihoreaktioihin liittyvistä tuotetietojen muutoksista:

- lisätään varoitus siitä, että ihoreaktiot alkavat useimmissa tapauksissa ensimmäisen hoitokuukauden kuluessa
- lisätään varoitus potilaille, joilla on ollut jokin lääkeallergia
- lisätään varoitus siitä, että Cox-2-estäjillä hoidettaessa on nyt esiintynyt kuolemaan johtaneita ihoreaktioita
- lisätään yksityiskohtainen kuvaus sellaisten ihoreaktioiden ensimmäisistä merkeistä, jotka johtavat hoidon keskeyttämiseen.

MYYNTELUVAN MUUTTAMISEN PERUSTEET

CHMP

- katsoo, että lumirakoksibia sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde hyväksytyissä käyttöaiheissa on edelleen suotuisa ja että myyntiluvat on pidettävä voimassa tarkistettujen valmisteyhteenvetojen mukaisesti (CHMP:n lausunnon liitteessä III)
- teki sen johtopäätöksen, että sydän- ja verisuoniturvallisuutta ja vakavia ihoreaktioita on seurattava ja arvioitava jatkuvasti ja huolellisesti
- suositteli seurantatoimenpiteitä lumirakoksibin turvallisuuden tutkimiseksi edelleen.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO

Huomioitavaa: Oheinen valmisteyhteenveto oli lumirakoksibia sisältäviä lääkkeitä käsittelevän 31 artiklan mukaista tutkimuspyyntöä koskevan Komission päätöksen liitteenä. Teksti oli ajantasainen päätöksentekohetkellä.

Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltioiden viranomaiset päivittävät tuoteinformaatiota tarpeen mukaan. Sen vuoksi tämä valmisteyhteenveto ei välttämättä vastaa tämänhetkistä.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

{KAUPPANIMI} 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
{KAUPPANIMI} 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
{KAUPPANIMI} 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 100 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lumirakoksibia
Yksi 200 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lumirakoksibia
Yksi 400 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg lumirakoksibia

Apuaineet, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

100 mg kalvopäällysteinen tabletti: pitkänomainen, punainen, tabletti, jossa toisella puolella painanteena ”NVR” ja toisella ”OB”.

200 mg kalvopäällysteinen tabletti: pitkänomainen, punainen, tabletti, jossa toisella puolella painanteena ”NVR” ja toisella ”OC”.

400 mg kalvopäällysteinen tabletti: pitkänomainen, punainen, tabletti, jossa toisella puolella painanteena ”NVR” ja toisella ”OD”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oireenmukainen lievitys nivelrikon hoidossa

Keskivaikean tai vaikean akuutin kivun lyhytaikaishoito seuraavien tilojen yhteydessä:

- primaarinen dysmenorrea,
- hammaskirurgia,
- ortopedinen kirurgia.

Selektiivisen COX-2-estäjän määräämisen tulee perustua arvioon kyseisen potilaan kokonaisriskeistä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

{Kauppanimi} kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta ruoan kanssa tai ilman.

Nivelrikko

Suosittelun aloitusannos on 100 mg kerran päivässä. Jos vastetta ei saavuteta, annosta voidaan suurentaa tasolle 200 mg päivässä yhtenä annoksena tai jaettuna kahteen annokseen. Potilaiden ei tule ylittää tätä annosta. Hoidon enimmäiskesto kliinisissä tutkimuksissa oli 12 kuukautta.

Akuutti kipu

Suositusannos on 400 mg kerran päivässä. Potilaiden ei tule ylittää tätä annosta, eikä hoidon kesto saa ylittää viittä vuorokautta.

Hammaskirurgiaan liittyvä akuutin kivun lievitys: hoidon enimmäiskesto kliinisissä tutkimuksissa oli 24 tuntia.

Ortopediseen kirurgiaan liittyvä akuutin kivun lievitys: hoidon enimmäiskesto kliinisissä tutkimuksissa oli 5 päivää.

Primaariin dysmenorreaan liittyvä kivun lievitys: hoidon enimmäiskesto kliinisissä tutkimuksissa oli 3 päivää.

Koska lumirakoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain, etenkin nivelrikkopotilailla.

Etniset erot: Annossuosituksot ovat samat aasialaisilla, mustilla ja valkoisilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät: Kuten iäkkäiden lääkehoidon kohdalla yleensä, hoito on syytä aloittaa pienimmällä suositellulla annoksella. Vuorokausiannoksen suurentamisessa 100 mg:sta 200 mg:aan on noudatettava varovaisuutta iäkkäillä, joilla on nivelrikko (ks. kohdat 4.4 sekä 5.2).

Hitaat CYP2C9-metaboloijat: Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joiden tiedetään olevan hitaita CYP2C9-metaboloijia (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta: Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä (Child-Pugh 5-6) tai keskivaikea (Child-Pugh 7-8) maksan vajaatoiminta. Näillä potilailla hoito on kuitenkin syytä aloittaa pienimmällä suositellulla annoksella (ks. kohdat 4.3, 4.4 sekä 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta: Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 50 ml/min. Lumirakoksibi on vasta-aiheinen potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min). (Ks. kohdat 4.3, 4.4 sekä 5.2)

Käyttö lapsilla: {Kauppanimi}-valmistetta ei ole tutkittu lapsilla, joten se on vasta-aiheinen alle 18-vuotiailla lapsilla.

4.3 Vasta-aiheet

- Tunnettu yliherkkyys lumirakoksibille tai apuaineille.
- Potilaat, joilla on ollut astmaa, akuuttia riniittiä, polyyppejä nenässä, angioedeemaa, urtikariaa tai muita allergiatyypisiä reaktioita asetyylisalisyylihapon tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käytön jälkeen.
- Potilaat, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva peptinen haavauma tai ruoansulatuskanavan verenvuoto.
- Potilaat, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus.
- Potilaat, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II-IV).
- Potilaat, joilla on todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.
- Potilaat, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min).
- Potilaat, joilla on vaikea maksan sairaus (Child-Pugh-pisteet ≥ 9).
- Viimeinen raskauskolmannes tai imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).
- Alle 18-vuotiaat potilaat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruoansulatuskanavan vaikutukset

Lumirakoksibilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt ylemmän ruoansulatuskanavan komplikaatioita [perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoa (PUB)], joista osa on johtanut kuolemaan. Kliinisissä lumirakoksibi-tutkimuksissa muutamalle potilaalle (<0,3 %) kehittyi perforaatioita, obstruktio tai vuotoja (POB).

