

PIELIKUMS I

**DALĪBVALSTU, NORVĒGIJAS UN ISLANDES IZGUDROTO NOSAUKUMU, ZĀĻU FORMU,
ZĀĻU STIPRUMU, IEVADĪŠANAS VEIDU UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKU
SARAKSTS**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Prexige	100 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Prexige	200 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Prexige	400 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Lumiracoxib	100 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Lumiracoxib	200 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Lumiracoxib	400 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Frexocel	100 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Frexocel	200 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Frexocel	400 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Stellige	100 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas Apliecības Īpašnieks</u>	<u>Izgudrotais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Ievadīšanas veids</u>
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Stellige	200 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Stellige	400 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Exforge	100 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Exforge	200 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Lielbritānija	Exforge	400 mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SLĒDZIENI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM, KO
IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA (*EMA*)**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI PAR GROZĪJUMIEM REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBĀ

2004. gada septembrī *rofecoxib* (selektīva COX-2 inhibitora) reģistrācijas apliecības īpašnieks informēja EMEA, ka jaunie *rofecoxib* klīniskā pētījuma (APPROVe) dati ir atklājuši trombus veidojošu kardiovaskulāro iedarbību. Šo datu ietekmē apliecības īpašnieks 2004. gada 30. septembrī atsauc *Vioxx* (*rofecoxib*) no tirgus visā pasaulē un ierosināja jautājumu par citu COX-2 inhibitoru kardiovaskulāro drošību.

Pēc diskusijām Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejā (CHMP), 2004. gada oktobra sēdē, Eiropas Komisija ieteica šo sabiedrības veselības problēmu pārskatīt no visiem kardiovaskulārā nekaitīguma aspektiem, ieskaitot trombu veidošanās gadījumus un sirds un nieru parādības, saskaņā ar Kopienas pārskatīšanas noteikumiem, kas izklāstīti direktīvas 2001/83/EK 31. pantā ar papildinājumiem attiecībā uz necentralizēti reģistrētām zālēm, kas satur *celecoxib*, *etoricoxib* un *lumiracoxib* un veikt pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Padomes Regulas (EEK) Nr. 2309/93 18. panta noteikumiem ar papildinājumiem centralizēti reģistrētās zāles, kas satur *celecoxib* (Onsenal), *parecoxib* (Dynastat/Rayzon) un *valdecoxib* (Bextra/Valdyn); pārskatīšanas procedūra sākās 2004. gada novembrī.

CHMP 2005. gada februāra sēdes laikā notika diskusijas par kardiovaskulāro drošību. CHMP apstiprināja, ka no kardiovaskulārā nekaitīguma viedokļa ir nepieciešams steidzams drošības ierobežojums (USR), lai ieviestu jaunas kontrindikācijas un pastiprinātu brīdinājumus un informāciju par blakusparādībām zāļu aprakstā. Darbs pie USR tika uzsākts 2005. gada 16. februārī un pabeigts 2005. gada 17. februārī.

2005. gada 7. aprīlī Zāļu un pārtikas pārvalde (FDA) un EMEA pieprasīja *Pfizer* brīvprātīgi atsaukt *Bextra* (*valdecoxib*) no tirgus, un *Pfizer* piekrita apturēt *Bextra* tirdzniecību un marketingu visā pasaulē, kamēr, sakarā ar datiem par nopietnām ādas reakcijām, notiek tālāka nelabvēlīgās riska/ieguvuma attiecības apspriešana.

2005. gada 20. aprīlī, jautājuma izskatīšanas laikā, *Pfizer* iesniedza datus par *valdecoxib* izraisītām nopietnām ādas reakcijām.

Tālāk pēc Eiropas Komisijas pieprasījuma, pārskatāmās klases robežas tika paplašinātas, iekļaujot papildus kardiovaskulārā nekaitīguma aspektiem arī nopietnas ādas reakcijas.

Laika posmā no 2004. gada novembra līdz 2005. gada jūnijam (2005. gada 18. janvārī un 15. februārī) reģistrācijas apliecības īpašnieks sniedza CHMP mutiskus ziņojumus par *etoricoxib* kardiovaskulārā un ādas nekaitīguma aspektiem.

