

I MELLÉKLET

**A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY NEVE, GYÓGYSZERFORMÁJA, HATÁSERŐSSÉGE, AZ
ALKALMAZÁS MÓDJA ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA A
TAGÁLLAMOKBAN, NORVÉGIÁBAN ÉS IZLANDON**

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Nagy-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Nagy-Britannia	Prexige	100 mg	Filmtabletta	Szájon át
Nagy-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Nagy-Britannia	Prexige	200 mg	Filmtabletta	Szájon át
Nagy-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Nagy-Britannia	Prexige	400 mg	Filmtabletta	Szájon át
Nagy-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Nagy-Britannia	Lumiracoxib	100 mg	Filmtabletta	Szájon át
Nagy-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Nagy-Britannia	Lumiracoxib	200 mg	Filmtabletta	Szájon át

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Nagy-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Nagy-Britannia	Lumiracoxib	400 mg	Filmtabletta	Szájon át
Nagy-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Nagy-Britannia	Frexocel	100 mg	Filmtabletta	Szájon át
Nagy-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Nagy-Britannia	Frexocel	200 mg	Filmtabletta	Szájon át
Nagy-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Nagy-Britannia	Frexocel	400 mg	Filmtabletta	Szájon át
Nagy-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Nagy-Britannia	Stellige	100 mg	Filmtabletta	Szájon át

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kereskedelmi név</u>	<u>Hatáserősség</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Az alkalmazás módja</u>
Nagy-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Nagy-Britannia	Stellige	200 mg	Filmtabletta	Szájon át
Nagy-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Nagy-Britannia	Stellige	400 mg	Filmtabletta	Szájon át
Nagy-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Nagy-Britannia	Exforge	100 mg	Filmtabletta	Szájon át
Nagy-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Nagy-Britannia	Exforge	200 mg	Filmtabletta	Szájon át
Nagy-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Nagy-Britannia	Exforge	400 mg	Filmtabletta	Szájon át

II.sz. MELLÉKLET

AZ EMEA TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEI ÉS INDOKLÁSA AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS MÓDOSÍTÁSÁVAL KAPCSOLATBAN

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MÓDOSÍTÁSÁVAL KAPCSOLATOS TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

2004. szeptemberében a rofecoxib (egy szelektív Cox-2 gátló) forgalomba hozatali engedélyének jogosultja arról tájékoztatta az EMEA-t, hogy a rofecoxib klinikai vizsgálatának (APPROVe) új adatai thromboticus cardiovascularis események kockázatát tárták fel. Ezen adatok következtében vonta ki a forgalomból a Vioxx-ot 2004. szeptember 30-án a forgalomba hozatali engedély jogosultja világszerte, és ezek alapján vetődött fel a többi Cox-2 gátló cardiovascularis biztonságosságának kérdése is.

A CHMP 2004. októberi plenáris ülésén tartott megbeszélésre hivatkozva az Európai Bizottság azt javasolta, hogy ez a közegészségügyi kérdés, amely a cardiovascularis biztonságosság valamennyi szempontjára kiterjed (beleértve a thromboticus és a cardio-renalis eseményeket), a nem centralizált eljárással engedélyezett celecoxib, etoricoxib és lumirakoxib tartalmú készítmények esetében a módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti közösségi állásfoglalás (Community referral) hatálya alá kerüljön, a centralizált eljárással engedélyezett celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) és valdekoxib (Bextra/Valdyn) tartalmú készítmények esetében pedig a módosított 2309/93/EGK tanácsi rendelet 18. cikke szerinti felülvizsgálati eljárás hatálya alá kerüljön, melyek 2004. novemberében megkezdődtek.

A CHMP 2005. februári ülésén tárgyalták a cardiovascularis biztonságosság kérdését. A CHMP egyetértett a cardiovascularis biztonságosságra vonatkozó sürgős biztonsági korlátozás (Urgent Safety Restriction, USR) szükségességével az új ellenjavallatok bevezetése, és az alkalmazási előírásban szereplő mellékhatásokra vonatkozó figyelmeztetések és információk alátámasztása céljából. Az USR 2005. február 16-án kezdődött és 2005. február 17-én zárult le.

2005. április 7-én az Élelmiszer és Gyógyszer Hatóság (FDA) és az EMEA arra kérte a Pfizert, hogy önként vonja ki a Bextrát (valdekoxib) a forgalomból, a Pfizer beleegyezett a Bextra eladásának és forgalmazásának világszerte történő felfüggesztésébe a súlyos bőrreakciókra vonatkozó adatok miatti kedvezőtlen kockázat/előny arányra irányuló további megbeszélések időtartamára.

A 2005. április 20-án tartott meghallgatás során a Pfizer a valdekoxibbal kapcsolatban adatokat nyújtott be a súlyos bőrreakciókra vonatkozóan.

Az Európai Bizottság kérésére hivatkozva, a folyamatban lévő osztály-felülvizsgálatot a cardiovascularis biztonságossági szempontokon túlmenően kiterjesztették a súlyos bőrreakciók értékelésére is.

2004. november és 2005. június közötti időszak: 2005. január 18-án a forgalomba hozatali engedély jogosultja szóbeli magyarázatot adott a CHMP-nek a lumirakoxib cardiovascularis és bőr biztonságossági jellegére vonatkozóan.

2005. június 23-án a CHMP az alábbi következtetést vont le:

- az értékelések alapján:
 - az APPROVe klinikai vizsgálatból származó, rofecoxibra vonatkozó új adatok thromboticus cardiovascularis események kockázatát tárták fel,
 - az APC vizsgálatból származó, celecoxibra vonatkozó adatok súlyos cardiovascularis események megnövekedett, dózisfüggő kockázatára engedtek következtetni,
 - a CABG (*Coronary Artery Bypass Graft*, koronária artéria bypass beültetés) és CABG II. vizsgálatokból származó, valdekoxibra és parecoxibra vonatkozó adatok azt mutatták, hogy a súlyos cardiovascularis thromboemboliás események előfordulási gyakorisága a parecoxibbal/valdekoxibbal kezelt betegcsoportban nagyobb volt, mint a placebót kapó betegek esetében,

- az EDGE vizsgálatból származó, etoricoxibra vonatkozó adatok és más klinikai vizsgálatokból származó adatok csoportos elemzése alapján az etoricoxib alkalmazásával összefüggő thromboticus kockázat nagyobb, mint a naproxen esetében,
- a Target vizsgálatból származó, lumirakoxibra vonatkozó adatok a thromboticus események (különösen a myocardialis infarktus) előfordulási gyakoriságának kismértékű növekedésére engedtek következtetni a naproxennel összehasonlítva,

minden rendelkezésre álló adat a cardiovascularis mellékhatások megnövekedett kockázatát mutatja a Cox-2 gátló gyógyszerosztály esetében, és a CHMP egyetértett azzal, hogy összefüggés van a gyógyszerbevitel időtartama és dózisa, valamint a cardiovascularis reakció bekövetkezésének valószínűsége között.

- A súlyos bőrreakciók értékelése alapján úgy tűnik, hogy a lumirakoxib nem váltja ki a szokatlanul nagy számban jelentett súlyos bőrreakciókat. A lumirakoxib alkalmazásával kapcsolatosan nem jelentették a Stevens-Johnson szindróma, a toxikus epidermális nekrolízis vagy az erythema multiforme előfordulását. Mindamellet, az expozíció klinikai vizsgálatokra korlátozódik.