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin riski saada ruoansulatuskanavan komplikaatioita ei-steroidisten tulehduskipulääkkeen käytön yhteydessä: iäkkäät potilaat ja potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä tai asetyylisalisyylihappoa, sekä potilaat, joilla on ollut aikaisemmin ruoansulatuskanavan sairaus, kuten haavaumia tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa.

Ruoansulatuskanavan haittavaikutusten (ruoansulatuskanavan haavaumat tai muut ruoansulatuskanavan komplikaatiot) riski suurenee, jos lumirakoksibia käytetään samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa (pieninäkin annoksina). Kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa ei ole osoitettu merkitsevää eroa ruoansulatuskanavan turvallisuudessa verrattaessa selektiivisten COX-2-estäjien ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmään (ks. kohta 5.1).

Munuaisvaikutukset

Munuaisten prostaglandiineilla saattaa olla kompensatorinen rooli munuaisperfuusion ylläpidossa. Siksi sairauksissa, joihin liittyy munuaisperfuusion heikkeneminen, lumirakoksibin anto voi vähentää prostaglandiinin muodostusta ja sekundaarisesti heikentää munuaisten verenkiertoa ja siten munuaisten toimintaa.

Tämän reaktion riski on suurin potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö, kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta tai kirroosi, sekä potilailla, jotka saavat diureetteja tai ACE:n estäjiä. Munuaistoiminnan seuranta tulee harkita näillä potilailla. Lumirakoksibihoidon aloittamisessa on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on nestehukka. Potilaan nestetasapainon korjaamista suositellaan ennen lumirakoksibihoidon aloittamista.

Hypertensio ja edeema

Samoin kuin muita tunnettuja prostaglandiinisynteesiä estäviä lääkkeitä käyttävillä potilailla myös lumirakoksibia käyttävillä potilailla on kliinisissä tutkimuksissa havaittu nesteretenttiota ja turvotusta. Tämän vuoksi lääkettä tulee antaa varoen potilaalle, joilla on ollut sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö tai kohonnut verenpaine, tai joilla on ennestään turvotusta jostakin muusta syystä. Jos tällaisen potilaan kliininen tila huononee, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, mm. lopetettava lumirakoksibilääkitys.

Annettaessa lumirakoksibia iäkkäille potilaille tai potilaille, joilla on munuaisten, maksan tai sydämen toimintahäiriö, tulee potilasta seurata lääketieteellisesti sopivaksi katsotulla tavalla.

Maksavaikutukset

Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja/tai aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousua yli kolminkertaiseksi normaaliarvon ylärajaan verrattuna ($> 3 \times \text{ULN}$) on havaittu plasebo/aktiivikontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa noin 1,2 %:lla potilaista, jotka saivat 100 mg tai 200 mg lumirakoksibia vuorokaudessa enintään vuoden ajan. Merkittävää nousua ($> 8 \times \text{ULN}$) havaittiin 0,3 %:lla potilaista, jotka saivat 100 mg kerran tai kahdesti vuorokaudessa ja 0,6 %:lla potilaista, jotka saivat 200 mg kerran vuorokaudessa.

Jatkuvaan käyttöön annostasolla 400 mg/vrk liittyi enemmän ja suurempia ALAT/ASAT-arvojen nousuja. Lumirakoksibin kontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa on annoksella 400 mg/vrk raportoitu harvinaisia hepatiittitapauksia (ks. kohta 4.8).

Potilaita, joilla on maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita ja/tai merkkejä, tai joilla maksan toimintakokeen tulokset ovat epänormaalit, tulee seurata. Lumirakoksibihoito on lopetettava, jos maksan vajaatoiminnan merkkejä ilmaantuu tai jos maksan toimintakokeen arvot pysyvät epänormaaleina (ALAT tai ASAT $> 3 \times \text{ULN}$).

Sydän- ja verisuonivaikutukset

Selektiiviset COX-2-estäjät eivät korvaa asetyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa, koska niillä ei ole vaikutusta verihiutaleisiin. Siksi verihiutaleiden toimintaa estävää hoitoa ei saa lopettaa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että selektiivisiin COX-2-estäjiin kuuluvien lääkkeiden käyttöön voi liittyä tromboottisten tapahtumien (erityisesti sydän- ja aivoinfarktin) riski, kun näitä lääkkeitä on verrattu plaseboon ja ei-steroidaalisiin tulehduskipulääkkeisiin. Koska lumirakoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistumisen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Potilaan oireiden lievittämisen tarvetta ja hoitovastetta tulee määrittää arvioida uudelleen, erityisesti nivelrikkopotilailla (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Lumirakoksibia tulee käyttää vasta perusteellisen harkinnan jälkeen potilaille, joilla on merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esim. kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi (ks. kohta 5.1)).

Ihovaikutukset

Vakavia ihoreaktioita, jotkut kuolemaan johtavia, mukaan lukien eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnson syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi on raportoitu markkinoille tulon jälkeen hyvin harvoin ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ja joidenkin selektiivisten COX-2-estäjien käytön yhteydessä. Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa: useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Lumirakoksibia saavilla potilailla on raportoitu vakavia yliherkkyysoireita (kuten anafylaksiaa ja angioedeemaa). Joidenkin selektiivisten COX-2-estäjien käyttöön on liittynyt lisääntynyt ihoreaktioiden vaara potilailla, joilla on aikaisemmin ollut joku lääkeaineallergia. Lumirakoksibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Yleistä

Jos jonkin edellä kuvatun elinjärjestelmän toiminta heikkenee hoidon aikana, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava lumirakoksibihoidon keskeyttämistä.

Kuten muitakaan lääkkeitä, joiden tiedetään estävän COX-2:ta, lumirakoksibia ei suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. kohta 4.6).