2005. g. 23. jūnijā CHMP secināja, ka,

- novērtējot:
 - jaunos datus, kas iegūti par *rofecoxib* APPROVe klīniskajā pētījumā, kurā atklājās trombu veidošanās kardiovaskulārās parādības,
 - datus par *celecoxib*, kas iegūti APC pētījumā, kas ļāva uzskatīt, ka nopietnas kardiovaskulārās parādības ir atkarīgas no devas,
 - datus par *valdecoxib* un *parecoxib*, kas iegūti CABG (koronāro artēriju šunta) un CABG II pētījumos, kuros novēroja paaugstinātu trombembolijas gadījumu skaitu *parecoxib/valdecoxib* lietošanas grupā, salīdzinot ar grupu, kurā pacienti saņēma placebo,
 - datus par *etoricoxib*, kas iegūti EDGE pētījumā un apvienotajās citu pētījumu analīzēs, kas norādīja uz saistību ar trombu veidošanās risku, kas augstāks nekā naproksēnam,
 - datus par *lumiracoxib* mērķpētījumā, kas norādīja uz nelielu trombu veidošanās gadījumu skaita palielināšanos (sevišķi miokarda infarkta gadījumu), salīdzinot ar naproksēnu,

var konstatēt, ka visi pieejamie dati norāda uz paaugstinātu nelabvēlīgu kardiovaskulāro blakusparādību risku COX-2 inhibitoriem kā klasei, un apstiprināja, ka pastāv saistība starp zāļu lietošanas ilgumu un lietojamo devu un kardiovaskulāro reakciju varbūtību.

- Izvērtējot datus par *lumiracoxib* nopietnām ādas reakcijām, *lumiracoxib* nav saistīts ar neparasti lielu skaitu ziņojumu par nopietnām ādas reakcijām. Netika novēroti Stīvensa-Džonsona sindroma, toksiskās epidermālās nekrolīzes vai *erythema multiforme* rašanās gadījumi, par kuriem būtu ziņots saistībā ar *lumiracoxib* lietošanu. Tomēr ietekme novērota tikai klīniskajos pētījumos.

CHMP apstiprināja izmaiņas zāļu aprakstā, kas jau bija ieviestas ar II tipa izmaiņām, ko pieņēma 2005. gada maijā, kā arī pieprasīja veikt tālākas izmaiņas.

Izmaiņas zāļu aprakstā saistībā ar kardiovaskulāro iedarbību var apkopot šādi:

- pievienots paziņojums, ka selektīvais COX-2 inhibitors jānozīmē pacientam, ņemot vērā katra individuālo kopējo riska vērtējumu;
- pievienots paziņojums, ka zāļu izrakstītājiem jāizmanto vismazākā efektīvā deva visīsākajam iespējamajam laika posmam un pretsāpju zāļu pielietojums ir regulāri jāizvērtē;
- pievienotas kontrindikācijas: *Konstatēta išēmiska sirds slimība un/vai cerebrovaskulāra slimība un perifēro artēriju slimība*;
- pievienots brīdinājums par klīniskajiem pētījumiem, kas liecina, ka selektīvie Cox-2 inhibitori var būt saistīti ar trombu veidošanās risku (īpaši miokarda infarktu (MI) un insultu), salīdzinot ar placebo un dažiem NPL;
- pievienots brīdinājums pacientiem ar riska faktoriem saistībā ar sirds slimībām, piemēram, hipertensiju, hiperlipidēmiju (augsts holesterīna līmenis), diabētu un smēķētājiem.
- pievienots brīdinājums zāļu izrakstītājiem par nepieciešamību apsvērt ārstēšanas pārtraukšanu, ja ārstēšanas laikā pasliktinās pacienta stāvoklis attiecībā uz kādu no minētajām orgānu sistēmām.
- pievienots brīdinājums zāļu izrakstītājiem būt piesardzīgiem, parakstot NPL kopā ar AKE inhibitoriem vai angiotenzīna II receptoru antagonistiem.

Izmaiņas zāļu aprakstā saistībā ar nopietnām nevēlamām ādas reakcijām var apkopot šādi:

- ziņojumam pievienots brīdinājums, ka ādas reakciju parādīšanās, vairumā gadījumu, notiek pirmajā ārstēšanas mēnesī;
- pievienots brīdinājums attiecībā uz pacientiem, kuriem agrāk bijusi jebkāda alerģija pret zālēm;
- pievienots brīdinājums, kas uzsver, ka tagad ir reģistrēti letāli ādas reakciju gadījumi, ko izraisījis Cox-2 inhibitors;
- pievienots izsmēlošs apraksts par pirmajām ādas reakciju pazīmēm, kas var būt par pamatu ārstēšanas pārtraukšanai.

