

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,
REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE IR NORVEGIJOJE IR
ISLANDIJOJE SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Jungtinė Karalystė	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Jungtinė Karalystė	Prexige	100 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Jungtinė Karalystė	Prexige	200 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Jungtinė Karalystė	Prexige	400 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Jungtinė Karalystė	Lumiracoxib	100 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Jungtinė Karalystė	Lumiracoxib	200 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Jungtinė Karalystė	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Jungtinė Karalystė	Lumiracoxib	400 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Jungtinė Karalystė	Frexocel	100 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Jungtinė Karalystė	Frexocel	200 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Jungtinė Karalystė	Frexocel	400 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Jungtinė Karalystė	Stellige	100 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Jungtinė Karalystė	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Jungtinė Karalystė	Stellige	200 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Jungtinė Karalystė	Stellige	400 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Jungtinė Karalystė	Exforge	100 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Jungtinė Karalystė	Exforge	200 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti
Jungtinė Karalystė	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Jungtinė Karalystė	Exforge	400 mg	Plėvele dengta tabletė	Gerti

II PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS PATAISŲ PAGRINDIMAS

MOKSLINĖS IŠVADOS, PADARYTOS SIEKiant PATAISYTI REGISTRavimo LIUDIJIMĄ

2004 m. rugsėjo mėnesį rofekoksibo (selektyvaus Cox-2 inhibitoriaus) registravimo liudijimo turėtojas (RLT) informavo Europos vaistų agentūrą (EMA), jog naujo klinikinio tyrimo (APPROVe) duomenys apie rofekoksibą atskleidė trombozinių širdies ir kraujagyslių sutrikimų riziką. Dėl šių duomenų 2004 m. rugsėjo 30 d. RLT visame pasaulyje iš rinkos išėmė Vioxx (rofekoksibą) ir iškėlė kitų Cox-2 inhibitorių saugumo klausimą širdies ir kraujagyslių atžvilgiu.

Po diskusijų Žmonėms skirtų vaistų komiteto (CHMP) plenariniame posėdyje 2004 m. spalio mėn. Europos Komisija rekomendavo šiam visuomenės sveikatos klausimui spręsti visais širdies ir kraujagyslių sutrikimų aspektais, įskaitant trombozinius bei širdies ir inkstų sutrikimus Bendrijos kreipimosi procedūrą, remiantis direktyvos 2001/83/EB su pakeitimais dėl decentralizuotu būdu registruotų vaistų, kurių sudėtyje yra celekoksibo, etorikoksibo ir lumirakoksibo, 31 straipsniu, ir peržiūrėjimo procedūrą, remiantis Tarybos reglamento (EEB) Nr. 2309/93 su pakeitimais dėl centralizuotu būdu registruotų vaistų, kurių sudėtyje yra celekoksibo (Onsenal), parekoksibo (Dynastat/Rayzon) ir valdekoksibo (Bextra/Valdyn), 18 straipsniu. Šios procedūros buvo pradėtos 2004 m. lapkričio mėn.

2005 m. vasario mėnesį vykusiame CHMP posėdyje buvo svarstomas širdies ir kraujagyslių saugumo klausimas. CHMP sutiko, jog siekiant pateikti Preparato charakteristikų santraukoje (PCS) naujas kontraindikacijas ir sugriežtinti išpėjimus ir informaciją apie šalutinį poveikį, būtinas skubus apribojimas širdies ir kraujagyslių saugumo sumetimais (USR). Šis skubus apribojimas saugumo sumetimais buvo inicijuotas 2005 m. vasario 16 d. ir įformintas 2005 m. vasario 17 d.

2005 m. balandžio 7 d. Maisto ir vaistų administracija (FDA) kartu su EMA paprašė Pfizer kompanijos savo iniciatyva išimti iš rinkos Bextra (valdekoksibą). Pfizer sutiko nutraukti Bextra pardavimą ir rinkodarą visame pasaulyje, kol svarstomas neigiamas pavojus ir naudos santykis, kurį lemia duomenys apie sunkias odos reakcijas.

2005 m. balandžio 20 d. vykusio išklusymo metu Pfizer pristatė duomenų apie valdekoksibo sukeltas sunkias odos reakcijas.

Europos Komisijai pateikus prašymą, esamos klasės taikymo sritis buvo peržiūreta plačiau, siekiant kartu su širdies ir kraujagyslių saugumo aspektais įtraukti sunkias odos reakcijas.

Nuo 2004 m. lapkričio iki 2005 m. birželio t.y., 2005 m. sausio 18 d. RTL pateikė CHMP žodiniį paaiškinimą dėl lumirakoksibo saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai bei odai aspektų.

2005 m. birželio 23 d. CHMP nusprendė, jog:

■ įvertinus:

- APPROVe klinikinio tyrimo naujus duomenis apie rofekoksibą, kurie atskleidžia trombozinių širdies ir kraujagyslių sutrikimų riziką,
 - APC tyrimo metu pateiktus duomenis apie celekoksibą, kurie leidžia manyti, jog padidėjusi sunkių širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika yra susijusi su doze,
 - CABG (vainikinės arterijos jungties operacijos) ir CABG II tyrimų metu pateiktus valdekoksibo ir parekoksibo duomenis, kurie parodė didesnę širdies ir kraujagyslių tromboembolinių sutrikimų dažnį gydymo parekoksibu ir valdekoksibu grupėje, lyginant jį su pacientų, kurie gavo placebą, grupe,
 - EDGE tyrimo metu gautus ir analizuojant kitų klinikinių tyrimų sukauptus etorikoksibo duomenis, kurie leidžia manyti, jog jis sukelia didesnę trombozių riziką negu naproksenas,
 - Target tyrimo metu gautus lumirakoksibo duomenis, kurie leidžia manyti, jog nežymiai padidėja trombozinių sutrikimų (ypač miokardo infarkto) atvejų, lyginant su naproksenu,
- visi turimi duomenys rodo, jog Cox-2 inhibitoriai, kaip klasė, kelia nepageidaujamų reiškinų širdies ir kraujagyslių sistemai pavojų ir Komitetas sutinka, kad yra ryšys tarp vartojimo trukmės ir dozės bei galimybės patirti koki nors širdies ir kraujagyslių sutrikimą.

- Įvertinus duomenis apie sunkias odos reakcijas, atrodo, kad lumirakoksibo poveikis nesusijęs su neįprastai dideliu pranešimų apie sunkias odas reakcijas skaičiumi. Nebuvo pranešta apie Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromo, toksinės epidermio nekrozės, įvairių eritemų pasireiškimą pacientams, gydomiems lumirakoksibu. Tačiau šie duomenis yra tik iš klinikinių tyrimų.

CHMP jau patvirtino Preparato informacijos pakeitimus, kurie buvo pateikti kaip II tipo variacija ir patvirtinti 2005 m. gegužės mėn. ir pareikalavo pateikti kitus pakeitimus.