Kuten muutkin ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, lumirakoksibi saattaa peittää kuumereaktion ja muut tulehduksen tai infektion oireet.

{Kauppanimi} 100 mg ja 200 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia (23,3 mg ja 46,6 mg). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosin-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää 100 mg eikä 200 mg kalvopäällysteisiä tabletteja. {Kauppanimi} 400 mg kalvopäällysteiset tabletit eivät sisällä laktoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Suun kautta otettavat antikoagulantit: Kun varfariinia saaville, hoitotasapainossa oleville terveille vapaaehtoisille annettiin lääke-lääke-interaktiotutkimuksessa lumirakoksibia 400 mg kerran päivässä 5 päivän ajan, protrombiiniaika piteni noin 15 %. Siksi antikoagulanttiaktiivisuutta tulee seurata varfariinia tai vastaavaa lääkettä käyttävillä potilailla erityisesti ensimmäisinä päivinä lumirakoksibin aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen.

Diureetit, ACE -estäjät ja angiotensiini II antagonistit: ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää diureettien ja verenpainelääkkeiden tehoa. Joillakin potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (esim. potilaat, joilla on nestehukka tai iäkkäät potilaat, joilla on heikentynyt

munuaisten toiminta) samanaikainen ACE-estäjän tai angiotensiini II antagonistin ja syklo-oksigenaasin estäjien käyttö saattaa heikentää munuaisten toimintaa entisestään, mukaan lukien mahdollinen akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on yleensä korjaantuva. Nämä yhteisvaikutukset tulee ottaa huomioon potilailla, jotka käyttävät lumirakoksibia samanaikaisesti ACE -estäjän tai angiotensiini II antagonistien kanssa. Yhdistelmähoitoa annettaessa tulee noudattaa siksi varovaisuutta erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaille tulee antaa nestettä riittävästi ja munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita yhdistelmähoidon aikana ja määräajoin sen jälkeen.

Muut ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet: Lumirakoksibia voidaan käyttää samanaikaisesti pienien annosten asetyylisalisyylihapon kanssa. Lumirakoksibin ja suuriannoksen asetyylisalisyylihapon, muiden ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden tai COX-2:n estäjien samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Siklosporiini ja takrolimuusi: Tätä interaktiota ei ole tutkittu lumirakoksibilla, mutta siklosporiinin tai takrolimuusin ja minkä tahansa ei-steroidaalisen tulehduskipulääkkeen samanaikainen käyttö saattaa voimistaa siklosporiinin tai takrolimuusin nefrotoksista vaikutusta. Munuaisten toimintaa on seurattava, jos lumirakoksibia käytetään samanaikaisesti siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Lumirakoksibin oksidatiivinen metabolia tapahtuu CYP2C9-entsyymin vaikutuksesta. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, ettei lumirakoksibi estä merkittävästi muita sytokromi P450-isoformeja, mukaan lukien CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4. Näiden tutkimusten perusteella lumirakoksibilla ei todennäköisesti ole interaktioita sytokromi P450:n kautta eliminoituvien yhdisteiden kanssa lukuunottamatta CYP2C9:n kautta eliminoituvia yhdisteitä, joiden kohdalla samanaikaisesti annettujen CYP2C9-substraattien puhdistuman hidastuminen on mahdollista.

In vivo -tutkimukset viittaavat siihen, että lumirakoksibin ja CYP2C9-substraattien välisen interaktioiden todennäköisyys on pieni. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava annettaessa lumirakoksibia samanaikaisesti sellaisten CYP2C9-substraattien kanssa, joilla on hyvin kapea terapeutinen indeksi, kuten fenytoiini ja varfariini.

In vitro -tutkimusten perusteella plasman proteiineihin sitoutumiseen liittyvillä yhteisvaikutuksilla ei odoteta olevan kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia lumirakoksibiin eikä sen kanssa samanaikaisesti annettuihin lääkkeisiin.

Lumirakoksibin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Varfariini: Varfariinin katsotaan olevan lääkeinteraktioille herkkä CYP2C9-substraatti. Varfariinilla tehdyssä tutkimuksessa lumirakoksibin (400 mg) samanaikainen anto ei vaikuttanut R-varfariinin eikä S-varfariinin kohdalla plasman AUC-arvoon, C_{max}-arvoon eikä T_{max}-arvoon. Plasebohoitoon verrattuna varfariinin S-7-OH-metaboliitin erittyminen virtsaan oli lumirakoksibia saaneilla potilailla noin 25 % vähäisempää.

Metotreksaatti: Samanaikaisella lumirakoksibin annolla (400 mg kerran päivässä) ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia metotreksaatin ja metotreksaatin 7-hydroksimetaboliitin farmakokinetiikkaan plasmassa, plasman proteiineihin sitoutumiseen eikä erittymiseen virtsaan.

Ehkäisytabletit: Samanaikainen lumirakoksibin anto ei vaikuttanut etinyyliestradiolin eikä levonorgestreelin vakaan tilan farmakokinetiikkaan eikä niiden tehoon. Siten ehkäisytablettien annoksen muuttaminen ei ole tarpeen samanaikaisen lumirakoksibihoidon yhteydessä.

Litium: ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet ovat suurentaneet litiumin pitoisuuksia plasmassa ja vähentäneet litiumin munuaispuhdistumaa. Siksi potilaita on seurattava tarkoin litiumtoksisuuden varalta silloin kun lumirakoksibia annetaan samanaikaisesti litiumin kanssa.

Muiden lääkkeiden vaikutukset lumirakoksibin farmakokinetiikkaan

Flukonatsoli: Lumirakoksibin ja voimakkaan CYP2C9:n estäjän flukonatsolin samanaikaisella annolla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta lumirakoksibin farmakokinetiikkaan eikä COX-2-selektiivisyyteen.

Omepratsoli: Omepratsoli ei vaikuttanut lumirakoksibin farmakokinetiikkaan.

Antasidit: (aluminiumhydroksidi/magnesiumhydroksidi) eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi lumirakoksibin farmakokinetiikkaan.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Lumirakoksibin kuten muidenkaan COX-2:ta estävien lääkkeiden käyttöä ei suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi.