A CHMP jóváhagyta a terméktájékoztatóban már előzőleg, a 2005. májusában elfogadott II. típusú módosítás során eszközölt változtatásokat és további módosításokat kért.

A terméktájékoztatóban történt, cardiovascularis eseményekhez kapcsolódó változtatások a következőképpen foglalhatók össze:

- megállapítás hozzáadása, miszerint szelektív COX-2 gátló minden egyes beteg esetében a teljes körű kockázat mérlegelése alapján írható fel.
- megállapítás hozzáadása, miszerint a gyógyszert felíró orvosok a legkisebb hatékony dózist alkalmazzák a lehető legrövidebb ideig, továbbá, hogy a fájdalomcsillapítás szükségességét gyakran újra kell értékelni.
- ellenjavallatok hozzáadása: *Ischaemiás szívbetegség, és/vagy cerebrovascularis megbetegedés és perifériás verőérbetegség klinikailag manifeszt formái.*
- klinikai vizsgálatokra vonatkozó figyelmeztetés hozzáadása, miszerint a szelektív Cox-2 gátlók összefüggésben állhatnak a thromboticus események (különösen myocardialis infarctus és stroke) kockázatával, a placebohoz és egyes NSAID készítményekhez viszonyítva.
- figyelmeztetés hozzáadása olyan betegek vonatkozásán, akiknél szívbetegségekre hajlamosító kockázati tényezők állnak fenn, mint pl. hypertonia, hyperlipidaemia (magas koleszterin-szint), diabetes mellitus és dohányzás.
- figyelmeztetés a gyógyszert felírók számára, hogy amennyiben a kezelés során a betegeknél bármelyik leírt szervrendszeri funkcióban rosszabbodás következne be, fontolják meg a terápia felfüggesztését.
- figyelmeztetés a gyógyszert felírók számára, hogy körültekintően járjanak el az NSAID-ok felírásakor, amennyiben ACE gátlókkal vagy angiotensin II receptor antagonistákkal kombinálva rendelik.

A terméktájékoztató SCAR-ra vonatkozó változtatásai az alábbiak szerint foglalhatók össze:

- figyelmeztetés hozzáadása arra vonatkozóan, hogy a jelentések szerint a bőrreakciók kialakulása az esetek többségében a kezelés első hónapjában fordul elő.
- figyelmeztetés hozzáadása olyan betegek vonatkozásán, akiknél korábban bármilyen gyógyszerallergia előfordult.
- figyelmeztetés hozzáadása, amely rámutat arra, hogy a Cox-2 gátlók alkalmazása során már fordultak elő végzetes kimenetelű súlyos bőrreakciók.
- részletes leírás hozzáadása a kezelés felfüggesztéséhez vezető bőrreakciók első jeleire vonatkozóan.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel a CHMP

- véleménye szerint, a jóváhagyott javallatban a lumirakoxibot tartalmazó gyógyszerkészítmények haszon/kockázat profilja továbbra is kedvező, és a forgalomba hozatali engedélyek továbbra is érvényben tarthatók a módosított alkalmazási előírásnak megfelelően (a CHMP állásfoglalásának III. melléklete),
- arra a következtetésre jutott, hogy a cardiovascularis biztonságosságot és a súlyos bőrreakciókat folyamatosan és gondosan ellenőrizni és értékelni kell,
- további vizsgálatokat javasol a lumirakoxib biztonságosságának tanulmányozása céljából.

III. sz. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

Megjegyzés: Ezt az alkalmazási előírást az lumirakoxib-tartalmú gyógyszerkészítményekre vonatkozó bizottsági határozat 31. cikkéhez melléktették. A szöveg abban az időpontban érvényes volt.

Amennyiben szükséges, a bizottsági határozat után a tagállami illetékes hatóságok fogják a terméktájékoztatót aktualizálni. Azaz ez az alkalmazási előírás nem feltétlenül egyezik meg a jelenleg érvényben lévő szövegezéssel.

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

{A KÉSZÍTMÉNY KERESKEDELMI NEVE} 100 mg filmdoboz
{A KÉSZÍTMÉNY KERESKEDELMI NEVE} 200 mg filmdoboz
{A KÉSZÍTMÉNY KERESKEDELMI NEVE} 400 mg filmdoboz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A 100 mg-os filmdoboz 100 mg lumirakoxibot tartalmaz.
A 200 mg-os filmdoboz 200 mg lumirakoxibot tartalmaz.
A 400 mg-os filmdoboz 400 mg lumirakoxibot tartalmaz.

A segédanyagok felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz

100 mg filmdoboz: ovális, piros tabletta egyik oldalán „NVR”, a másikon „OB” benyomattal.

200 mg filmdoboz: ovális, piros tabletta egyik oldalán „NVR”, a másikon „OC” benyomattal.

400 mg filmdoboz: ovális, piros tabletta egyik oldalán „NVR”, a másikon „OD” benyomattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Osteoarthritis (arthrosis) tüneti kezelése.

Középsúlyos- vagy súlyos akut fájdalom rövid távú kezelése:

- primer dysmenorrhoea
- fogászati beavatkozás
- ortopéd sebészeti beavatkozás kapcsán.

Szelektív COX-2 gátló minden egyes beteg esetében a teljes körű kockázat mérlegelése alapján írható fel (lásd 4.3, 4.4 pontok).

4.2 Adagolás és az alkalmazás módja

A {készítmény kereskedelmi neve} filmdoboz szájon át alkalmazandó, bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül.

Osteoarthritis (arthrosis)

Az ajánlott kezdő adag naponta egyszer 100 mg. Ha a beteg nem reagál, a napi adag 200 mg-ra emelhető, amely bevehető egyszerre vagy két részletben. Ez az adag nem léphető túl. A klinikai vizsgálatokban a leghosszabb kezelés 12 hónap volt.

Akut fájdalom

Az ajánlott adag 400 mg naponta egyszer. Ez az adag nem léphető túl, és a kezelés nem haladhatja meg az 5 napot.

Fogászati beavatkozás következtében kialakuló akut fájdalom csillapítása: a klinikai vizsgálatokban a kezelés maximum 24 óráig tartott.

Ortopéd sebészeti beavatkozás következtében kialakuló akut fájdalom csillapítása: a klinikai vizsgálatokban a kezelés maximum 5 napig tartott.

Primer dysmenorrhoeás fájdalom csillapítása: a klinikai vizsgálatokban a kezelés maximum 3 napig tartott.

Mivel a lumirakoxib cardiovascularis kockázata a dózissal és az expozíció időtartamával fokozódhat, a lehető legrövidebb ideig, a legkisebb hatékony napi adagot kell alkalmazni. A tünetek enyhítésének szükségességét és a beteg kezelésre adott válaszát rendszeres időközönként ellenőrizni kell, különösen az osteoarthritisben szenvedő betegek esetében.

Etnikai különbségek: Ugyanaz az ajánlott adag ázsiaianak, feketéknek és kaukázusiaknak (lásd 5.2 pont).