Su širdies ir kraujagyslių sistema susijusios Preparato informacijos pakeitimai gali būti apibendrinti taip:

- pridedama papildoma informacija, jog sprendimas išrašyti receptą selektyviam Cox-2 inhibitoriui turi būti paremtas kiekvienam pacientui galinčios kilti visapusiškos rizikos įvertinimu,
- pridedama papildoma informacija, kad vaistą skiriantys gydytojas turėtų naudoti mažiausią veiksmingą dozę ir kiek įmanoma trumpiau bei dažnai iš naujo įvertinti poreikį malšinti skausmą,
- informacija papildoma kontraindikacijomis: *Nustatyta išeminė širdies liga ir (arba) galvos smegenų kraujagyslių liga ir periferinė kraujagyslių liga,*
- pridedamas įspėjimas, kad klinikiniai tyrimai leidžia manyti, jog selektyvūs Cox-2 inhibitoriai gali būti siejami su trombinų sutrikimų pavojumi (ypač miokardo infarktu ir insultu), atitinkamai lyginant su placebo ir nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais,
- pridedamas įspėjimas pacientams, priklausantiems širdies ligų rizikos veiksnių grupei – turintiems aukštą kraujo spaudimą, sergantiems hiperlipidemija (padidėjęs cholesterolio kiekis), diabetu ir rūkantiems,
- pridedamas įspėjimas gydytojams nutraukti šio vaisto skyrimą, jei pacientams gydymo metu pablogėja bet kurios iš aprašytų organų sistemų būklė,
- pridedamas įspėjimas vaistus išrašantiems gydytojams atsargiai išrašinėti nesteroidinius priešuždegiminius vaistus kartu su ACE inhibitoriais arba angiotenzino II receptorių antagonistais.

Su sunkiomis nepageidaujamomis odos reakcijomis (SCAR) susijusios Preparato informacijos pakeitimai gali būti apibendrinti taip:

- pridedamas įspėjimas, kad daugeliu atvejų odos reakcijos prasideda per pirmą gydymo mėnesį,
- pridedamas įspėjimas pacientams, kuriems anksčiau yra pasireiškusi alergija bet kokiems vaistams,
- pridedamas įspėjimas, kuriame pabrėžiama, kad naudojant Cox-2 inhibitorius yra kilusių mirtinai pavojingų odos reakcijų,
- pridedamas išsamesnis pirmų požymių apie odos reakcijas aprašymas, dėl kurių gydymas turi būti nutrauktas.

REGISTRAVIMO LIUDIJIMO PATAISŲ PAGRINDIMAS

Kadangi CHMP

- laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra lumirakoksibo, naudos ir pavojaus santykis išlieka teigiamas patvirtintose indikacijose, o registravimo liudijimai ir toliau turi likti galioti atsižvelgiant į patikslintas Preparatų charakteristikų santraukas (pridedamas CHMP nuomonės III priede),
- todėl nusprendė, kad preparato saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai bei sunkios odos reakcijos turi būti nuolat kruopščiai stebimos ir vertinamos,
- rekomendavo stebėjimo priemones, kuriomis toliau bus tiriamas lumirakoksibo saugumas.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Pastaba: ši Preparato charakteristikų santrauka yra vienintelis priedas, kuris buvo pridėtas prie Komisijos sprendimo dėl šios kreipimosi procedūros, kurios buvo imtasi remiantis 31 straipsniu dėl vaistų, kurių sudėtyje yra lumirakoksibo. Tuo metu tekstas galiojo.

Kaip reikalaujama, po Komisijos sprendimo valstybės narės kompetetingos įstaigos atnaujina informaciją apie preparatą. Todėl ši Preparato charakteristikų santrauka nebūtinai atitinka dabartinį tekstą.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} 100 mg plėvele dengtos tabletės
{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} 200 mg plėvele dengtos tabletės
{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} 400 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje 100 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lumirakoksibo.
Kiekvienoje 200 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg lumirakoksibo.
Kiekvienoje 400 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg lumirakoksibo.

Pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Plėvele dengtos tabletės

100 mg plėvele dengtos tabletės yra ovalios, raudonos, vienoje jų pusėje yra reljefiškas užrašas „NVR“ kitoje – „OB“.

200 mg plėvele dengtos tabletės yra ovalios, raudonos, vienoje jų pusėje yra reljefiškas užrašas „NVR“ kitoje – „OB“.

400 mg plėvele dengtos tabletės yra ovalios, raudonos, vienoje jų pusėje yra reljefiškas užrašas „NVR“ kitoje – „OB“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Simptominis osteoartrito gydymas.

Trumpalaikis vidutinio stiprumo arba stipraus ūminio skausmo, susijusio su:

- pirminė dismenorėja;
 - dantų operacija;
 - ortopedinė operacija
- malšinimas.

Skirti pacientui selektyvų COX-2 inhibitorių galima tik įvertinus bendrąją riziką asmeniškai pacientui (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

{Sugalvotas pavadinimas} plėvele dengtos tabletės geriamos. Jų galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Osteoartritas

Rekomenduojama pradinė dozė yra 100 mg. Ji geriama kartą per parą. Jeigu poveikio nėra, paros dozė galima didinti iki 200 mg ir gerti iš karto arba lygiomis dalimis per 2 kartus. Šios dozės viršyti negalima. Klinikinių tyrimų metu medikamento buvo vartota ne ilgiau kaip 12 mėnesių.

Ūminis skausmas

Rekomenduojama kartą per parą gerti 400 mg. Pacientui negalima nei šios dozės viršyti, nei ilgiau

negu 5 paras medikamento vartoti.

Dantų operacijos sukkelto ūminio skausmo malšinimas. Klinikinių tyrimų metu toks skausmas buvo malšintas ne ilgiau kaip 24 valandas.

Ortopedinės operacijos sukkelto ūminio skausmo malšinimas. Klinikinių tyrimų metu toks skausmas buvo malšintas ne ilgiau kaip 5 paras.

Su pirmine dismenorėja susijusio ūminio skausmo malšinimas. Klinikinių tyrimų metu toks skausmas buvo malšintas ne ilgiau kaip 3 paras.

Kadangi didinant lumirakoksibo dozę ir vartojimo trukmę gresia didesnė širdies ir kraujagyslių sutrikimų riziką, reikia vartoti vaisto kiek įmanoma trumpiau ir mažiausią veiksmingą paros dozę. Būtina reguliariai įvertinti paciento, ypač sergančio osteoartritu, poreikį simptominiam gydymui ir kaip organizmas reaguoja į gydymą.

Etniniai skirtumai. Azijiečiams, juodaodžiams ir baltaodžiams žmonėms dozavimo rekomendacijos yra vienodos (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai. Senyvus pacientus apdairu pradėti gydyti mažesne rekomenduojama lumirakoksibo, kaip ir kitokių vaistų, doze. Osteoartritu sergantiems senyviems pacientams paros dozę nuo 100 mg iki 200 mg reikia didinti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Silpnas metabolizmas, veikiant CYP 2C9. Pacientams, kurių organizme metabolizmas veikiant CYP 2C9 izofermentams yra silpnas, dozę keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas. Jeigu yra silpnas (5 – 6 balai pagal Child-Pugh skalę) arba vidutinio sunkumo (7 – 8 balai pagal Child-Pugh skalę) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nebūtina, tačiau tokius ligonius pradėti gydyti mažesne rekomenduojama doze būtų apdairiausia (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkstų nepakankamumas. Jeigu kreatinino klirensas yra ≥ 50 ml/min., dozės keisti nereikia. Pacientus, sergančius vidutinio sunkumo arba sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas yra ≤ 50 ml/min.), lumirakoksibu gydyti draudžiama (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vartojimas vaikams. {Sugalvotas pavadinimas} poveikis vaikams netirtas, todėl jaunesnių nei 18 metų pacientų šiuo medikamentu gydyti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas lumirakoksibui arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Astma, ūminis rinitas, nosies polipai, angioneurozinė edema, dilgėlinė ar kitokia alerginė reakcija, pasireiškianti pavartojus acetilsalicilo rūgšties arba kitokių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU).
- Aktyvus virškinimo trakto pepsinis išopėjimas ar kraujavimas iš virškinimo trakto.
- Uždegiminė žarnyno liga.
- Stazinis širdies nepakankamumas (II - IV klasės pagal NYHA).
- Nustatyta išeminė širdies liga, periferinių arterijų liga ir (arba) smegenų kraujotakos liga.
- Vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra < 50 ml/min.).
- Sunki kepenų liga (≥ 9 balai pagal Child-Pugh skalę).
- Paskutiniai trys nėštumo mėnesiai ir žindymo laikotarpis (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).
- Pacientas jaunesnis negu 18 metų.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Poveikis virškinimo traktui

Kai kuriems lumirakoksibu gydomiems žmonėms atsirado virškinimo trakto komplikacijų: perforacija, opas arba kraujavimas (angl. *PUB*), kai kurios jų baigėsi mirtimi. Klinikinių tyrimų metu perforacija, obstrukcija ar kraujavimas (angl. *POB*) pasireiškė keliems (<0,3%) lumirakoksibu gydomiems pacientams.