Lumirakoksibi on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, koska se ja muut prostaglandiinisynteesiä estävät lääkkeet, voivat aiheuttaa kohdun velttoutta ja valtimotiehyen ennenaikaista sulkeutumista.

Lumirakoksibin käyttöä raskauden aikana ei ole tutkittu asianmukaisissa ja kontrolloiduissa tutkimuksissa. Siksi sitä ei tule käyttää kahden ensimmäisten raskauskolmanneksen aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole sikiöön mahdollisesti kohdistuvaa riskiä suurempi.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö lumirakoksibi rintamaitoon ihmisellä. Lumirakoksibi erittyy maitoon imettävillä rotilla. Lumirakoksibia käyttävien naisten ei tule imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia lumirakoksibin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaiden, joilla esiintyy huimausta, kiertohuimausta tai uneliaisuutta lumirakoksibihoidon aikana, tulee välttää ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa lumirakoksibin turvallisuutta arvioitiin noin 7 000 potilaalla, joista noin 4 000:lla oli nivelrikko ja 2 100:lla nivelreuma (noin 1 100 nivelrikko- tai nivelreumapotilasta sai hoitoa 6 kuukauden ajan ja 530 nivelrikkopotilasta 1 vuoden ajan).

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin seuraavia haittavaikutuksia lumirakoksibia 200 mg/vrk enintään vuoden ajan saaneilla nivelrikko- tai nivelreumapotilailla (noin 920 potilasta sai hoitoa 3 kuukauden ajan ja noin 250 potilasta vuoden ajan) enemmän kuin plaseboryhmässä.

[Yleiset (> 1/100, < 1/10) Melko harvinaiset (> 1/1 000, < 1/100) Harvinaiset (> 1/10 000, < 1/1 000) Erittäin harvinaiset (< 1/10 000)]

Infektiot

Yleiset: influenssan kaltaiset oireet, hengitystieinfektio (esim. bronkiitti), virtsatieinfektio

Melko harvinaiset: kandidiaasi, korvatulehdus, herpes simplex, hammastulehdus

Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt

Melko harvinaiset: anemia

Harvinaiset: pansytopenia, neutropenia, leukopenia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: masennus, unettomuus, ahdistuneisuus

Hermoston häiriöt

Yleiset: huimaus, päänsärky

Melko harvinaiset: pyörtyminen, hypestesia, migreeni, parestesia, makuhäiriöt, kierto- ja korvien soiminen

Silmäsairaudet

Melko harvinaiset: sidekalvotulehdus, kuivat silmät, näköhäiriöt (esim. näön hämärtyminen)

Harvinaiset: sarveiskalvotulehdus

Sydänhäiriöt

Melko harvinaiset: palpitaatiot, sydäninfarkti*

Harvinaiset: sydämen vajaatoiminta, ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos

Verisuonistohäiriöt

Melko harvinaiset: laskimoiden vajaatoiminta, hypotensio, aivoverisuonitapahtuma*

Hengityselin- ja äänihäiriöt

Yleiset: yskä, nielutulehdus

Melko harvinaiset: hengenhädistys, nenäverenvuoto, nuha, sivuonteloiden tukkoisuus, astma

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Yleiset: vatsakipu, ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat

Melko harvinaiset: maha- tai pohjukaissuolihaava, mahalaukun ja pohjukaissuolen tulehdus, ruokatorvitulehdus, vatsan turvotus, aftainen suutulehdus, suun kuivuminen, dysfagia, epigastriumin vaivat, röyhtäily, gastroesofageaalinen refluksitauti, ientulehdus, liikkahappoisuus, hammassärky

Harvinaiset: gastrointestinaalinen verenvuoto

Maksa- ja sappihäiriöt

Harvinaiset: sappirakkotulehdus, sappikivitauti, hepatiitti

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt

Melko harvinaiset: ruuhjeet, eksanteema, kutina, ihottuma, urtikaria

Harvinaiset: angioedeema

Tuki- ja liikuntaelinten häiriöt

Melko harvinaiset: nivelturvotus, lihaskouristukset, nivelkipu

Munuais- ja virtsatiehäiriöt

Melko harvinaiset: dysuria, tihentynyt virtsaamistarve, kystiitti

Harvinaiset: kromaturia, munuaisten vajaatoiminta

Sukuelinten häiriöt

Harvinaiset: erektiohäiriöt

Yleisluontoiset häiriöt

Yleiset: väsymys, edeema (esim. alaraajoissa)

Melko harvinaiset: ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen, rintakipu, jäykkyys, jano

Harvinaiset: anafylaksia

Tutkimukset

Melko harvinaiset: ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, veren kreatiniinin nousu, veren urean nousu, gammaglutamyyli-transferaasin nousu, painonnousu.

Harvinaiset: veren bilirubiinin nousu, verensokerin nousu

*Pitkäkestoisten plasebo- ja aktiivisainekontrolloitujen kliinisten tutkimusten analyysien perusteella, selektiivisiin COX-2-estäjiin liittyä lisäantynyt vakavien tromboottisten valtimotapahtumien, mukaan lukien sydän- ja aivoinfarktin vaara. Tämänhetkisten tutkimustietojen mukaan tällaisten

haittavaikutusten absoluuttisen riskin lisääntyminen ei todennäköisesti ole yli 1 %/vuosi (melko harvinaiset).

Noin 1 100 potilasta sai lumirakoksibia kliinisissä kipututkimuksissa (hammaskirurgian jälkeinen kipu, primaarinen dysmenorrea ja ortopedisen leikkauksen jälkeinen kipu). Haittavaikutusprofiili oli yleisesti samankaltainen kuin nivelrikko- ja nivelreumatutkimuksissa. Ortopedisen leikkauksen jälkeistä kipua koskeneissa tutkimuksissa anemiaa ilmoitettiin useammin, mutta frekvenssi oli samankaltainen kuin plasebolla.