Időskorúak: Időskorúak kezelését - a többi gyógyszerhez hasonlóan - a legkisebb ajánlott adaggal kell kezdeni. Óvatosság ajánlott idős osteoarthritis betegekben, amennyiben a napi adagot 100 mg-ról 200 mg-ra emelik (lásd 4.4 és 5.2 pontok).

Gyenge CYP2C9 metabolizálók: Nincs szükség dózismódosításra a gyenge CYP2C9 metabolizáló betegekben (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás: Nincs szükség dózismódosításra enyhe (Child-Pugh 5-6), ill. közép súlyos (Child-Pugh 7-8) májkárosodás esetén, azonban az ilyen betegek esetében célszerű a kezelést az alacsonyabb ajánlott adaggal kezdeni (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pontok).

Vesekárosodás: Nincs szükség dózismódosításra, ha a beteg kreatinin clearance értéke ≥ 50 ml/perc. A lumirakoxib ellenjavallt közép súlyos vagy súlyos vesekárosodás (számított kreatinin clearance érték ≤ 50 ml/perc) esetén (lásd 4.3, 4.4. és 5.2 pontok).

Gyermekek: A {készítmény kereskedelmi neve}-t nem vizsgálták gyermekekben, ezért 18 éves kor alatt adása ellenjavallt.

4.3 Ellenjavallatok

- Ismert túlérzékenység a lumirakoxib vagy a készítmény bármely segédanyaga iránt.
- Olyan betegek, akikben korábban acetilszalicilsav vagy nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID-ok) szedését követően asthma, akut rhinitis, orrpolip, angioedema, csalánkiütés, vagy más allergiás típusú reakciók léptek fel.
- Aktív peptikus fekélybetegség vagy gastrointestinalis vérzés.
- Gyulladásos bélbetegség.
- Pangásos szívelégtelenség (NYHA II-IV).
- Ischaemiás szívbetegség, perifériás verőérbetegség és/vagy cerebrovascularis megbetegedés klinikailag manifeszt formái.
- Közép súlyos vagy súlyos vesekárosodás (számított kreatinin clearance érték ≤ 50 ml/perc).
- Súlyos májműködési zavar (Child-Pugh ≥ 9).
- A terhesség harmadik trimesztere, illetve szoptatás (lásd 4.6 és 5.3 pontok).
- 18 évesnél fiatalabb betegek.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Gastrointestinalis hatások

Lumirakoxibbal kezelt betegeknél felső gastrointestinalis komplikációk [perforáció, fekély vagy vérzés; (PUB)] fordultak elő, néhány köztük végzetes kimenetellel. A klinikai vizsgálatokban a

lumirakoxib kezelés során néhány betegnél (<0,3%) fordult elő perforáció, obstrukció vagy vérzés (POB).

Óvatosság javasolt olyan betegek kezelésekor, akik a nem szteroid gyulladásgátlók szempontjából a legveszélyeztetettebbek: az idősek, a más nem szteroid gyulladásgátlót vagy acetilszalicilsavat egyidejűleg szedő betegek, vagy azok, akiknek kórtörténetében gyomor-bélrendszeri megbetegedés, pl. fekély vagy gastrointestinalis vérzés szerepelt.

Tovább nő a gyomor-bélrendszeri nemkívánatos hatások (gyomor-bélrendszeri fekély vagy más gyomor-bélrendszeri szövődmények) kockázata, ha a lumirakoxibot acetilszalicilsavval (még kis dózissal is) egyidejűleg szedik. A hosszú távú klinikai vizsgálatokban a szelektív COX-2 gátló + acetilszalicilsav kombináció és a nem szteroid gyulladásgátló + acetilszalicilsav kombináció gastrointestinalis biztonságossága között nem mutattak ki szignifikáns különbséget (lásd 5.1 pont).

Vesehatások

A vese perfúziójának fenntartásában a prosztaglandinok kompenzáló szerepet játszhatnak. Ezért csökkent vesefunkciók esetén a lumirakoxib adására csökkenhet a prosztaglandin termelés, ennek következtében pedig csökken a vese perfúziója, ami ronthatja a vesefunkciót.

Azokban a betegekben a legnagyobb ennek a kockázata, akiknek eleve rosszabb a veseműködése, nem kompenzált szívbetegségben vagy cirrhosisban szenvednek, illetve akik diuretikumokat és ACE-gátlókat szednek. Ezen betegek esetében ajánlott a vesefunkciók folyamatos ellenőrzése. Dehidrált betegek esetében óvatosság ajánlott a lumirakoxib kezelés megkezdésekor. A lumirakoxib kezelés megkezdése előtt a betegek rehidrációja javasolt.

Hypertonia és oedema

Hasonlóan az egyéb ismert prosztaglandin-szintézist gátló gyógyszerekhez, a klinikai vizsgálatok során lumirakoxib kezelésben részesülő betegek esetében is megfigyeltek folyadékretenciót és oedemát. Ezért a lumirakoxib csak megfelelő elővigyázatossággal alkalmazható kórelőzményben szereplő szívelégtelenség, balkamrai diszfunkció vagy magasvérnyomás esetében, valamint olyan betegekben, akiknek bármilyen más okból fennálló oedemája van. Amennyiben a betegek állapotromlásának klinikai jelei vannak, megfelelő intézkedéseket kell tenni, beleértve a lumirakoxib kezelés felfüggesztését.

Klinikailag megfelelő felügyelet szükséges időskorúak, illetve azon betegek esetén, akiknek enyhe vese-, máj- vagy szív-működésbeli károsodásuk van.

Máj hatások

Az alanin-aminotranszferáz (ALT) és/vagy az aszpartát-aminotranszferáz (AST) (a normál tartomány felső határát háromszorosan meghaladó; >3xULN) emelkedéséről számoltak be a placebo/akív kontrollált klinikai vizsgálatok során a napi 100 és 200 mg lumirakoxibot legalább egy éven át szedő betegek kb. 1,2%-ában. Jelentős (>8xULN) emelkedést a napi 100 mg-ot egyszer vagy kétszer szedő betegek 0,3%-ában figyeltek meg, a napi egyszeri 200 mg-ot szedők között pedig 0,6%-ban.

A napi 400 mg tartós szedése mellett az ALT/AST emelkedés gyakoribb és jelentősebb volt. Egy hosszú távú kontrollált vizsgálatban, melyet napi 400 mg lumirakoxibbal végeztek, a hepatitis ritka előfordulását észlelték (lásd 4.8 pont).

A májfunkciók romlására utaló jelek vagy tünetek esetén, illetve kóros májfunkciós tesztek esetén a betegeket ellenőrizni kell. Májelégtelenség jelei esetén, illetve ha a májfunkciós tesztek (ALT/AST >3ULN) tartósan kórosak, a lumirakoxib kezelést fel kell függeszteni.

Szív és érrendszeri hatások

A szelektív COX-2 gátlók, mivel a thrombocyta-funkcióra nincsenek hatással, nem helyettesítik az acetilszalicilsavat a szív-érrendszeri thromboemboliás megbetegedések profilaxisában. Ezért a thrombocytagátló kezelést nem szabad leállítani (lásd 4.5 és 5.1 pontok).