Ligonius, kuriems NVNU sukeliama komplikacijų rizika tikėtina daugiausiai, t. y. senyvus pacientus, vartojančius kitokių nesteroidinių vaistų nuo uždegimo ar acetilsalicilo rūgštį, arba virškinimo trakto ligą, pvz., išopėjimu, kraujavimu, sirgusius pacientus, reikia gydyti atsargiai.

Lumirakoksibo vartojant kartu su acetilsalicilo rūgštimi (net maža jos dozė) nepageidaujamo poveikio virškinimo traktui (išopėjimo ar kitokių sutrikimų) rizika yra didesnė. Ilgalaikiais klinikiniais tyrimais pastebimo saugumo virškinimo traktui skirtumo tarp selektyvaus poveikio COX-2 inhibitorių, vartojamų kartu su acetilsalicilo rūgštimi, ir nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, vartojamų kartu su acetilsalicilo rūgštimi, neįrodyta (žr. 5.1 skyrių).

Poveikis inkstams

Palaikant inkstų perfuziją, inkstų prostaglandinai gali vykdyti kompensuojamąją funkciją. Ligoniams, kurių inkstų perfuzija pažeista, lumirakoksibas dėl prostaglandinų gamybos slopinimo gali antriniai susilpninti inkstų kraujotaką ir dėl to sutrikdyti inkstų funkciją.

Toks poveikis labiausiai tikėtinas tiems žmonėms, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi prieš gydymą, kurie serga dekompensuotu širdies nepakankamumu ar kepenų ciroze bei kurie vartoja diuretikų arba angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių. Reikia nuolatos stebėti tokių pacientų inkstų funkciją. Dehidruotus ligonius pradėti gydyti lumirakoksibu reikia atsargiai. Jiems rekomenduojama atstatyti skysčių balansą prieš gydymą lumirakoksibu.

Hipertenzija, edema

Klinikinių tyrimų metu pacientams, vartojantiems lumirakoksibo, buvo skysčių susilaikymo ir edemos atvejų, kaip ir gydant kitokiais prostaglandinų sintezės inhibitoriais. Vadinasi, ligonius, kuriems buvo širdies nepakankamumas, kairiojo širdies skilvelio disfunkcija arba hipertenzija, bei žmones, kuriems prieš pradedant gydyti šiuo medikamentu buvo dėl bet kokios priežasties atsiradusi edema, lumirakoksibu reikia gydyti atsargiai. Jeigu tokiems ligoniams atsiranda būklės pasunkėjimo požymių, būtina imtis tinkamų priemonių, įskaitant preparato vartojimo nutraukimą.

Senyviems pacientams ir pacientams, kuriems yra lengvas inkstų, kepenų ar širdies funkcijos sutrikimas, gydymo lumirakoksibu metu būtina tinkama medicininė priežiūra.

Poveikis kepenims

Klinikiniais tyrimais, kurių metu lumirakoksibo poveikis lygintas su placebo bei aktyvaus medikamento sukeliamu poveikiu, nustatyta, kad 1,2% pacientų, ne ilgiau kaip vienerius metus vartojusių 100 mg arba 200 mg lumirakoksibo paros dozę, alaninaminotransferazės (ALT) ir (arba) aspartataminotransferazės (AST) kiekis kraujyje tapo daugiau negu 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą ($> 3 \times ULN$). Ženklus padidėjimas ($> 8 \times ULN$) pasireiškė 0,3% tiriamųjų, vieną arba du kartus per parą vartojusių 100 mg dozę, ir 0,6% pacientų, kartą per parą gėrusių 200 mg dozę.

Nuolatinis 400 mg paros dozės vartojimas buvo susijęs su dažnesniu ir didesniu ALT ar AST padaugėjimu. Ilgalaikių kontrolinių tyrimų metu 400 mg lumirakoksibo paros dozę vartojantiems ligoniams retais atvejais pasireiškė hepatitas (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus, kuriems atsiranda kepenų funkcijos sutrikimo simptomų ir (arba) požymių arba kurių kepenų funkcijos tyrimų duomenys tampa nenormalūs, reikia nuolatos stebėti. Jeigu atsiranda kepenų nepakankamumo požymių arba išsilaiko nuo normos nukrypę kepenų funkcijos tyrimų duomenys (ALT arba AST yra $> 3 \times ULN$), lumirakoksibo vartojimą reikia nutraukti.

Poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai

Širdies ir kraujagyslių sistemos tromboembolinių ligų profilaktikai vietoj acetilsalicilo rūgšties selektyvaus poveikio COX-2 inhibitorių vartoti negalima, kadangi jie antitrombotinio poveikio

nedaro. Taigi, antitrombocitinio gydymo nutraukti negalima (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Klinikiniai tyrimai rodo, kad selektyvių COX-2 inhibitorių grupė gali būti susijusi su trombozinių reiškinių rizika (ypač miokardo infarkto (MI) ir insulto), palyginus su placebo ar kai kuriais NVNU. Kadangi lumirakoksibo keliama rizika širdies ir kraujagyslių sistemai didėja didinant dozę ir ilginant ekspozicijos organizme laiką, reikia gydyti mažiausia veiksminga doze ir kiek galima trumpiau. Būtina periodiškai tirti, ar pacientui, ypač sergančiam osteoartritu, reikalingas simptominis gydymas ir kokia jo reakcija į medikamentą (žr. 4.2, 4.3, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Pacientus, kuriems yra svarbių širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizikos veiksnių (pvz., hipertenzija, hiperlipemija, cukrinis diabetas, rūkymas), gydyti lumirakoksibu galima tik atidžiai apsvarsčius (žr. 5.1 skyrių).

Odos reakcija

NVNU bei kai kurių selektyvaus poveikio COX-2 inhibitorių vartojimas po to, kai jie įdiegti į rinką, labai retais atvejais buvo susijęs su sunkiomis odos reakcijomis, įskaitant eksfoliacinį dermatitą, Stivenso ir Džonsono sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę. Gydymo pradžioje tokių reakcijų tikimybė pacientui didesnė: daugeliu atvejų reakcijos prasideda per pirmąjį gydymo mėnesį. Lumirakoksibu gydomiems ligoniams buvo sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (pvz., anafilaksijos, angioneurozinės edemos) atvejų. Pacientams buvo pasireiškusį padidėjusio jautrumo reakcija į bet kurį vaistą, vartojant kai kuriuos selektyvius COX-2 inhibitorius padidėja odos reakcijų rizika. Reikia nutraukti lumirakoksibo vartojimą vos tik pasireiškus pirmiesiems odos išbėrimo, gleivinės pažeidimo ar kitiems padidėjusio jautrumo požymiams.