Seuraavia harvinaisia vakavia haittavaikutuksia on ilmoitettu ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden yhteydessä, eikä niiden mahdollisuutta voida sulkea pois lumirakoksibihoidon yhteydessä: munuaistoksisuus, mukaan lukien interstitiaalfriitti, nefroottinen oireyhtymä ja munuaisten vajaatoiminta; maksatoksisuus, mukaan lukien maksan vajaatoiminta ja keltaisuus; ihon ja limakalvojen haittavaikutukset ja vakavat ihoreaktiot.

Lääkkeeseen liittyvien haittavaikutusten frekvenssi oli suhteellisesti suurempi vuorokausiannoksella 400 mg lumirakoksibia kuin 200 mg:n vuorokausiannoksella erityisesti gastrointestinaalisten, neurologisten ja psyykkisten tapahtumien osalta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ei ole kliinistä kokemusta. Nivelreumapotilaille on annettu lumirakoksibia annostasolla 1 200 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan ilman kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia.

Yliannostusta epäiltäessä, potilaalle tulee antaa asianmukaista tukihoitoa (esim. mahantyhjennys, kliininen tarkkailu ja tarpeen mukaan oireenmukainen hoito).

Hemodialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä, koska lääke sitoutuu suuressa määrin proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, ei-steroidit, koksibit
ATC-koodi: M01 AH 06

Vaikutusmekanismi

Lumirakoksibi on suun kautta otettuna aktiivinen, selektiivinen syklo-oksigenaasi-2 (COX-2) –estäjä kliinisellä annosvälillä.

Syklo-oksigenaasi osallistuu prostaglandiinien muodostukseen. Entsyymistä tunnetaan kaksi isoformia: COX-1 ja COX-2. COX 2: en on osoitettu indusoituvan tulehdusta edistävien ärsykkeiden vaikutuksesta, ja sen on esitetty olevan avainasemassa kipua, tulehdusta ja kuumetta välittävien prostanoidien synteesissä. COX-2 vaikuttaa myös ovulaatioon, munasolun kiinnittymiseen ja valtimotiehyen sulkeutumiseen sekä munuaistoiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktioon, kivun aistimiseen ja kognitiivisiin toimintoihin). COX-2:lla saattaa olla myös merkitystä haavaumien paranemisessa. COX-2 :ta on löydetty ihmisen mahalaukun haavaumia ympäröivästä kudoksesta, mutta sen merkitystä haavaumien paranemisessa ei ole tutkimuksin vahvistettu.

Eräiden syklo-oksigenaasi 1:tä estävien tulehduskipulääkkeiden ja selektiivisten COX-2 –estäjien välinen ero niiden trombosyyttien aggregaatiota estävässä vaikutuksessa saattaa olla kliinisesti merkitsevä hoidettaessa potilaita, joilla on suuri tromboembolioiden vaara. Selektiiviset COX-2 –estäjät vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihiihtaleiden tromboksaanisynteesiin. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu. Kliinisissä farmakologiatutkimuksissa, lumirakoksibi esti annosriippuvaisesti plasmassa

COX-2:ta estämättä COX-1:tä. Lumirakoksibin selektiivinen COX-2-esto lievittää tulehdusta ja kipua. Kerran päivässä annettuna 100 mg, 200 mg tai 400 mg lumirakoksibia johtaa > 90 % COX-2-eston huippuarvoon. Terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu merkitsevää COX-1-estoa 800 mg annokseen asti (arvioitu kuten *ex vivo* tromboksaanin B₂ esto). Lumirakoksibin 800 mg vuorokausiannos ei estänyt kliinisesti merkitsevästi mahan prostaglandiinisynteesiä eikä vaikuttanut trombosyyttien toimintaan.

Teho

Lumirakoksibiannos, joka oli enintään 200 mg kerran vuorokaudessa lievitti nivelrikkopotilailla merkitsevästi kipua ja jäykkyyttä sekä paransi merkitsevästi toimintakykyä ja potilaan arviota taudin tilasta. Nämä hyödylliset vaikutukset säilyivät 52 viikkoon asti. Annoksen suurentamisesta 400 mg vuorokaudessa ei ollut lisähyötyä.

Kliinisissä tutkimuksissa lumirakoksibi 400 mg lievitti kipua leikkauksen jälkeisestä hammaskivusta, ortopedisen leikkauksen jälkeisestä kivusta ja primaarisesta dysmenorreasta tehdyissä akuuteissa analgeettimalleissa. Hammasleikkauksen jälkeistä kipua koskeneissa kerta-annostutkimuksissa kivunlievitys alkoi 45 minuutissa ja kesti jopa 24 tuntia lääkkeen antamisen jälkeen. Kliinisissä lyhytaikaisissa moniannostutkimuksissa, joissa tutkittiin ortopedisen leikkauksen jälkeistä kipua ja primaarisen dysmenorrean aiheuttamaa kipua, lumirakoksibi 400 mg kerran päivässä lievitti kipua tehokkaasti.

Turvallisuus

Terapeuttinen artriitti- ja ruoansulatuskanavan tapahtumatutkimus (TARGET)

TARGETISSA, 12-kuukautta kestäneessä, kaksoissokkoutetussa, faasi III -tutkimuksessa oli 18 325 nivelrikkopotilasta satunnaistettuna ryhmiin: lumirakoksibi 400 mg kerran päivässä (2-4 kertaa suositettu nivelrikkoiannos), naprokseeni 500 mg kaksi kertaa päivässä tai ibuprofeeni 800 mg kolme kertaa päivässä. TARGET sisälsi potilaita, jotka ottivat pienen annoksen asetyylisalisyylihappoa (75-100 mg vuorokaudessa) sepelvaltimotaudin primaari tai sekundaariestoon. Satunnaistaminen oli stratifioitu pieniannoksisen asetyylisalisyylihapon käytön (potilaita 24 % tutkimuksen kokonaisjoukossa) ja iän suhteen.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat vaikutukset TARGETISSA (12 kuukauden tutkimus)

Primääri päätetapahtuma oli aika selvästä tai todennäköisestä ylemmän ruoansulatuskanavan haavauman (UGIT) komplikaatioista (POB).