PAMATOJUMS PAR GROZĪJUMIEM REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBĀ

Ņemot to vērā, ka CHMP

- uzskata, ka ieguvuma/riska attiecība *lumiracoxib* saturošajām zālēm saskaņotajās indikācijās saglabājas labvēlīga un reģistrācijas apliecībām ir jāpaliek spēkā atbilstoši pārskatītajiem zāļu aprakstiem (pievienoti *lumiracoxib* pielikumā III pie CHMP slēdziena),
- nolēma, ka kardiovaskulārā nekaitīguma un nopietno ādas reakciju jautājums ir nepārtraukti un rūpīgi jāmonitorē un jāizvērtē;
- iesaka turpināt *lumiracoxib* drošības pētījumus.

PIELIKUMS III

ZĀĻU APRAKSTS

Piezīme: Šis SPC tika pievienots kā Komisijas direktīvas pielikums atsaucei uz 31 pantu attiecībā uz lumirakoksiba saturošām zālēm. Tolaik šis teksts bija spēkā.

Pēc Komisijas lēmuma dalībvalstu kompetentās iestādes atjauninās produkta informāciju pēc vajadzības. Tādēļ šim SPC nav obligāti jāatspoguļo pašreizējais teksts.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

{IZGUDROTAIS NOSAUKUMS} 100 mg apvalkotās tabletes
{IZGUDROTAIS NOSAUKUMS} 200 mg apvalkotās tabletes
{IZGUDROTAIS NOSAUKUMS} 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra 100 mg apvalkotā tablete satur 100 mg lumirakoksiba (lumiracoxib).
Katra 200 mg apvalkotā tablete satur 200 mg lumirakoksiba (lumiracoxib).
Katra 400 mg apvalkotā tablete satur 400 mg lumirakoksiba (lumiracoxib).

Palīgvielas skatīt. apakšpunktu 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes

100 mg apvalkotās tabletes: ovālas formas, sarkanas tabletes ar marķējumu “NVR” vienā pusē un “OB” otrā pusē.

200 mg apvalkotās tabletes: ovālas formas, sarkanas tabletes ar marķējumu “NVR” vienā pusē un “OB” otrā pusē.

400 mg apvalkotās tabletes: ovālas formas, sarkanas tabletes ar marķējumu “NVR” vienā pusē un “OB” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiska sāpju remdēšana osteoartrīta ārstēšanā.

Mērenu līdz stipru akūto sāpju īslaicīgai remdēšanai, kas saistītas ar:

- primāru dismenoreju,
- zobu ķirurģisko ārstēšanu,
- ortopēdisku operāciju.

Lēmums par selektīvo COX-2 inhibitoru ordinēšanu jāpieņem, izvērtējot vispārējo risku katram pacientam individuāli (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4).

4.2 Devas un lietošanas veids

{Izgudrotais nosaukums} apvalkotās tabletes tiek lietotas perorāli un tās var lietot ar vai bez pārtikas.

Osteoartrīts

Ieteicamā sākuma deva ir 100 mg reizi dienā. Pacienti, uz kuriem tā neiedarbojas, devu var palielināt līdz 200 mg dienā, lietojot vienā vai divās dalītās reizes devās. Pacienti nedrīkst pārsniegt šo devu.

Maksimālais ārstēšanas ilgums klīniskajos pētījumos sastādīja 12 mēnešus.

Akūtas sāpes

Ieteicama deva ir 400 mg reizi dienā. Pacienti nedrīkst pārsniegt šo devu un ārstēšanas ilgums nedrīkst pārsniegt 5 dienas.

Akūtu sāpju remdēšana sakarā ar zobu ķirurģisko ārstēšanu: maksimālais ārstēšanas ilgums klīniskajos pētījumos sastādīja 24 stundas.

Akūtu sāpju remdēšana sakarā ar ortopēdisko operāciju: maksimālais ārstēšanas ilgums klīniskajos pētījumos sastādīja 5 dienas.

Sāpju remdēšana sakarā ar primāro dismenoreju: maksimālais ārstēšanas ilgums klīniskajos pētījumos sastādīja 3 dienas.

Tā kā lumirakoksiba kardiovaskulārais risks var palielināties, pieaugot devai un iedarbības laikam, terapijas laikam jābūt pēc iespējas īsākam un jālieto mazākā efektīvā deva. Pacientiem, īpaši ar osteoartrītu, periodiski jāizvērtē simptomu novēršanas nepieciešamība un atbildes reakcija uz terapiju (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4, 4.8 un 5.1).

Etniskās atšķirības: ieteicamās devas ir vienādas aziātiem, melnādainiem un baltajiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 5.2).

Gados vecāki pacienti: kā gadījumā ar citu zāļu lietošanu gados vecākiem cilvēkiem, labāk uzsākt ārstēšanu ar mazāko ieteicamo devu. Jāievēro piesardzības pasākumi gados vecākiem pacientiem ar osteoartrītu, paaugstinot dienas devu no 100 mg līdz 200 mg (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

CYP2C9 vāji metabolizētāji: nav nepieciešams piemērot devas pacientiem, kas ir zināmi kā CYP2C9 vāji metabolizētāji (skatīt apakšpunktu 5.2).