Bendras poveikis

Jeigu gydymo metu sutrinka kurios nors anksčiau minėtos paciento organų sistemos funkcija, reikia imtis atitinkamų priemonių, ir apsvarstyti, ar reikia nutraukti lumirakoksibo vartojimą.

Kaip ir bet kokius kitus COX-2 slopinančius vaistinius preparatus, lumirakoksibo vartoti negalima pastoti ketinančioms moterims (žr. 4.6 skyrių).

Lumirakoksibas, kaip ir kiti NVNU, gali slėpti karščiavimą bei kitus uždegimo ar infekcinės ligos požymius.

{Sugalvotas pavadinimas} 100 mg ir 200 mg plėvele dengtose tabletėse yra laktozės (atitinkamai 23,3 mg ir 46,6 mg), todėl žmonėms, kuriems yra retas paveldėtas sutrikimas, t. y. galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės trūkumas ar gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, jų vartoti negalima. {Sugalvotas pavadinimas} 400 mg plėvele dengtose tabletėse laktozės nėra.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Geriamieji antikoagulantai. Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimų metu nusistovėjusias varfarino dozes vartojantiems sveikiems savanoriams, pradėjus vartoti kartą per parą 400 mg lumirakoksibo dozę, maždaug 15% pailgėjo protrombino laikas. Vadinasi, jeigu pacientas vartoja varfarino ar kitų panašiai veikiančių medikamentų, reikia nuolat stebėti antikoaguliacinį aktyvumą, ypač pirmas gydymo lumirakoksibu paras ir pakeitus jo dozę.

Diuretikai, AKF inhibitoriai ir angiotenzino II antagonistai: NVNU gali silpninti diuretikų ir antihipertenzinių medikamentų poveikį. Kartu su AKF inhibitoriais arba angiotenzino II antagonistais vartojant ciklooksigenazę slopinančių preparatų, kai kurių pacientų, kurių inkstų funkcija pažeista (pvz., dehidrotų ar senyvų pacientų, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi), ji gali dar labiau sutrikti, pasireikšti net ūminis nepakankamumas, kuris paprastai būna laikinas. Gydant lumirakoksibu ir AKF inhibitoriais arba angiotenzino II antagonistais, tokios sąveikos galimybės negalima pamiršti, vadinasi, kartu minėtais preparatais reikia gydyti atsargiai, ypač senyvus pacientus. Pacientui būtina tinkamai atstatyti skysčių balansą, o kompleksinės terapijos pradžioje ir viso gydymo laikotarpiu periodiškai

tirti inkstų funkciją.

Kiti NVNU. Kartu su maža acetilsalicilo rūgšties doze lumirakoksibo vartoti galima. Su didele acetilsalicilo rūgšties doze, kitokiais NVNU ar COX-2 inhibitoriais lumirakoksibo vartoti reikia vengti.

Ciklosporinas, takrolimuzas. Nors šių preparatų ir lumirakoksibo sąveika netirta, tačiau nesteroidiniai priešūždegiminiai ir priešreumatiniai preparatai gali stiprinti kartu vartojamų ciklosporino ar takrolimuzo toksinį poveikį inkstams. Gydant lumirakoksibu ir kartu bet kuriuo iš minėtų medikamentų, reikia nuolat stebėti inkstų funkciją.

Farmakokinetinė sąveika

Oksidacinis lumirakoksibo metabolizmas vyksta daugiausiai veikiant CYP 2C9 izofermentams. Tyrimų *in vitro* rezultatai rodo, jog kitų citochromo P 450 izofermentų, įskaitant CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ir CYP 3A4, lumirakoksibas labai neslopina. Be to, šiais tyrimais nustatyta, jog lumirakoksibo geba sąveikauti su preparatais, kuriuos metabolizuoja citochromo P 450 izofermentai, išskyrus CYP 2C9 izofermentą, yra maža. Kartu su lumirakoksibu vartojamų CYP 2C9 izofermento substratų klirensas gali būti mažesnis.

Tyrimų *in vivo* duomenys rodo, jog lumirakoksibo geba sąveikauti su CYP 2C9 izofermento substratais yra maža. Vis dėlto lumirakoksibu ir kartu CYP 2C9 substratais, kurių terapinis indeksas labai mažas, pvz., fenitoinu, varfarinu, reikia gydyti atsargiai.

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, galima daryti išvadą, kad dėl prisijungimo prie kraujo plazmos baltymų klinikai reikšingos lumirakoksibo ir kitų kartu vartojamų medikamentų sąveikos pasireikšti neturėtų.

Lumirakoksibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Varfarinas. Tyrimų metu 400 mg lumirakoksibo dozė, pavartota kartu su sąveikai jautriu CYP 2C9 substratu varfarinu, R varfarino arba S varfarino plotui po koncentracijos kreive (AUC), didžiausiai koncentracijai kraujyje (C_{max}) bei laikui per kurį susidaro didžiausia koncentracija kraujyje (T_{max}) įtakos nedarė. Lumirakoksibo vartojusių pacientų šlapime S-7-OH varfarino metabolito buvo 25% mažiau, negu vartojusių placebo.

Metotreksatas. Kartą per parą vartojama 400 mg lumirakoksibo dozė klinikai reikšmingo poveikio kartu vartojamo metotreksato farmakinetikai kraujo plazmoje, prisijungimui prie plazmos baltymų ir metotreksato bei 7-hidroksi- metabolito išskyrimui su šlapimu nedarė.

Geriamieji kontraceptikai. Etinilestradiolio ir levonorgestrelio farmakokinetikai ir veiksmingumui tuo metu, kai koncentracija pusiausvyrinė, kartu vartojamas lumirakoksibas įtakos nedarė.

Litis. NVNU didina kartu vartojamo ličio koncentraciją kraujo plazmoje, mažina ličio klirensą inkstuose. Vadinasi, gydant lumirakoksibu ir ličiu kartu, reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda toksinio ličio poveikio požymių.

Kitų vaistinių preparatų įtaka lumirakoksibo farmakokinetikai

Flukonazolis. Kartu su lumirakoksibu vartojamas stiprus CYP 2C9 inhibitorius flukonazolis, klinikai reikšmingo poveikio lumirakoksibo farmakokinetikai ir COX-2 selektyviam jo poveikiui nedarė.

Omeprazolis. Įtakos lumirakoksibo farmakokinetikai omeprazolis nedarė.

Antacidiniai preparatai (aliuminio hidroksidas ir magnio hidroksidas). Klinikai reikšmingo poveikio lumirakoksibo farmakokinetikai šie medikamentai neturi.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumo laikotarpis

Bandančioms pastoti moterims lumirakoksibo, kaip ir kitokių COX-2 inhibitorių, vartoti nerekomenduojama.

Paskutiniųjų trijų nėštumo mėnesių laikotarpiu lumirakoksibo vartoti draudžiama, kadangi jis, kaip ir kiti prostaglandinsintetazę slopinantys vaistiniai preparatai, gali sukelti gimdos inertiškumą bei priešlaikinį arterinio latako užakimą.

Lumirakoksibo poveikis nėščioms moterims pakankamai ir gerai kontroliuojamais klinikiniais tyrimais neištyrtas, todėl pirmųjų 6 nėštumo mėnesių laikotarpiu jo vartoti negalima, išskyrus tuos atvejus, kai nustatoma, jog galima nauda moteriai bus didesnė už galimą riziką vaisiui.