- Potilaat, jotka eivät käyttäneet pieniannoksista aspiriinia, POB-komplikaatioiden esiintymistiheys oli lumirakoksibilla 14/6 950 potilasta (0,2 %) verrattuna ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden 64/6 968 potilaaseen (0,92 %). Riskisuhde (HR) oli 0,21 [95 % luottamusväli 0,12-0,37] $p<0,0001$.
- Ryhmä, joka käytti pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa, POB-komplikaatioiden esiintymistiheys oli lumirakoksibilla 15/2 167 potilasta (0,69 %) verrattuna ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden 19/2 159 potilaaseen (0,88 %). Riskisuhde oli 0,79 [95 % luottamusväli 0,40-1,55] (ei tilastollisesti merkitsevä).
- Kokonaispotilasmäärässä, POB-komplikaatioiden esiintymistiheys oli lumirakoksibilla 29/9 117 potilasta (0,32 %) verrattuna ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden 83/9 127 potilaaseen (0,91 %). Riskisuhde oli 0,34 [95 % luottamusväli 0,22-0,52] $p<0,0001$.

Sydän- ja verisuonivaikutukset TARGETISSA (12 kuukauden tutkimus)

Tutkittu primääri sydän- ja verisuonipäätetapahtuma oli APTC (Antiplatelet Trialists' Collaboration) -pätetapahtuma: vahvistettu tai todennäköinen sydäninfarkti (kliininen tai kivuton), aivohalvaus (iskeeminen tai hemorraginen) ja sydän- ja verisuonikuolema. Lumirakoksibin ja ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden välillä ei ollut merkitsevää eroa. Kuitenkin APTC-tapahtumien määrä oli numeerisesti korkeampi lumirakoksibilla kuin naprokseenilla, mutta pienempi kuin ibuprofeenilla.

- Potilailla, jotka eivät käyttäneet pieniannoksista aspiriinia, APTC-tapahtumien esiintymistiheys oli lumirakoksibilla 35/6 950 potilasta (0,5 %) verrattuna ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden 27/6 968 potilaaseen (0,39 %). Riskisuhde oli 1,22 [95 % luottamusväli 0,74-2,02] $p=0,4343$. Kun verrattiin erikseen ibuprofeenia ja naprokseenia, riskisuhde oli ibuprofeenille 0,94 [95 % luottamusväli 0,44-2,04] $p=0,8842$ ja naprokseenille 1,49 [95 % luottamusväli 0,76-2,92] $p=0,2417$.

- Ryhmässä, joka käytti pieniannoksista asetyylisalisilyylihappoa, APTC-tapahtumien esiintymistiheys oli lumirakoksibilla 24/2 167 potilasta (1,11 %) verrattuna ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden 23/2 159 potilaaseen (1,07 %). Riskisuhde oli 1,04 [95 % luottamusväli 0,59-1,84] p=0,8918. Kun verrattiin erikseen ibuprofeenia ja naprokseenia, riskisuhde oli ibuprofeenille 0,56 [95 % luottamusväli 0,20-1,54] p=0,2603 ja naprokseenille 1,42 [95 % luottamusväli 0,70-2,90] p=0,3368.
- Kokonaispotilasmäärällä, APTC-tapahtumien esiintymistiheys oli 59/9 117 potilasta (0,65 %) lumirakoksibilla verrattuna ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden 50/9 127 potilaaseen (0,55 %). Riskisuhde oli 1,14 [95 % luottamusväli 0,78-1,66] p=0,5074. Kun verrattiin erikseen ibuprofeenia ja naprokseenia, riskisuhde oli ibuprofeenille 0,76 [95 % luottamusväli 0,41-1,40] p=0,3775 ja naprokseenille 1,46 [95 % luottamusväli 0,89-2,37] p=0,1313.

Sydäninfarktitapahtumat TARGETISSA (12 kuukauden tutkimus)

Lumirakoksibin ja ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa sydäninfarktitapahtumien esiintymistiheydessä (kliininen sydäninfarkti ja kivuton sydäninfarkti)

- Potilailla, jotka eivät käyttäneet pieniannoksista aspiriinia, sydäninfarktitapahtumien esiintymistiheys oli lumirakoksibilla 14/6 950 potilasta (0,2 %) verrattuna ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden 9/6 968 potilaaseen (0,13 %). Riskisuhde oli 1,47 [95 % luottamusväli 0,63-3,39] p=0,3706. Kun verrattiin erikseen ibuprofeenia ja naprokseenia, riskisuhde oli ibuprofeenille 0,75 [95 % luottamusväli 0,20-2,79] p=0,6669 ja naprokseenille 2,37 [95 % luottamusväli 0,74-7,55] p=0,1454.
- Ryhmässä, joka käytti pieniannoksista asetyylisalisilyylihappoa, sydäninfarktitapahtumien esiintymistiheys oli lumirakoksibilla 9/2 167 potilasta (0,42 %) verrattuna ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden 8/2 159 potilaaseen (0,37 %). Riskisuhde oli 1,14 [95 % luottamusväli 0,44-2,95] p=0,7899. Kun verrattiin erikseen ibuprofeenia ja naprokseenia, riskisuhde oli ibuprofeenille 0,47 [95 % luottamusväli 0,04-5,14] p=0,5328 ja naprokseenille 1,36 [95 % luottamusväli 0,47-3,93] p=0,5658.
- Kokonaispotilasmäärässä, sydäninfarktin esiintymistiheys oli lumirakoksibilla 23/9 117 potilasta (0,25 %) verrattuna ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden 17/9 127 potilaaseen (0,19 %). Riskisuhde oli 1,31 [95 % luottamusväli 0,70-2,45] p=0,4012. Kun verrattiin erikseen ibuprofeenia ja naprokseenia, riskisuhde oli ibuprofeenille 0,66 [95 % luottamusväli 0,21-2,09] p=0,4833 ja naprokseenille 1,77 [95 % luottamusväli 0,82-3,84] p=0,1471.

Lumirakoksibin sydän- ja verisuoniturvallisuutta yli vuoden käytössä ei ole osoitettu.