A klinikai vizsgálatokból arra lehet következtetni, hogy a szelektív COX-2 gátló gyógyszerek osztálya összefüggésben állhat a thromboticus eseményekkel (különösen a myocardialis infarctussal és a stroke-kal) a placebohoz és néhány NSAID készítményhez viszonyítva. Mivel a lumirakoxib cardiovascularis kockázata a dózissal és az expozíció időtartamával fokozódhat, a lehető legrövidebb ideig, a lehető legkisebb hatékony napi adagot kell alkalmazni. A tünetek enyhítésének szükségességét és a beteg kezelésre adott válaszát rendszeres időközönként ellenőrizni kell, különösen az osteoarthritisben szenvedő betegek esetében (lásd 4.2, 4.3, 4.8 és 5.1 pontok).

Azokat a betegeket, akiknél cardiovascularis eseményekre hajlamosító jelentős kockázati tényezők (például hypertonia, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás) állnak fenn, csak alapos megfontolás után lehet lumirakoxibbal kezelni (lásd 5.1 pont).

Bőrreakciók

Súlyos, néha fatális bőrreakciókat - beleértve az exfoliatív dermatitist, Stevens-Johnson szindrómát és toxikus epidermális necrolyst - nagyon ritkán jelentettek NSAID, ill. néhány szelektív COX-2 gátló szedésével kapcsolatban a forgalomba hozatalt követő gyógyszer mellékhatás-figyelő rendszeren keresztül. Úgy tűnik, hogy a betegek a terápia kezdeti szakaszán vannak leginkább kitéve ezen reakciók kockázatának: az esetek nagy részében a reakció kezdete a kezelés első hónapjára tehető. Súlyos túlérzékenységi reakciókról (mint pl. anaphylaxia és angioedema) számoltak be a lumirakoxibot szedő betegek kezelés során. Egyes szelektív COX-2 gátlókat összefüggésbe hozták a bőrreakciók megnövekedett kockázatával olyan betegek esetében, akiknél korábban bármilyen gyógyszerallergia előfordult. A lumirakoxib kezelést meg kell szakítani bőrkiütés, nyálkahártya-elváltozások vagy a túlérzékenység bármely más jelének első megjelenésekor.

Általános

Amennyiben a kezelés során a betegeknél bármelyik fent említett szervrendszer működése romlik, megfelelő intézkedéseket kell tenni, és megfontolandó a lumirakoxib kezelés felfüggesztése.

A lumirakoxib - más COX-2 gátlókhoz hasonlóan - nem javasolt terhességet tervező nőknek (lásd 4.6 pont).

A lumirakoxib – a többi NSAID-hoz hasonlóan - a lázat, valamint a gyulladás és az infekció egyéb jeleit elfedheti.

A {készítmény kereskedelmi neve} 100 és 200 mg filmdoboz 23,3, ill. 46,6 mg laktózt tartalmaz. A ritka, örökletes galaktóz intoleranciában (Lapp-laktáz elégtelenség vagy glükóz-galaktóz felszívódási zavar) szenvedő betegek ezt a gyógyszert ne szedjék. A {készítmény kereskedelmi neve} 400 mg filmdoboz nem tartalmaz laktózt.

4.5 Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók

Farmakodinámiás interakciók

Orális antikoagulánsok: Egy gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálatban warfarint szedő - stabilizált állapotú - betegeknek napi 400 mg lumirakoxibot adtak egyszeri alkalommal 5 napon át és a prothrombin idő kb. 15%-os növekedését észlelték. Ezért a warfarint vagy hasonló antikoagulánsot szedő betegekben az antikoaguláns hatást ellenőrizni kell, különösen a kezelés első 5 napjában, vagy a dózis megváltoztatásakor.

Diuretikum, ACE-gátló és angiotenzin II antagonisták: az NSAID-ok csökkenthetik a diuretikumok és a vérnyomáscsökkentők hatását. Csökkent vesefunkciójú betegekben (pl. dehidrált betegekben, ill. károsodott vesefunkciójú időskorúakban) az ACE-gátló vagy angiotenzin II antagonisták és a ciklooxigenáz gátlók együtt adása további vesefunkció romlást - beleértve az esetleges heveny veseelégtelenséget - okozhat, mely általában reverzibilis. ACE-gátló vagy angiotenzin II antagonisták és lumirakoxib együttes adásakor ezeket az interakciókat figyelembe kell venni. Ezért együttes

alkalmazásuk során körültekintően kell eljárni, különösen időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell, és megfontolandó a vesefunkció monitorozása az együttes terápia megkezdését követően, majd utána rendszeres időközönként.

Egyéb NSAID-ok: A lumirakoxib együtt adható kis dózisu aszpirinnel. Az együttadás nagy dózisu aszpirinnel, más NSAID-dal vagy COX-2 gátlóval kerülendő.

Ciklosporin vagy tacrolimus: Habár ezt az interakciót a lumirakoxibbal nem vizsgálták, a ciklosporin vagy tacrolimus nephrotoxikus hatását valamennyi NSAID-dal való együttadás fokozhatja. A vesefunkciót ellenőrizni kell, ha a lumirakoxibot ezekkel a szerekkel együtt adják.

Farmakokinetikai interakciók

A lumirakoxib oxidatív metabolizmusa jórészt a CYP2C9-en keresztül történik. *In vitro* vizsgálatok szerint a lumirakoxib a többi citokróm P450 (így a CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 és CYP3A4) izoenzimet nem gátolja jelentősen. E vizsgálatok szerint a lumirakoxib kevés interakciót okoz a P450 által metabolizált gyógyszerekkel, kivételt képez a CYP2C9, amely esetében fennáll annak a lehetősége, hogy a többi szubsztrát clearance-e csökken együttadás esetén.

In vivo vizsgálatok szerint a lumirakoxib gyenge interakcióba lép a CYP2C9 szubsztrátokkal. A kis terápiás szélességű CYP2C9 szubsztrátokkal, pl warfarinnal vagy fenitoinnal a lumirakoxibot együttadva óvatosság ajánlott.

In vitro kísérletek szerint plazma protein kötődéssel kapcsolatos klinikailag jelentős interakciók a lumirakoxib együttadásától nem várhatók.

A lumirakoxib hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

Warfarin: Egy warfarinnal - mely gyógyszerinterakciókra érzékeny CYP2C9 szubsztrátnak tekinthető - végzett vizsgálatban 400 mg lumirakoxib együtt adása nem volt hatással az R-warfarin vagy S-warfarin plazma AUC, Cmax vagy Tmax értékeire. A placebo kezeléshez viszonyítva 25%-kal kevesebb S-7-OH warfarin metabolit volt kinyerhető a vizeletből a lumirakoxibbal kezelt egyéneknél.

Metotrexát: 400 mg lumirakoxib nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a metotrexát plazma farmakokinetikájára, plazma protein kötődésére, ill. a 7-hidroxi metotrexát metabolit vizelettel történő ürülésére.

Orális fogamzásgátlók: A lumirakoxib együttadása nem változtatta meg az etinilösztadiol, ill. levonorgesztrel steady state farmakokinetikáját, ill. hatásosságát. Ezért nem szükséges az orális fogamzásgátló kezelés megváltoztatása lumirakoxibbal való együttadásakor.

Lítium: Az NSAID-ok a plazma lítium szintet emelik, ill. a vese lítium kiválasztását csökkentik. Ezért, ha a lumirakoxibot lítiummal együtt adjuk, a betegeken a lítium mérgezés tüneteit gondosan figyelni kell.