Žindymo laikotarpis

Ar lumirakoksibo išsiskiria su moters pienu, nežinoma. Žindymo laikotarpiu su žiurkių pienu jo išsiskiria. Lumirakoksibo vartojančioms moterims kūdikio krūtimi maitinti negalima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lumirakoksibo poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Vis dėlto preparato vartojantiems žmonėms, kuriems atsiranda somnolencija, galvos svaigimas ar sukimasis, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Lumirakoksibo saugumas nustatinėtas klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo apie 7 000 pacientų, įskaitant maždaug 4 000 ligonių, sergančių osteoartritu (OA), ir 2 100 žmonių, sergančių reumatoidiniu artritu (RA). Maždaug 1 100 ligonių, sergančių OA arba RA, buvo gydyti 6 mėn., 530 OA sergantys pacientai – vienerius metus.

Nepageidaujami sutrikimai, kurių klinikinį tyrimų metu OA arba RA sergantiems ligoniams, ne ilgiau kaip vienerius metus (apie 920 tiriamųjų preparato vartojo 3 mėn., maždaug 250 tiriamųjų – vienerius metus) vartojusiems po 200 mg lumirakoksibo kartą per parą, atsirado dažniau, negu vartojusiems placebo, nurodyti toliau.

Dažni (> 1/100, < 1/10), nedažni (> 1/1 000, < 1/100), reti (> 1/10 000, < 1/1 000), labai reti (< 1/10 000)

Infekcijos ir infestacijos

Dažni: simptomai, panašūs į gripo, kvėpavimo sistemos infekcinę ligą (pvz., bronchitas), šlapimo organų infekcinę ligą.

Nedažni: kandidamikozė, ausų infekcija, paprastoji pūslelinė, dantų infekcija.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nedažni: anemija.

Reti: pancitopenija, neutropenija, leukopenija.

Psichikos sutrikimai

Nedažni: depresija, nemiga, nerimas.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažni: galvos svaigimas ar skausmas.

Nedažni: sinkopė, hipestezija, migrena, parestzija, disgeuzija, galvos sukimasis, spengimas ausyse.

Akies sutrikimai

Nedažni: konjunktyvitas, akių sausmė, regos sutrikimas (pvz., daiktų matymas lyg per miglą).

Reti: keratitas.

Širdies sutrikimai

Nedažni: palpitacija, miokardo infarktas*.

Reti: širdies nepakankamumas, I laipsnio atrioventrikulinė blokada.

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: venų nepakankamumas, hipotenzija, smegenų insultas*.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai

Dažni: kosulys, faringitas.

Nedažni: dispnėja, epistaksė, rinitas, ančių užgulimas, astma.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, dispepsija, pykinimas, vėmimas, vidurių pūtimas.

Nedažni: skrandžio ar dvylikapirštės žarnos opa, gastroduodenitas, ezofagitas, pilvo ištempimas, opinis stomatitas, burnos džiūvimas, disfagija, nemalonus pojūtis epigastriumo srityje, raugulys, gastroezofaginio reflukso liga, gingivitas, rūgštingumo padidėjimas, dantų skausmas.

Reti: kraujavimas iš virškinimo trakto.

Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai

Reti: cholecistitas, tulžies akmenligė, hepatitas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Nedažni: kontūzija, egzantema, niežulys, išbėrimas, dilgėlinė.

Reti: angioedema.

Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Nedažni: sąnarių sutinimas, raumenų mėšlungis, sąnarių skausmas.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nedažni: dizurija, šlapinimosi padažnėjimas, cistitas.

Reti: chromatūrija, inkstų nepakankamumas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Reti: erekcijos disfunkcija.

Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni: nuovargis, edema (pvz., kojų).

Nedažni: apetito padidėjimas arba sumažėjimas, krūtinės skausmas, sustingimas, troškulys.

Reti: anafilaksija.

Tyrimai

Nedažni: alaninaminotransferazės, aspartataminotransferazės, kreatinino ir šlapalo kiekio kraujyje padidėjimas, γ -gliutamilttransferazės padaugėjimas, kūno svorio padidėjimas.

Reti: bilirubino ir gliukozės kiekio kraujyje padidėjimas.

* Remiantis ilgalaikių placebo ir aktyviu vaistu kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant kai kuriuos selektyvius COX-2 inhibitorius padidėja sunkių trombozinių arterijų reiškinių, įskaitant miokardo infarktą ir insultą rizika. Remiantis turimais duomenimis, manoma, kad tokių reiškinių absoliučios rizikos padidėjimas nėra didesnis kaip 1% per metus (nedažni atvejai).

Klinikiniuose tyrimuose, kuriais buvo nustatinėjamas lumirakoksibo analgezinis poveikis (dantų skausmo po operacijos, su pirmine dismenorėja susijusio skausmo bei skausmo po ortopedinės operacijos malšinimas) maždaug 1 100 pacientų pasireiškusio nepageidaujamo poveikio pobūdis buvo maždaug toks pat kaip tyrimuose gydytiems nuo OA arba RA. Ligoniams, kuriems skausmas lumirakoksibu buvo malšinamas po ortopedinės operacijos, dažniau atsirasdavo anemija, tačiau jos dažnis buvo toks pat kaip placebo vartojusiems tiriamiesiems.

Su NVNU vartojimu siejamas ir toks retas sunkus nepageidaujamas poveikis: toksinis poveikis inkstams, įskaitant intersticinį nefritą ir nefrozinį sindromą ir inkstų nepakankamumą, toksinis poveikis kepenims, įskaitant kepenų nepakankamumą ir gelta, nepageidaujamas poveikis odai ir gleivinei bei stiprios odos reakcijos. Kad tokio poveikio nesukels lumirakoksibas, teigti negalima.

Vartojant 400 mg lumirakoksibo paros dozę, nuo medikamento priklausomų nepageidaujamų reiškinių, ypač virškinimo trakto, nervų sistemos ir psichikos, dažnis būna didesnis, negu vartojant 200 mg paros dozę.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių perdozavimo atvejų nebuvo. RA sergantiems ligoniams, 4 savaites vartojusiems po 1 200 mg lumirakoksibo kartą per parą, klinikai reikšmingo nepageidaujamo poveikio nepasireiškė.

Medikamento perdozavus arba manant, kad jo buvo perdozuota, būtina imtis tinkamų palaikomųjų gydymo priemonių, pvz., pašalinti skrandžio turinį, ligonį prižiūrėti, prireikus pradėti simptominių gydymą.

Kadangi daug preparato prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, jį iš organizmo šalinti hemodialize neturėtų būti veiksminga.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – nesteroidiniai priešuždegiminiai ir priešreumatiniai vaistai, koksibai, ATC kodas - M01 AH 06.

Veikimo būdas

Lumirakoksibas yra veiklus išgertas. Terapinės medikamento dozės selektyviai slopina ciklooksigenazę-2 (COX-2).

Ciklooksigenazė dalyvauja prostaglandinų gamyboje. Identifikuoti du šio fermento izofermentai: COX-1 ir COX-2. Įrodyta, kad COX-2 yra izofermentas, kurį indukuoja prouždegiminiai dirgikliai, ir be įrodymų laikoma, kad jis daugiausiai svarbus skausmo, uždegimo ir karščiavimo mediatorių prostanooidų sintezei. Be to, COX-2 svarbus ovuliacijai, implantacijai, arterinio latako užakimui, inkstų funkcijos reguliavimui ir centrinės nervų sistemos funkcijai: karščiavimo indukcijai, skausmo suvokimui ir pažinimo funkcijai. Šis izofermentas gali veikti žaizdų gijimą. COX-2 rasta žmogaus audiniuose aplink skrandžio opą, tačiau jo reikšmė opos gijimui nenustatyta.