Sydän- ja munuaisvaikutus TARGETISSA (12 kuukauden tutkimus)

Systolisessa verenpaineessa, keskimääräinen muutos lähtötasosta oli lumirakoksibille + 0,4 mmHg ja ei-steroidaalisille tulehduskipulääkkeille + 2,1 mmHg (p<0,0001). Diastolisessa verenpaineessa, keskimääräinen muutos lähtötasosta oli lumirakoksibille - 0,1 mmHg ja ei-steroidaalisille tulehduskipulääkkeille + 0,5 mmHg (p<0,0001). TARGET –tutkimuksessa, turvotuksen takia keskeyttäneiden määrässä ei ollut merkitsevää eroa lumirakoksibin (43) ja ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (55) välillä. Verenpaineeseen liittyvien tapahtumien takia keskeyttäneiden määrässä ei ollut myöskään merkitsevää eroa lumirakoksibin (37) ja ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (52) välillä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lumirakoksibi imeytyy nopeasti suun kautta annettuna. 15 minuutin kuluttua 400 mg:n annoksesta pitoisuus plasmassa oli 0,6 mikrog/ml, eli riittävän suuri yli 90-prosenttisen COX-2-eston aikaansaamiseksi. Mediaani t_{max} on noin 2 tuntia annoksen jälkeen. Annoksilla 25–800 mg altistuksen aste (AUC) suurenee annoksesta riippuvalla tavalla ja huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli suurin piirtein annoksesta riippuvainen. Kun kerran päivässä annettiin 400 mg, C_{max} oli noin 9 mikrog/ml ja AUC noin 31 mikrog h/ml.

Lumirakoksibin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 74 %.

Ruoka ei vaikuttanut merkitsevästi lumirakoksibin $C_{\max}$ - eikä AUC-arvoon, kun runsasrasvaisen aterian kanssa otettiin 200 mg tai 400 mg {kauppanimi} kalvopäällysteisiä tabletteja. {kauppanimi}-kalvopäällysteiset tabletit voidaan ottaa aterioista riippumatta.

Jakautuminen

Lumirakoksibi sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin ($\geq 98\%$), eikä sitoutuminen riipu pitoisuudesta alueella 0,1–100 mikrog/ml.

Jakautumistilavuus (V_{ss}) on 9 l.

Noin 5 tunnin kuluttua annostelusta lumirakoksibin pitoisuudet nivelreumapotilaiden nivelvoiteessa olivat suuremmat kuin plasmassa ja pysyivät huomattavasti suurempina annosvälin loppuun asti (AUC_{12-24} nivelvoiteessa oli 2,6-kertainen plasmassa verrattuna). Lumirakoksibin sitoutumisessa proteiineihin ei havaittu eroja nivelvoiteen ja plasman välillä.

Lumirakoksibi läpäisee istukan rotalla ja kaniinilla.

Rotan tulehdusmallissa tulehduskohdassa ja veressä mitatun radioaktiivisuuden suhde oli tunnin kuluttua ^{14}C -merkityn lumirakoksibin oraalista annosta 2:1 ja neljän tunnin kuluttua 8:1. Tämä viittaa siihen, että lumirakoksibi ja/tai sen metaboliitit jakautuvat ensisijaisesti tulehtuneeseen kudokseen ja pysyvät siellä.

Biotransformaatio

Ihmisellä lumirakoksibi metaboloituu laajalti maksassa. Oksidatiivinen metabolia tapahtuu pääasiassa CYP2C9:n vaikutuksesta.

Kaikesta lääkkeeseen liittyvästä materiaalista plasmassa on muuttumattomassa muodossa oleva lumirakoksibi pääasiallinen komponentti. Plasmasta todettiin kolme pääasiallista metaboliittia: 4'-hydroksilumirakoksibi, 5-karboksilumirakoksibi ja 4'-hydroksi-5-karboksilumirakoksibi. Lisäksi näistä metaboliiteista muodostuu useita konjugaatteja (glukuronideja ja sulfaatteja). 4'-hydroksimetaboliitin voimakkuus ja COX-2-selektiivisyys ovat samankaltaiset kuin lumirakoksibilla.

4'-hydroksimetaboliitin pitoisuus plasmassa ja nivelvoiteessa on pieni, joten se ei todennäköisesti osallistu lääkkeen tehoon. Muut metaboliitit eivät ole aktiivisia COX-1- tai COX-2-estäjiä.

Eliminaatio

Lumirakoksibi eliminoiduu pääasiassa maksametabolian kautta. Kun terveille tutkimushenkilöille annettiin 400 mg kerta-annos lumirakoksibia, 54 % lääkkeestä erittyi virtsaan ja 43 % ulosteeseen. Vain noin 5 % annoksesta erittyi muuttumattomana lumirakoksibina.

Plasmapuhdistuma on 7,7 l/h.

Lumirakoksibin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin 4 tuntia. Lumirakoksibi ei kumuloidu plasmassa, kun lääke annetaan kerran tai kahdesti päivässä. Vakaa tila saavutetaan ensimmäisenä antopäivänä, eikä jatkuva anto suurena $C_{\max}$ - eikä AUC-arvoja.

Potilasominaisuudet

Sukupuoli:

Lumirakoksibialistuksessa ei ole eroja miesten ja naisten välillä.

Iäkkäät:

Iäkkäillä (yli 65-vuotiailla) AUC-arvo suureni 15 % nuorempiin henkilöihin verrattuna. Annoksen muuttaminen iäkkäillä ei ole tarpeen.

Rotu:

Lumirakoksibin farmakokinetiikka on samankaltainen aasialaisilla, mustilla ja valkoisilla.

CYP2C9-polymorfismi:

Plasman lumirakoksibialtistuksen ja farmakogeneettisen analyysin perusteella ei ole näyttöä siitä, että lumirakoksibialtistus suurenisi potilailla, joilla CYP2C9-genotyyppi liittyy heikentyneeseen metaboliseen puhdistumaan. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joiden tiedetään olevan hitaita CYP2C9-metaboloijia.

Maksan vajaatoiminta:

Terveisiin henkilöihin verrattuna lumirakoksibialtistus ei muuttunut potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7-8). Näiden kahden ryhmän välillä ei havaittu eroja lääkeaineen sitoutumisessa plasman proteiineihin. Siksi annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Lumirakoksibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh ≥ 9).