Más gyógyszerek hatása a lumirakoxib farmakokinetikájára

Flukonazol: A lumirakoxib együttadása az erős CYP2C9 gátló flukonazzal nem volt klinikailag jelentős hatással a lumirakoxib farmakokinetikájára, ill. COX-2 szelektivitására.

Omeprazol: Az omeprazolnak nem volt hatása a lumirakoxib farmakokinetikájára.

Antacidumok: (alumínium-hidroxid/magnézium-hidroxid) nem volt klinikailag jelentős hatásuk a lumirakoxib farmakokinetikájára.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség

A lumirakoxib alkalmazása - más COX-2 gátlókhoz hasonlóan - nem javasolt terhességet tervező nőknek.

A lumirakoxib alkalmazása a terhesség harmadik trimeszterében ellenjavallt, mert a többi prosztaglandin szintézist gátló gyógyszerhez hasonlóan uterus inertiát (fájásgyengeséget) és a ductus arteriosus korai elzáródását idézheti elő.

A lumirakoxib alkalmazását terhes nőkben megfelelő és jól kontrollált klinikai vizsgálatokban nem tanulmányozták, ezért nem szabad adni a terhesség első két harmadában sem, hacsak az anyai előny nem múlja felül a potenciális magzati kockázatot.

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy a lumirakoxib kiválasztódik-e az anyatejbe. Patkányokban a lumirakoxib kiválasztódik a tejbe. Lumirakoxibot szedő nők ne szoptassanak.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A lumirakoxibnak a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Mindazonáltal azok a betegek, akik a lumirakoxib szedése során szédülést, vertigót vagy álmosságot tapasztalnak, tartózkodjanak a gépkocsivezetéstől és gépek kezelésétől.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Klinikai vizsgálatokban a lumirakoxib biztonságosságát kb. 7000 betegben vizsgálták, ebből mintegy 4004 beteg szenvedett osteoarthritisben és 2100 rheumatoid arthritisben (mintegy 1100 osteoarthritis és rheumatoid arthritis beteget 6 hónapon át, 530 osteoarthritis beteget 1 éven át kezeltek).

A klinikai vizsgálatokban az alábbi mellékhatásokat jelezték a placebonál gyakrabban a napi 200 mg lumirakoxibbal maximum egy évig kezelt osteoarthritis vagy rheumatoid arthritis betegekben (kb. 920 beteget 3 hónapig, kb. 250 beteget egy évig kezeltek).

[Gyakori (>1/100, <1/10) Nem gyakori (>1/1000, <1/100) Ritka (>1/10000, <1/1000) Nagyon ritka (<1/10000)]

Fertőző betegségek

Gyakori: influenzaszerű tünetek, felső légúti fertőzés (pl. bronchitis), húgyúti fertőzés

Nem gyakori: candidiasis, fülfertőzés, herpes simplex, fog infekció

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek

Nem gyakori: anaemia

Ritka: pancytopenia, neutropenia, leukopenia

Pszichés zavarok

Nem gyakori: szorongás, depresszió, álmatlanság

Idegrendszeri betegségek

Gyakori: szédülés, fejfájás

Nem gyakori: syncope, hypaesthesia, migrén, paraesthesia, ízérzési zavarok, vertigo, tinnitus

Szembetegségek

Nem gyakori: conjunctivitis, száraz szem, látási zavarok (homályos látás)

Ritka: keratitis

Szívbetegségek

Nem gyakori: palpitáció, myocardialis infarctus*

Ritka: szívelégtelenség, első fokú atrioventricularis blokk

Érrendszeri betegségek

Nem gyakori: vénás elégtelenség, hypotonia, ischaemiás stroke*

Légzőrendszeri, betegségek

Gyakori: köhögés, pharyngitis

Nem gyakori: dyspnoe, epistaxis, rhinitis, sinus congestio, asthma

Emésztőrendszeri betegségek

Gyakori: hasi fájdalom, székrekedés, hasmenés, dyspepsia, hányinger, hányás, flatulencia

Nem gyakori: gyomor- és nyombélfekély, gastroduodenitis, oesophagitis, hasi distensio, stomatitis aphthosa, szájszárazság, dysphagia, epigastrialis dyscomfort érzés, eructatio, gastro-oesophagealis reflux betegség, gingivitis, hyperaciditás, fogfájás

Ritka: gastrointestinalis vérzés

Máj-, epebetegségek

Ritka: cholecystitis, cholelithiasis, hepatitis

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei

Nem gyakori: bőrvérzés, exanthema, bőrküítés, viszketés, urticaria

Ritka: angioedema

Vázizom betegségek

Nem gyakori: ízületi duzzanat, lábikra görcs, arthralgia

Vese- és húgyúti betegségek

Nem gyakori: dysuria, gyakori vizelés, cystitis

Ritka: chromaturia, veselégtelenség

A reproduktív rendszer és az emlő betegségei

Ritka: erectilis dysfunkció

Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók

Gyakori: fáradtság, oedema (pl. alsó végtagon)

Nem gyakori: csökkent vagy megnövekedett étvágy, mellkasi fájdalom, rigor, szomjúság

Ritka: anaphylaxia

Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

Nem gyakori: emelkedett alanin-aminotranszferáz, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz, emelkedett kreatinin, emelkedett karbamid-nitrogén, emelkedett gamma-glutamiltanszferáz, súlynövekedés

Ritka: emelkedett bilirubin, emelkedett vércukor

* Hosszú távú placebo-, és aktív-kontrollált klinikai vizsgálatok elemzése alapján egyes COX-2 gátlókat összefüggésbe hozták súlyos artériás thromboticus események (köztük a myocardialis infarctus és a stroke) megnövekedett kockázatával. Ezen események abszolút kockázatnövekedése a meglévő adatok alapján valószínűleg nem haladja meg az 1%/évet (nem gyakori).

Körülbelül 1100 beteget kezeltek fájdalomcsillapítás céljából (fogászati beavatkozás után, primer dysmenorrhoeában és ortopéd sebészeti beavatkozás után). A mellékhatásprofil általában hasonló volt az osteoarthritis, ill. rheumatoid arthritis miatt kezelt betegekhez. Az ortopéd sebészeti beavatkozás utáni fájdalom vizsgálatokban az anaemia gyakrabban fordult elő, bár ennek előfordulási gyakorisága a placebo csoportban is hasonló volt.

Az alábbi ritka súlyos mellékhatásokat NSAID-okkal kapcsolatban jelentették, előfordulásuk nem zárható ki a lumirakoxibbal sem: nephrotoxicitás (beleértve az interstitialis nephritist és nephrosis szindrómát, valamint veseelégtelenséget), hepatotoxicitás (beleértve a májelégtelenséget és sárgaságot), mucocutan mellékhatások és súlyos bőrreakciók.

A napi 400 mg lumirakoxib a napi 200 mg adaghoz viszonyítva viszonylag gyakrabban okozott gyógyszerrel-kapcsolatos mellékhatásokat, elsősorban gyomor-bélrendszeri, idegrendszeri és pszichés mellékhatásokat.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról nem számoltak be. Lumirakoxib ismételt napi 1200 mg-os adása rheumatoid arthritises betegekben négy héten keresztül nem okozott klinikailag jelentős mellékhatásokat.