Pacientams, kuriems yra tromboembolinių reakcijų rizika, antitrombocitinio COX-1 slopinančių NVNU ir selektyvaus poveikio COX-2 inhibitorių aktyvumo skirtumas gali būti reikšmingas. Selektivaus poveikio COX-2 inhibitoriai slopina prostaglandinų gamybą sisteminėje kraujotakoje (galbūt endotelyje), tačiau poveikio trombocituose esančiam tromboksanui nedaro. Klinikinė šių duomenų reikšmė netirta. Klinikinių farmakologinių tyrimų metu lumirakoksibas sukėlė nuo dozės priklausomą COX-2 slopinimą kraujo plazmoje, tačiau COX-1 neslopino. Selektyviai slopindamas COX-2, lumirakoksibas sukelia priešuždegiminį ir analgezinį poveikį. Vartojant 100 mg, 200 mg arba 400 mg dozę kartą per parą, stipriausias COX-2 slopinimas buvo > 90%. Sveikų savanorių organizme reikšmingai COX-1 neslopino net 800 mg dozė (nustatyta remiantis tromboksano B₂ slopinimu *ex vivo*). 800 mg lumirakoksibo dozė klinikai reikšmingai skrandžio prostaglandinų sintezės neslopino, trombocitų funkcijai įtakos nedarė.

Veiksmingumas

Osteoartritu sergančių ligonių kartą per parą vartojama ne didesnė kaip 200 mg lumirakoksibo dozė gerokai silpnino skausmą ir sustingimą, gerino funkciją ir paciento ligos įvertinimo duomenis. Toks

naudingas poveikis išsilaikė net 52 savaites. Paros dozę padidinus iki 400 mg, papildomos naudos nebūna.

Klinikinių tyrimų metu 400 mg lumirakoksibo dozė lengvino dantų skausmą po dantų operacijos, skausmą po ortopedinės operacijos ir su pirmine dismenorėja susijusį skausmą. Viena dozė, išgerta po dantų operacijos, per 45 min. sukėlė analgeziją, kuri truko 24 valandas. Trumpalaikio kartotinių dozių poveikio tyrimo metu 400 mg paros dozė veiksmingai malšino skausmą po ortopedinės operacijos ir su pirmine dismenorėja susijusį skausmą.

Saugumas

Artrito gydymo ir virškinimo trakto reiškinių tyrimas (TARGET)

TARGET yra 12 mėn. trukmės III fazės, dvigubai aklų būdu atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 18 325 osteoartritu sergantys ligoniai, atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes. Viena tiriamųjų grupė kartą per parą gėrė 400 mg lumirakoksibo dozę (ji yra 2 – 4 kartus didesnė už dozę, rekomenduojamą OA gydyti), antra - 2 kartus per parą gėrė po 500 mg naprokseno, trečia grupė - 3 kartus per parą vartojo po 800 mg ibuprofeno. Tyrimo metu kai kurie tiriamieji pirminei ar antrinei širdies išeminės ligos profilaktikai vartojo mažą (75 – 100 mg) acetilsalicilo rūgšties paros dozę. Tiriamieji buvo stratifikuojami atsižvelgiant į mažos acetilsalicilo rūgšties dozės vartojimą (ją gėrė 24% tiriamųjų) ir amžių.

Poveikis virškinimo traktui tyrimo TARGET metu (12 mėn. trukmės tyrimas)

Svarbiausia vertinamoji baigtis buvo laikas, per kurį atsiranda neabejotinų arba tikėtinų viršutinės virškinimo trakto dalies opos komplikacijų, t. y. POB.

- Mažos acetilsalicilo rūgšties dozės nevartojusiems tiriamiesiems, gėrusiems lumirakoksibo, POB dažnis buvo 14/6 950 pacientų (0,2%), gėrusiems kitų tirtų NVNU – 64/6 968 pacientų (0,92%). Rizikos santykis buvo 0,21 [95% PI 0,12 – 0,37] $p < 0,0001$.
- Mažą acetilsalicilo rūgšties dozę vartojusiems tiriamiesiems, gėrusiems lumirakoksibo, POB dažnis buvo 15/2 167 pacientų (0,69%), gėrusiems kitų tirtų NVNU – 19/2 159 pacientų (0,88%). Rizikos santykis buvo 0,79 [95% PI 0,4 – 1,55] (skirtumas statistiškai nereikšmingas).
- Iš viso lumirakoksibo gėrusiems tiriamiesiems POB dažnis buvo 29/9 117 pacientų (0,32%), gėrusiems kitų tirtų NVNU – 83/9 127 pacientų (0,91%). Rizikos santykis buvo 0,34 [95% PI 0,22 – 0,52] $p < 0,0001$.

Poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimo TARGET metu (12 mėn. trukmės tyrimas)

Svarbiausia kardiovaskulinė (KV) vertinamoji baigtis buvo *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (APTC) vertinamoji baigtis: patvirtintas arba tikėtinas miokardo infarktas (klinikinis arba beskausmis, t. y. nebylusis), smegenų insultas (išeminis arba hemoraginis) ir KV mirtis. Reikšmingo skirtumo tarp lumirakoksibo ir kitų NVNU poveikio nepastebėta. Vis dėlto lumirakoksibo vartojantiems ligoniams APTC skaitmeninis reiškinių dažnis buvo didesnis negu vartojusiems naprokseno, tačiau mažesnis negu vartojusiems ibuprofeno.

- Mažos acetilsalicilo rūgšties dozės nevartojusiems tiriamiesiems, kurie gėrė lumirakoksibo, APTC reiškinių dažnis buvo 35/6 950 pacientų (0,5%), kurie gėrė NVNU – 27/6 968 pacientų (0,39%). Rizikos santykis buvo 1,22 [95% PI 0,74 – 2,02] $p = 0,4343$. Palyginus atskirai su ibuprofenu ar naproksenu, rizikos santykis buvo atitinkamai 0,94 [95% PI 0,44 – 2,04] $p = 0,8842$ ir 1,49 [95% PI 0,76 – 2,92] $p = 0,2417$.
- Mažą acetilsalicilo rūgšties dozę vartojusiems tiriamiesiems, kurie gėrė lumirakoksibo, APTC reiškinių dažnis buvo 24/2 167 pacientų (1,11%), kurie gėrė NVNU – 23/2 159 pacientų (1,07%). Rizikos santykis buvo 1,04 [95% PI 0,59 – 1,84] $p = 0,8918$. Palyginus atskirai su ibuprofenu ar naproksenu, rizikos santykis buvo atitinkamai 0,56 [95% PI 0,2 – 1,54] $p = 0,2603$ ir 1,42 [95% PI 0,7 – 2,9] $p = 0,3368$.
- Bendras APTC reiškinių dažnis lumirakoksibo vartojusiems tiriamiesiems buvo 59/9 117 pacientų (0,65%), vartojusiems NVNU – 50/9 127 pacientų (0,55%). Rizikos santykis buvo 1,14 [95% PI 0,78 – 1,66] $p = 0,5074$. Palyginus atskirai su ibuprofenu ar naproksenu, rizikos santykis buvo atitinkamai 0,76 [95% PI 0,41 – 1,4] $p = 0,3775$ ir 1,46 [95% PI 0,89 – 2,37] $p = 0,1313$.

MI (miokardo infarktas) tyrimo TARGET metu (12 mėnesių trukmės tyrimas)

Tarp MI (klinikinis ir beskausmis, t. y. nebylusis) dažnio lumirakoksibo ar nesteroidinių priešuždegiminių ir priešreumatinų preparatų vartojantiems tiriamiesiems statistiškai patikimo skirtumo nebuvo.