Munuaisten vajaatoiminta:

Kun lumirakoksibia annettiin potilaille, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti, lumirakoksibin $C_{\max}$ -arvo pieneni 33 % ja AUC-arvo 27 % terveisiin henkilöihin verrattuna. Keskimääräinen altistus aktiiviselle 4'-hydroksilumirakoksibimetaboliitille ei juurikaan muuttunut. Lumirakoksibin sitoutuminen plasman proteiineihin oli samankaltainen terveillä henkilöillä ja potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti. Dialyysi ei vaikuta potilaiden lumirakoksibialtistukseen eikä aktiivisen metaboliitin aiheuttamaan altistukseen. Siksi annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi lumirakoksibin eikä sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan, mutta lumirakoksibihoito on vasta-aiheinen potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska syklo-oksigenaasin esto saattaa heikentää munuaistoimintaa entisestään. (ks. 4.3 ja 4.4).

Hypertensiopotilaat:

Lumirakoksibi ei vaikuttanut verenpaineen hallintaan hypertensiopotilailla, ja kliinisissä tutkimuksissa se oli samankaltainen kuin plasebo hypertension kehittymisen suhteen.

Lapsipotilaat:

Lumirakoksibin farmakokinetiikkaa lapsilla ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, ettei lumirakoksibi ole mutageeninen eikä karsinogeeninen. Suuret, sytotoksiset lumirakoksibipitoisuudet indusoivat V79-solujen kromosomipoikkeavuuksia, mutta tätä ei pidetä biologisesti relevanttina ihmisellä. Kolmessa *in vivo* -rottatutkimuksessa ei havaittu merkkejä genotoksisuudesta (luuytimen ja maksan mikrotumatestit sekä maksan komeetta-analyysi).

Toistuvaisannosten toksisuutta arvioineissa tutkimuksissa rotalla ja apinalla kohde-elimä olivat ruoansulatuskanava ja munuaiset. Systeeminen altistus tasolla, jolla näihin elimiin ei kohdistunut haittavaikutuksia, oli rotalla (26 viikkoa kestänyt tutkimus) 6,5-kertainen ja apinalla (39 viikkoa kestänyt tutkimus) 22-kertainen verrattuna systeemiseen altistukseen ihmisellä 200 mg terapeuttisen annoksen jälkeen.

Lumirakoksibi ei ollut teratogeeninen lisääntymistoksisuustutkimuksissa rotalla ja kanilla, kun systeeminen altistus oli 10,4-kertainen (rotalla) ja 38-kertainen (kanilla) verrattuna terapeuttiseen tasoon ihmisellä 200 mg annoksen jälkeen. Rotalla alkiokuolleisuus ennen implantaatiota suureni annoksella 100 mg/kg/vrk (10,4-kertainen verrattuna terapeuttiseen altistukseen ihmisellä 200 mg annoksen jälkeen), joka oli emolle toksinen.

Resorptioinsidenssi suureni kanilla noin 9-kertaisesti verrattuna altistukseen ihmisellä 200 mg annoksen jälkeen. Annostasolla, joka ei vaikuttanut alkioon/sikiöön, systeeminen altistus oli 8,6-kertainen (rotalla) ja 2,2-kertainen (kanilla) verrattuna altistukseen ihmisellä 200 mg terapeuttisen annoksen jälkeen. Pre- ja postnataalista kehitystä arvioineessa tutkimuksessa rotalla havaittiin

kuolleena syntyneiden jälkeläisten määrän lisääntymistä ja heikentynyttä alkion/sikiön eloonjäämistä annoksilla, jotka olivat emolle toksisia (≥ 3 mg/kg).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalvopäällysteinen tabletti 100 mg:

Ydin:

Mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, povidoni, titaanidioksidi, magnesiumstearaatti

Päällyste:

Hypromelloosi, makrogoli, talkki, punainen rautaoksidi (E 172), musta rautaoksidi (E 172) ja titaanidioksidi (E 171).

Kalvopäällysteinen tabletti 200 mg:

Ydin:

Mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, povidoni, titaanidioksidi, magnesiumstearaatti

Päällyste:

Hypromelloosi, makrogoli, talkki, punainen rautaoksidi (E 172), musta rautaoksidi (E 172) ja titaanidioksidi (E 171).

Kalvopäällysteinen tabletti 400 mg:

Ydin:

Mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, povidoni, magnesiumstearaatti

Päällyste:

Hypromelloosi, makrogoli, talkki, punainen rautaoksidi (E 172), musta rautaoksidi (E 172) ja titaanidioksidi (E 171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkkaat PVC/Al-läpipainopakkaukset pakkauksissa, jotka sisältävät 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 tai 600 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey
GU16 7SR
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

LIITE IV
MYYNTELUVAN EHDOT

Myyntiluvanhaltijaa koskevat seurantatoimenpiteet

CHMP:n pyynnön perusteella myyntiluvan haltija on suostunut toimittamaan tiedot seuraavista seurantatoimenpiteistä:

Aihe	Kuvaus
Kliiniset näkökohdat 1	Kehitetään ja jaetaan lääkärin hoitopäätöstä koskevat ohjeet lumirakoksibi-valmistetta määrääville lääkäreille.
Kliiniset näkökohdat 2	Suorittaa lääkärrien seurantatutkimus valmisteen asianmukaisen käytön seuraamiseksi.
Kliiniset näkökohdat 3	Tuetaan erilaisten tilaisuuksien järjestämistä terveydenhoidon ammattilaisille, mukaan lukien lääkevalmistetta määräävät lääkärit ja farmaseutit.
Kliiniset näkökohdat 4	Tehdään määrättävää lääkevalmistetta koskeva seurantatutkimus (Prescription Event Monitoring study).
Kliiniset näkökohdat 5	Tehdään tietokantatutkimus lumirakoksibin ja muiden myyntiluvan saaneiden tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ja COX-2-estäjien käytöstä.
Kliiniset näkökohdat 6	Sovittuja vakavia haittatapahtumia koskevan luettelon nopeutettu raportointi.
Kliiniset näkökohdat 7	Seurata ja raportoida sovitut haittatapahtumat määräaikaissä turvallisuuksatksauksessa.