Túlادagolás gyanúja esetén megfelelő támogató orvosi ellátás, pl. gyomortartalom eltávolítása, orvosi felügyelet illetve, ha szükséges tüneti kezelés biztosítandó.

Mivel a gyógyszer nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, eltávolítására a dialízis feltehetőleg nem kellően hatékony módszer.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Nem szteroid gyulladásgátlók, ATC kód: M01A H06

Hatásmechanizmus

A lumirakoxib a terápiás dózistartományban orálisan alkalmazva szelektíven gátolja a ciklooxygenáz-2 (COX-2) enzimet.

A ciklooxygenáz a prosztaglandinok képződéséért felelős. Két izoformáját, a COX-1-et és a COX-2-t azonosították. A COX-2 izoenzimiről kimutatták, hogy a gyulladásos folyamat kialakulásáért felelős stimulusok indukálják képződését és feltételezik, hogy elsősorban felelős a fájdalom, a gyulladás és a láz prosztanoid mediátorainak szintéziséért. A COX-2 szerepet játszik az ovulációban, a beágyazódásban, a ductus arteriosus elzáródásában, a vesefunkció szabályozásában és központi idegrendszeri funkciókban (lázindukció, fájdalomérzet és kognitív funkciók). A fekély gyógyulásának folyamatában is lehet szerepe. Emberben a gyomorfekély körüli szövetekben kimutattak COX-2-t, de a fekély gyógyulásában játszott szerepét nem bizonyították.

A COX-1-gátló NSAID-ok és a COX-2 szelektív inhibitorok thrombocyta-gátló aktivitásában különbség figyelhető meg, aminek klinikai jelentősége lehet a thromboemboliás reakciók kockázatának kitett betegek esetében. A COX-2 szelektív inhibitorok csökkentik a szisztémás (és ezáltal esetleg az endothelialis) prosztaciklinképződést, anélkül, hogy befolyásolnák a vérlemezék thromboxánszintjét. E megfigyelések klinikai jelentősége még nem ismeretes. A klinikai farmakológiai vizsgálatokban a lumirakoxib a plazmában dózis-dependensen gátolta a COX-2-t, a COX-1 gátlása nélkül. A lumirakoxib szelektív COX-2 gátlása gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatású. Napi 100, 200 vagy 400 mg adása maximálisan >90%-os COX-2 gátlást okoz. Egészséges önkéntesekben még a napi 800 mg sem okozott szignifikáns COX-1 gátlást (a thromboxán B₂ gátlásával *ex vivo* mérve). A napi 800 mg lumirakoxib nem gátolta klinikailag jelentős mértékben a gyomor prosztaglandin szintézist, és nem volt hatása a thrombocyta-funkcióra.

Hatásosság

Osteoarthritis betegekben a lumirakoxib napi egyszeri 200 mg-os adagban jelentősen javította a fájdalmakat, merevséget, funkciókat és a beteg szubjektív megítélését. Ezek a jótékony hatások 52 héten át mutatkoztak. Az adag 400 mg-ra növelése nem eredményezett további előnyt.

A klinikai vizsgálatokban 400 mg lumirakoxib csökkentette a fájdalmakat a következő akut fájdalomcsillapítási modellekben: fogászati beavatkozás utáni fájdalom, ortopéd-sebészeti beavatkozás utáni fájdalom és primer dysmenorrhoea. A fogászati beavatkozás után egy dózisban adva a fájdalomcsillapító hatás 45 percen belül jelentkezett és legalább 24 órán át tartott. A rövid távú, ismételt dózisu klinikai vizsgálatokban, az ortopéd sebészeti beavatkozás utáni fájdalomban, illetve primer dysmenorrhoeában a napi egyszeri 400 mg lumirakoxib hatásosan csökkentette a fájdalmakat.

Biztonságosság

A „Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial” (TARGET)

A TARGET egy 12 hónapos, kettős-vak, Fázis III vizsgálat volt, melyben 18325 osteoarthritis beteget kezeltek random jelleggel napi egyszeri 400 mg lumirakoxibbal (ami az osteoarthritisben ajánlott adag 2-4-szerese), vagy napi kétszeri 500 mg naproxennel, vagy napi háromszori 800 mg ibuprofennel. A TARGET-ben voltak betegek, akik kisdózisú (naponta 75-100 mg) acetilszalicilsavat (ASA-t) is szedtek koszorúérbetegség primer vagy szekunder prevenciója céljából. A randomizációt a kisdózisú ASA szedés (az egész populáció 24%-a) és az életkor szerint osztályozták.

Gastrointestinalis hatások a TARGET-ben (12 hónapos vizsgálat)

Az elsődleges végpont a valószínű vagy bizonyított felső gastrointestinalis fekély, ill. komplikáció (POB) bekövetkeztéig eltelt idő volt.

- A kisdózisú ASA-t nem szedő populációban a POB incidenciája a lumirakoxibbal kezelt betegekben 14/6955 (0,2%) volt, az NSAID-ot szedők 64/6968 (0,92%) értékével szemben (kockázati arány: 0,21; 95% CI: 0,12-0,37; $p<0,0001$).
- A kisdózisú ASA-t szedő csoportban a POB incidenciája a lumirakoxibbal kezelt betegekben 15/2167 (0,69%) volt, az NSAID-ot szedők 19/2159 (0,88%) értékével szemben (kockázati arány: 0,79; 95% CI: 0,40-1,55, nem szignifikáns).
- Az egész populációban a POB incidenciája 29/9117 (0,32%) volt a lumirakoxibbal kezelt betegekben, az NSAID-ot szedők 83/9127 (0,91%) értékével szemben (kockázati arány: 0,34; 95% CI: 0,22-0,52, $p<0,0001$).

Szív- és érrendszeri hatások a TARGET-ben (1 hónapos vizsgálat)

A primer cardiovascularis (CV) végpont az „Antiplatelet Trialists' Collaboration” (APTC) végpont volt: megerősített vagy valószínű myocardialis infarctus(klinikai vagy néma), stroke (ischaemiás vagy vérzéses) és CV haláleset. A lumirakoxib és az NSAID-ok között szignifikáns különbség nem volt. Az APTC esemény aránya azonban magasabb volt a lumirakoxibbal kezelt betegekben, mint a naproxennel kezelt betegekben, viszont alacsonyabb, mint az ibuprofennel kezelt betegekben.

- A kisdózisú ASA-t nem szedő populációban az APTC incidenciája a lumirakoxibbal kezelt betegekben 35/6950 (0,50%) volt, az NSAID-ot szedők 27/6968 (0,39%) értékével szemben (kockázati arány: 1,22; 95% CI: 0,74-2,02; $p=0,4343$). Ha az ibuprofennel és naproxennel külön-külön hasonlították össze, a kockázati arány 0,94 (95% CI: 0,44-2,04; $p=0,8842$), illetve 1,49 (95% CI: 0,76-2,92, $p=0,2417$) volt.
- A kisdózisú ASA-t szedő populációban az APTC incidenciája a lumirakoxibbal kezelt betegekben 24/2167 (1,11%) volt, az NSAID-ot szedők 23/2159 (1,07%) értékével szemben (kockázati arány: 1,04; 95% CI: 0,59-1,84; $p=0,8918$). Ha az ibuprofennel és naproxennel külön-külön hasonlították össze, a kockázati arány 0,56 (95% CI: 0,20-1,54; $p=0,2603$), illetve 1,42 (95% CI: 0,70-2,90, $p=0,3368$) volt.
- Az egész populációban az APTC incidenciája a lumirakoxibbal kezelt betegekben 59/9117 (0,65%) volt, az NSAID-ot szedők 50/9127 (0,55%) értékével szemben (kockázati arány: 1,14; 95% CI: 0,78-1,66; $p=0,5074$). Ha az ibuprofennel és naproxennel külön-külön hasonlították össze, a kockázati arány 0,76 (95% CI: 0,41-1,40; $p=0,3775$), illetve 1,46 (95% CI: 0,89-2,37, $p=0,1313$) volt.