- Mažos acetilsalicilo rūgšties dozės nevartojantiems tiriamiesiems, kurie gėrė lumirakoksibo, MI dažnis buvo 14/6 950 pacientų (0,2%), kurie gėrė NVNU – 9/6 968 pacientų (0,13%). Rizikos santykis buvo 1,47 [95% PI 0,63 – 3,39] $p = 0,3706$. Palyginus atskirai su ibuprofenu ar naproksenu, rizikos santykis buvo atitinkamai 0,75 [95% PI 0,2 – 2,79] $p = 0,6669$ ir 2,37 [95% PI 0,74 – 7,55] $p = 0,1454$.
- Mažą acetilsalicilo rūgšties dozę vartojusiems tiriamiesiems, kurie gėrė lumirakoksibo, MI dažnis buvo 9/2 167 pacientų (0,42%), kurie gėrė NVNU – 8/2 159 pacientų (0,37%). Rizikos santykis buvo 1,14 [95% PI 0,44 – 2,95] $p = 0,7899$. Palyginus atskirai su ibuprofenu ar naproksenu, rizikos santykis buvo atitinkamai 0,47 [95% PI 0,04 – 5,14] $p = 0,5328$ ir 1,36 [95% PI 0,47 – 3,93] $p = 0,5658$.
- Bendras MI reiškinių dažnis lumirakoksibo vartojusiems tiriamiesiems buvo 23/9 117 pacientų (0,25%), vartojusiems NVNU – 17/9 127 pacientų (0,19%). Rizikos santykis buvo 1,31 [95% PI 0,7 – 2,45] $p = 0,4012$. Palyginus atskirai su ibuprofenu ar naproksenu, rizikos santykis buvo atitinkamai 0,66 [95% PI 0,21 – 2,09] $p = 0,4833$ ir 1,77 [95% PI 0,82 – 3,84] $p = 0,1471$.

Ilgiau negu vienerius metus vartojamo lumirakoksibo saugumas kardiovaskulinei sistemai nenustatytas.

Poveikis širdžiai ir inkstams tyrimo TARGET metu (12 mėnesių trukmės tyrimas)

Lumirakoksibo vartojantiems tiriamiesiems vidutinis sistolinio kraujospūdžio pokytis, palyginus su išeitiniu lygiu, buvo +0,4 mm Hg, vartojantiems NVNU – +2,1 mm Hg ($p < 0,0001$). Vidutiniai diastolinio kraujospūdžio pokyčiai buvo atitinkamai -0,1 mm Hg ir +0,5 mm Hg ($p < 0,0001$). Tyrimo TARGET metu gydymo nutraukimo dėl edemos dažnis lumirakoksibo (43) ar NVNU (55) vartojusiems tiriamiesiems reikšmingai nesiskyrė. Nutraukimo dėl nuo hipertenzijos priklausomų reiškinių dažnis lumirakoksibo (37) ar NVNU (52) vartojusiems pacientams irgi reikšmingai nesiskyrė.

5.2 Farmakokinėtinės savybės

Absorbcija

Išgertas lumirakoksibas absorbuojamas greitai, išgėrus 400 mg dozę, po 15 min. koncentracija kraujyje plazmoje būna 0,6 mikrogramo/ml. Tokios koncentracijos pakanka COX-2 užslopinti daugiau negu 90%. Laiko, per kurį koncentracija tampa didžiausia (T_{max}) mediana, yra maždaug 2 valandos po pavartojimo. 25 – 800 mg dozių diapazone vaisto kiekis organizme (AUC) didėja proporcingai dozės dydžiui, didžiausia koncentracija kraujyje plazmoje (C_{max}) yra maždaug tiesiogiai proporcinga dozei. Vartojant 400 mg dozę kartą per parą, C_{max} būna maždaug 9 mikrogramai/ml, AUC – maždaug 31 mikrogramas/ml.

Absoliutus lumirakoksibo bioprieinamumas yra maždaug 74%.

{Sugalvotas pavadinimas} 200 mg arba 400 mg plėvele dengtą tabletę išgėrus valgant riebią maistą, lumirakoksibo C_{max} ir AUC pastebimai nekinta, vadinasi, {Sugalvotas pavadinimas} plėvele dengtas tabletes galima vartoti nepriklausomai nuo valgymo laiko.

Pasiskirstymas

Prie kraujyje plazmos baltymų jungiasi daug ($\geq 98\%$) lumirakoksibo. Prisijungimas nuo koncentracijos dydžio nepriklauso, jeigu ji yra 0,1 – 10 mikrogramų/ml diapazone.

Pasiskirstymo tūris (V_{ss}) yra 9 l.

Lumirakoksibo išgėrus, maždaug po 5 val. reumatoidiniu artritu sergančių ligonių sinovijoje preparato koncentracija buvo didesnė negu kraujyje plazmoje (sinovijoje AUC₁₂₋₂₄ buvo 2,6 karto didesnis negu kraujyje plazmoje) ir didesnė išliko visą laiką tarp dozių vartojimo. Sinovijoje lumirakoksibo

prisijungimas prie baltymų buvo toks pat kaip kraujyje.

Per žiurkių ir triušių placentą lumirakoksibo prasiskverbia.

Žiurkių (uždegimo modelių), išgėrusių ^{14}C žymėto lumirakoksibo, po valandos radioaktyvumo santykis uždegimo židinyje ir kraujyje buvo 2:1, po 4 val. – 8:1. Šie rezultatai rodo, jog daugiau lumirakoksibo ir (arba) jo metabolitų pasiskirsto ir išsilaiko uždegimo apimtuose audiniuose.

Biotransformacija

Žmogaus kepenyse metabolizuojama daug lumirakoksibo. Oksidacinis metabolizmas vyksta daugiausiai veikiant CYP 2C9 izofermentams.

Didžiausią kraujo plazmoje esančių su preparatu susijusių medžiagų dalį sudaro nepakitęs lumirakoksibas. Identifikuoti trys pagrindiniai metabolitai: 4'-hidroksilumirakoksibas, 5-karboksilumirakoksibas ir 4'-hidroksi-5'karboksilumirakoksibas. Be to, iš šių metabolitų susiformuoja įvairių konjugatų (gliukuronidų, sulfatų). 4'-hidroksilumirakoksibo veiksmingumas ir selektyvumas COX-2 yra toks pat kaip lumirakoksibo.

4-hidroksilumirakoksibo koncentracija kraujo plazmoje ir sinovijoje yra maža, todėl jis tikriausiai nedaro įtakos medikamento veiksmingumui. Kiti metabolitai COX-1 ir COX-2 neslopina.

Eliminacija

Daugiausiai lumirakoksibo eliminuojama vykstant metabolizmui kepenyse. Iš sveikų savanorių, išgėrusių vieną 400 mg lumirakoksibo dozę, organizmo 54% su preparatu susijusių medžiagų išsiskyrė su šlapimu, 43% – su išmatomis. Nepakitusio lumirakoksibo su šalinamosiomis išskyromis išsiskyrė tik 5% dozės.

Preparato klirensas kraujo plazmoje yra 7,7 l/val.

Lumirakoksibo pusinės eliminacijos laikas kraujo plazmoje yra maždaug 4 val. Geriant vieną arba dvi dozes per parą, medikamento kraujo plazmoje nesikaupia, pusiausvyrinė koncentracija nusistovi pirmą vartojimo parą, tolesnio vartojimo metu $C_{\max}$ ir AUC nedidėja.

Farmakokinetika specialių grupių ligonių organizme

Lytis:

Vyrų ir moterų organizme lumirakoksibo ekspozicija nesiskiria.