Myocardialis infarctus események a TARGET-ben (12 hónapos vizsgálat)

Nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a lumirakoxib és az NSAID-ok között a klinikai és a néma myocardialis infarctus előfordulása tekintetében.

- A kisdózisú ASA-t nem szedő populációban a infarctus incidenciája a lumirakoxibbal kezelt betegekben 14/6950 (0,20%) volt, az NSAID-ot szedők 9/6968 (0,13%) értékével szemben (kockázati arány: 1,47; 95% CI: 0,63-3,39; p=0,3706). Ha az ibuprofennel és naproxennel külön-külön hasonlították össze, a kockázati arány 0,75 (95% CI: 0,20-2,79; p=0,6669), illetve 2,37 (95% CI: 0,74-7,55, p=0,1454) volt.
- A kisdózisú ASA-t szedő populációban az infarctus incidenciája a lumirakoxibbal kezelt betegekben 9/2167 (0,42%) volt, az NSAID-ot szedők 8/2159 (0,37%) értékével szemben (kockázati arány: 1,14; 95% CI: 0,44-2,95; p=0,7899). Ha az ibuprofennel és naproxennel külön-külön hasonlították össze, a kockázati arány 0,47 (95% CI: 0,04-5,14; p=0,5328), illetve 1,36 (95% CI: 0,47-3,93, p=0,5658) volt.
- Az egész populációban az infarctus incidenciája a lumirakoxibbal kezelt betegekben 23/9117 (0,25%) volt, az NSAID-ot szedők 17/9127 (0,19%) értékével szemben (kockázati arány: 1,31; 95% CI: 0,70-2,45; p=0,4012). Ha az ibuprofennel és naproxennel külön-külön hasonlították össze, a kockázati arány 0,66 (95% CI: 0,21-2,09; p=0,4833), illetve 1,77 (95% CI: 0,82-3,84, p=0,1471) volt.

A lumirakoxib cardiovascularis biztonságosságát egy éven túl nem vizsgálták.

Szív-vese hatás a TARGET-ben (12 hónapos vizsgálat)

A szisztolés vérnyomás a lumirakoxibbal kezeltékben +0,4 Hgmm-rel változott a kiindulási értékhez viszonyítva, az NSAID-okkal kezeltékben pedig +2,1 Hgmm-rel (p<0,0001). A diasztolés vérnyomás a lumirakoxibbal kezeltékben -0,1 Hgmm-rel változott a kiindulási értékhez viszonyítva, az NSAID-okkal kezeltékben pedig +0,5 Hgmm-rel (p<0,0001). Az oedema miatt megszakított kezelések száma a TARGET-ben a lumirakoxibbal kezeltékben (43), ill. NSAID-okkal kezeltékben (55) szignifikánsan nem különbözött. A hypertóniával kapcsolatos események miatt megszakított kezelések száma sem különbözött szignifikánsan a lumirakoxibbal (37), és az NSAID-okkal (52) kezeltékben.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Orális adagolást követően a lumirakoxib gyorsan felszívódik. 400 mg-os adag bevétele után 15 perccel a plazmakoncentráció 0,6 µg/ml volt, ami elég magas ahhoz, hogy 90% feletti COX-2 gátlást okozzon. A medián t_{max} kb. 2 óra a bevétel után. 25 és 800 mg között az expozíció (AUC) a dózissal arányosan nőtt és a plazma csúskoncentráció (C_{max}) is nagyjából dózissal arányos volt. Napi egyszeri 400 mg után a C_{max} 9 µg körüli, az AUC pedig 31 µg h/ml volt.

A lumirakoxib abszolút biológiai hasznosulása kb. 74%.

A táplálék jelentősen nem befolyásolta a lumirakoxib C_{max} és AUC értékeit ha a 200 vagy 400 mg {készítmény kereskedelmi neve} filmtabletta bevétele zsírdús táplálékkal történt. A {készítmény kereskedelmi neve} filmtabletta az étkezésektől függetlenül vehető be.

Megoszlás

A lumirakoxib erőteljesen kötődik a plazma fehérjékhez (≥98%), a kötés független a dózistól 0,1 és 100 µg/ml koncentráció tartományban.

A megoszlási térfogat (V_{ss}) 9 l.

A bevétel után kb. 5 órával a lumirakoxib koncentrációja a rheumatoid arthritises betegek szinoviális folyadékában magasabb volt, mint a plazmában, és magasabb maradt a következő dózisig (a szinoviális folyadék AUC₁₂₋₂₄ értéke 2,6-szor volt magasabb, mint a plazmában). A lumirakoxib proteinkötődése a plazmában és szinoviális folyadékban nem különbözött.

Nyulakban és patkányokban a lumirakoxib átmegy a placentán.

Egy órával a ^{14}C -jelzett lumirakoxib orális bevétele után a patkányokon végzett gyulladás modellben a gyulladásos területen mért radioaktivitás 2:1 arányban volt magasabb, mint a vérben, 4 óra múlva pedig 8:1 volt az arány. Ez arra utal, hogy a lumirakoxib és/vagy metabolitjai leginkább a gyulladt szövetben dúsulnak fel és retineálódnak.

Metabolizmus

Emberben a lumirakoxib a májban nagymértékben metabolizálódik. A lumirakoxib oxidatív metabolizmusa főleg a CYP2C9-en keresztül történik.

Az összes gyógyszerrel kapcsolatos anyag nagy része a plazmában a változatlan lumirakoxib. A plazmában három fő metabolitot azonosítottak: 4'-hidroxi-lumirakoxibot, 5-karboxi-lumirakoxibot és 4'-hidroxi-5-karboxi-lumirakoxibot. Ezeknek a metabolitoknak különféle konjugátumai (glukuronid és szulfát) képződnek. A 4'-hidroxi metabolit a lumirakoxibhoz hasonlóan hatékony és szelektív COX-2 gátló.

A 4'-hidroxi metabolit koncentrációja mind a plazmában, mind a szinoviális folyadékban alacsony, ezért nem valószínű, hogy szerepet játszik a hatásban. A többi metabolit nem aktív COX-2 vagy COX-1 gátló.

Elimináció

A lumirakoxib eliminációja döntően a májban történő metabolizmussal történik. Egészséges egyéneknél egyszeri 400 mg-os adag bevétele után a gyógyszerrel kapcsolatos anyag 54%-a vizelettel, 43%-a a széklettel ürült. Csak 5%-a ürült ki változatlan formában.

A plazma clearance 7,7 l/óra.