Senyvi pacientai:

Senyvų (vyresnių nei 65 metų) pacientų organizme lumirakoksibo AUC yra 15% didesnis negu jaunų. Senyviems pacientams dozavimo keisti nebūtina.

Rasė:

Azijiečių, juodaodžių ir baltaodžių organizme lumirakoksibo farmakokinetika yra panaši.

CYP 2C9 polimorfizmas:

Lumirakoksibo kiekis kraujo plazmoje ir farmakogenetikos analizė rodo, kad duomenų, kuriais remiantis būtų galima teigti, kad pacientų, kurių CYP 2C9 genotipas yra susijęs su silpnesniu metaboliniu klirensu, organizme lumirakoksibo kiekis yra didesnis, nėra. Žmonėms, kurių metabolizmas, veikiant CYP 2C9 izofermentams, yra silpnas, dozę keisti nebūtina.

Kepenų nepakankamumas:

Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (7 – 8 balai pagal Child-Pugh skalę), organizme lumirakoksibo kiekis organizme yra toks pats kaip sveikų žmonių, prisijungimas prie plazmos baltymų irgi nesiskiria. Vadinasi, jeigu yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozę keisti nebūtina. Ligonų, kuriems yra sunkus (≥ 9 balai pagal Child-Pugh skalę) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme lumirakoksibo farmakokinetika netirta.

Inkstų nepakankamumas:

Ligonių, kuriems yra galutinio inkstų nepakankamumo liga, organizme lumirakoksibo C_{max} buvo 33% mažesnė, o AUC 27% mažesnis negu sveikų žmonių organizme, vidutinė veiklaus metabolito 4-hidroksilumirakoksibo kiekis organizme labai nekito. Lumirakoksibo prisijungimas prie kraujo plazmos baltymų sveikų žmonių ar galutinio inkstų nepakankamumo liga sergančių ligonių organizme buvo toks pat. Dializė lumirakoksibo ir veiksmingojo jo metabolito kiekiui organizme įtakos nedarė. Vadinas, pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozę keisti nebūtina. Nors inkstų nepakankamumas pastebimos įtakos lumirakoksibo ir veiksmingojo jo metabolito farmakokinetikai neturi, ligoniams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu inkstų nepakankamumu, preparato vartoti draudžiama todėl, kad dėl ciklooksigenazės slopinimo inkstų funkcija gali dar labiau pablogėti (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Hipertenzija:

Klinikinių tyrimų metu hipertenzija sergantiems žmonėms kraujospūdžio reguliavimui lumirakoksibas įtakos nedarė, naujos hipertenzijos pasireiškimui jo poveikis nuo placebo sukeliama nesiskyrė.

Vaikai:

Vaikų organizme lumirakoksibo farmakokinetika netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų duomenys rodo, jog mutageninio ir kancerogeninio poveikio lumirakoksibas nesukelia. Didelė citotoksinė poveikį daranti preparato koncentracija V79 ląstelėse sukėlė chromosomų aberaciją. Manoma, jog gydant žmogų, šie rezultatai yra nereikšmingi. Trijų tyrimų su žiurkėmis *in vivo* (kaulų čiulpų mikrobranduolių testas, kepenų ir kepenų kometos tyrimas) metu genotoksinio lumirakoksibo savybių nepastebėta.

Kartotinių dozių toksinio poveikio žiurkėms ir triušiams metu organai „taikiniai“ buvo virškinimo traktas ir inkstai. Minėtiems organams nepageidaujamo poveikio dar nedariusi sisteminis kiekis organizme žiurkių organizme (26 savaičių tyrimas) ir beždžionių (39 savaičių tyrimas) organizme buvo atitinkamai 6,5 karto ir 22 kartus didesnė už 200 mg dozę vartojančių žmonių organizme.

Teratogeninio poveikio dauginimosi funkcijos toksinių tyrimų metu lumirakoksibo dozės, nuo kurių kiekis žiurkių organizme buvo 10,4 karto didesnė, triušių – 38 kartus didesnė už kiekį 200 mg dozę vartojančių žmonių organizme, nedarė. Žiurkėms, vartojusioms 100 mg/kg kūno svorio paros dozę (nuo šios dozės kiekis gyvūnų organizme buvo 10,4 karto didesnis už kiekį 200 mg dozę vartojančių žmonių organizme), pasireiškė toksinis poveikis ir padažnėjo gaišimas prieš implantaciją.

Triušių patelėms, vartojusioms dozes, nuo kurių kiekis organizme buvo 9 kartus didesnis negu kiekis 200 mg dozę vartojančių žmonių organizme, padažnėjo vaisiaus rezorbcija. Embrionui ir vaisiui toksinio poveikio nesukelianti preparato kiekis žiurkių organizme buvo 8,6 karto, triušių – 2,2 kartus didesnė negu kiekis 200 mg dozę vartojančių žmonių organizme. Vystymosi prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu tyrimų metu žiurkėms, vartojusioms toksinį poveikį joms sukeliančias dozes, t. y. ≥ 3 mg/kg kūno svorio, padažnėjo nugaišusių jauniklių atsivedimas, sumažėjo embriono ir vaisiaus išgyvenamumas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA**6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas****Plėvele dengtos tabletės 100 mg**

Tablečių šerdis:

mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, laktozės monohidratas, povidonas, titano dioksidas ir magnio stearatas.

Plėvelė:
hipromeliozė, makrogolis, talkas, raudonasis geležies oksidas (E 172), juodasis geležies oksidas (E 172) ir titano dioksidas (E 171).

Plėvele dengtos tabletės 200 mg

Tablečių šerdis:
mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, laktozės monohidratas, povidonas, titano dioksidas ir magnio stearatas.

Plėvelė:
hipromeliozė, makrogolis, talkas, raudonasis geležies oksidas (E 172), juodasis geležies oksidas (E 172) ir titano dioksidas (E 171).

Plėvele dengtos tabletės 400 mg

Tablečių šerdis:
mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, povidonas ir magnio stearatas.

Plėvelė:
hipromeliozė, makrogolis, talkas, raudonasis geležies oksidas (E 172), juodasis geležies oksidas (E 172) ir titano dioksidas (E 171).

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

24 mėnesiai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Dėžutė, kurioje yra 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 arba 600 plėvele dengtų tablečių, supakuotų į skaidrias PVC/aliuminio lizdines plokšteles.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS

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

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

IV PRIEDAS
REGISTRavimo LIUDIJIMO SUTEIKIMO SĄLYGOS

Registravimo liudijimo turėtojo tolimesnės tyrimo priemonės

CHMP prašymu registravimo liudijimo turėtojas sutiko pateikti tolimesnės tyrimo priemones, kurios nurodytos žemiau:

Sritis	Aprašymas
1 klinikinis aspektas	Parengti ir išplatinti rekomendacijas gydytojams priimant sprendimą dėl gydymo lumirakoksibu.
2 klinikinis aspektas	Vykdyti tyrimus stebint, ar gydytojai tinkamai skiria vaistą.
3 klinikinis aspektas	Skatinti įvairius sveikatos priežiūros specialistų- gydytojų bei farmacininkų- susitikimus.
4 klinikinis aspektas	Atlikti vaistų išrašymo stebėjimo tyrimą.
5 klinikinis aspektas	Atlikti duomenų bazės tyrimą, įvertinant lumirakoksibo ir kitų NSAIDs bei COX-2 inhibitorių vartojimą.
6 klinikinis aspektas	Operatyviai informuoti apie sunkius nepageidaujamus reiškinius.
7 klinikinis aspektas	Stebėti nepageidaujamus poveikius ir pateikti periodiškai papildomą saugumo ataskaitą.