A lumirakoxib átlagos plazma felezési ideje mintegy 4 óra. Napi egyszeri vagy kétszeri adás után a lumirakoxib nem akkumulálódik a plazmában, és a steady state állapot az adás első napján beáll, további adagolás mellett sem a $C_{\max}$, sem az AUC nem növekszik.

Betegcsoportok jellemzői

Nem:

Nincs különbség a lumirakoxib expozícióban férfiak és nők között.

Időskorúak:

Időskorúakban (65 év felett) az AUC 15%-os növekedését észlelték a fiatalokhoz képest. Idős korban dózismódosítás nem szükséges.

Rassz:

A lumirakoxib farmakokinetikája hasonló az ázsiaikban, feketékben és kaukázusiakban.

CYP2C9 polimorfizmus:

A lumirakoxib plazma expozíciója, ill. a farmakogenetikai analízis alapján nem találtak bizonyítékot a lumirakoxib megnövelt expozíciójára azokban az egyéneknél, akik CYP2C9 genotípusa csökkent metabolikus clearance-szel kapcsolatos. A gyenge CYP2C9 metabolizálókban nincs szükség dózismódosításra.

Májelégtelenség:

Középsúlyos (Child-Pugh 7-8) májkárosodásban szenvedő betegekben a lumirakoxib expozíciója nem változott meg az egészségesekhez viszonyítva. Nem volt különbség a plazma fehérjekötődésben a két csoport között. Ezért enyhe- vagy középsúlyos májkárosodásban dózismódosítás nem szükséges. Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegekben (Child-Pugh ≥ 9) a lumirakoxib farmakokinetikáját nem vizsgálták.

Veseelégtelenség:

A lumirakoxibot végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek adva 33%-os csökkenést észleltek a lumirakoxib C_{max} értékében, és 27%-os csökkenést az AUC értékében az egészségesekéhez viszonyítva. A 4'-hidroxilumirakoxib metabolit expozíciója nagyjából változatlan volt. A lumirakoxib plazma fehérjekötődése hasonló volt egészséges egyénekben és a végstádiumú vesebetegségben szenvedőkben. A dialízis nem volt hatással a lumirakoxib, ill. aktív metabolitjának expozíciójára a betegekben. Ezért vesekárosodásban dózismódosításra nincs szükség. Bár a veselégtelenség szignifikánsan nem befolyásolta a lumirakoxib és az aktív metabolit farmakokinetikáját, közepes- vagy súlyos veselégtelenségben szenvedő betegeknek a lumirakoxib ellenjavallt, mert a ciklooxygenáz gátlás miatt a vesefunkció tovább romolhat (lásd 4.3 és 4.4 pontok).

Hypertoniás betegek:

Hypertoniás betegekben a lumirakoxib nem befolyásolta a vérnyomást, és a klinikai vizsgálatok során újonnan kialakuló hypertonia tekintetében sem különbözött a placebótól.

Gyermekek:

Gyermekekben a lumirakoxib farmakokinetikáját nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A preklinikai vizsgálatokban a lumirakoxib sem mutagén, sem karcinogén hatást nem mutatott. Magas, citotoxikus koncentrációban a lumirakoxib kromoszóma aberrációkat okozott V79 sejtekben, ennek azonban nincs emberre nézve biológiai jelentősége. Három *in vivo* patkánykísérletben (csontvelő- és máj micronucleus tesztben, illetve máj comet assay-ben) nem volt jele a genotoxikus potenciálnak.

Ismételt dózisz toxicitás vizsgálatokban patkányokban és majmokban a célszerv a gyomor-bélrendszer és a vese volt. A patkányokban (26 hetes vizsgálat), ill. majmokban (39 hetes vizsgálat) a 200 mg-os humán terápiás dózisnak megfelelő expozíció 6,5-, ill. 22-szerese mellett nem voltak nemkívánatos hatások.

A patkányokban és a nyulakban végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a lumirakoxib nem volt teratogén a 200 mg-os humán terápiás dózisnak megfelelő expozíció 10,4- (patkány), ill. 38-szorosa (nyúl) mellett. Patkányokban 100 mg/kg/nap dózis mellett a preimplantációs veszteség megnövekedett (a 200 mg-os dózisnak megfelelő humán terápiás expozíció 10,4-szerese), ami maternális toxicitást is okozott.

Nyulakban a reszorpció előfordulása megnőtt a 200 mg-os dózisnak megfelelő humán expozíció 9-szerese mellett. Az 200 mg-os humán terápiás dózisnak megfelelő expozíció 8,6- (patkány), ill. 2,2-szerese (nyúl) mellett nem volt hatás az embriókra, ill. foetusra. Egy pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban patkányokban ≥ 3 mg/kg mellett, amely maternális toxicitást okozott, a halvaszületettek számának növekedését és a embrió/foetus túlélés csökkenését figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

100 mg-os filmtabletta:

Héj:

Mikrokristályos cellulóz, nátrium-kroszkarmellóz, laktóz-monohidrát, povidon, titán-dioxid, magnézium-sztearát,

Bevonat:

Hipromellóz, makrogol, talkum, vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171).

200 mg-os filmtabletta:

Héj:

Mikrokristályos cellulóz, nátrium-kroszkarmellóz, laktóz-monohidrát, povidon, titán-dioxid, magnézium-sztearát,

Bevonat:

Hipromellóz, makrogol, talkum, vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171).

400 mg-os filmtabletta:

Héj:

Mikrokristályos cellulóz, nátrium-kroszkarmellóz, povidon, magnézium-sztearát,

Bevonat:

Hipromellóz, makrogol, talkum, vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitások

Nincsenek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

24 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Nincsenek különleges tárolási előírások.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó PVC/alumínium buborékfólia, mely 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 vagy 600 filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

IV. sz. MELLÉKLET

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által elvégzendő utólagos intézkedések

A CHMP [Emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények értékelő bizottsága, *Committee for Medicinal Products for Human Use*] által előírtaknak megfelelően, a forgalomba hozatali engedély jogosultja beleegyezett a következőkben felsorolt utólagos intézkedések elvégzésébe:

Terület	Leírás
Klinikai 1	Egy ún. orvosi kezelési döntési útmutató (<i>Physician Decision Treatment Guide</i>) összeállítása és kiosztása a lumirakoxibot felíró orvosok részére.
Klinikai 2	Orvosi felmérések elvégzése a megfelelő gyógyszerhasználat nyomon követésére.
Klinikai 3	Több alkalommal megrendezésre kerülő szakmai találkozók támogatása az egészségügyi szakma képviselői, a gyógyszert felíró orvosok és gyógyszerészek számára is.
Klinikai 4	Gyógyszerfelírási eseményt nyomon követő vizsgálat (<i>Prescription Event Monitoring</i>) elvégzése.
Klinikai 5	A lumirakoxib és egyéb forgalmazott NSAID (nem szteroid gyulladásgátló) gyógyszerkészítmények és COX-2 gátlók gyógyszerutilizációs adatbázis-vizsgálatának elvégzése.
Klinikai 6	Azonnali jelentéstétel a megállapodásban szereplő súlyos mellékhatásokra (<i>Serious Adverse Events</i> , SAE) vonatkozóan.
Klinikai 7	A megállapodásban szereplő mellékhatások nyomon követése és jelentése PSUR formájában [<i>időszakos gyógyszerbiztonságossági jelentés</i>].