Aknu darbības traucējumi : nav nepieciešams piemērot devas pacientiem ar nelieliem (*Child-Pugh* 5-6) vai mēreniem (*Child-Pugh* 7-8) aknu darbības traucējumiem. Tomēr jāievēro piesardzības pasākumi un šo pacientu ārstēšana jāuzsāk ar zemāku ieteicamo devu (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.2).

Nieru mazspēja: pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≥ 50 ml/min nav nepieciešams piemērot devas. Lumirakoksibs ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru bojājumiem (gaidāmais kreatinīna klīrenss ≤ 50 ml/min) (skatīt apakšpunktus 4.3, 4.4 un 5.2).

Pediatrija: netika veikti pētījumi par {Izgudrotais nosaukums} lietošanu bērniem, tāpēc tas ir kontrindicēts bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem.

4.3 Kontrindikācijas

- Zināma paaugstināta jutība pret lumirakoksibu vai kādu no palīgvielām.
- Pacientiem ar astmu, akūtu rinītu, deguna polipiem, angioedēmu, nātreni vai citām alerģiska tipa reakcijām pēc acetilsalicilskābes vai NSPL lietošanas.
- Pacientiem ar aktīvu peptisku čūlu vai asiņošanu kuņģa-zarnu traktā.
- Pacientiem ar zarnu iekaisumu.
- Sastrēguma sirds mazspēja (*NYHA* II-IV).
- Zināma sirds išēmiskā slimība, perifēro artēriju slimība un/vai cerebrovaskulārā slimība.
- Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (gaidāmais kreatinīna klīrenss < 50 ml/min).
- Pacientiem ar smagu aknu slimību (*Child-Pugh* ≥ 9).
- Trešajā grūtniecības trimestrī un barojot bērnu ar krūti (skatīt apakšpunktus 4.6 un 5.3).
- Pacientiem vecumā līdz 18 gadiem.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Iedarbība uz kuņģa-zarnu traktu

Pacientiem, kas lietoja lumirakoksibu, novēroja kuņģa-zarnu trakta augšdaļas komplikācijas [perforācijas, čūlas vai asiņošanu (PČA)], dažas no tām noveda pie letālā iznākuma. Klīniskajos pētījumos dažiem pacientiem (<0,3%), kurus ārstēja ar lumirakoksibu, attīstījās perforācijas, obstrukcijas vai asiņošana (POA).

Ieteicams ievērot piesardzības pasākumus, ārstējot pacientus ar augstu kuņģa-zarnu trakta komplikācijas attīstības risku ar NSPL: gados vecākus pacientus, pacientus, kas vienlaikus lieto citus NSPL vai ASA, vai pacientiem ar gastrointestinālu slimību anamnēzē, tādu, kā čūla vai kuņģa-zarnu trakta asiņošana.

Turpmāk kuņģa-zarnu trakta blakusparādību risks palielinās (kuņģa-zarnu trakta čūla vai citas kuņģa-zarnu trakta komplikācijas), kad lumirakoksibu lieto vienlaikus ar acetilsalicilskābi (pat, ja lieto zemas devas). Netika novērotas ievērojamas atšķirības kuņģa-zarnu trakta drošībai starp selektīvu COX-2 inhibitoru + acetilsalicilskābi pret NSPL + acetilsalicilskābi ilgstošajos klīniskajos pētījumos (skatīt apakšpunktu 5.1).

Iedarbība uz nierēm

Nieru prostaglandīniem var būt kompensējoša loma nieru perfūzijas uzturēšanā. Tāpēc traucētas nieru funkcijas apstākļos lumirakoksiba lietošana var izraisīt prostaglandīnu sekrēcijas samazināšanos un sekundāru nieru asins plūsmas samazināšanos, tādējādi traucējot nieru funkciju.

Lielāks risks novērot šo reakciju ir pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, nekompensētu sirds mazspēju vai cirozi anamnēzē, un pacientiem, kas lieto diurētiskos līdzekļus vai AKE inhibitorus. Šiem pacientiem jāapsver nieru funkcijas novērošana. Jāievēro piesardzība, uzsākot ārstēšanu ar lumirakoksibu pacientiem ar dehidratāciju. Ieteicams rehidratēt pacientus pirms uzsākt ārstēšanu ar lumirakoksibu.

Hipertensija un tūska

Tāpat kā citu zāļu lietošanas gadījumā, kas nomāc prostaglandīnu sintēzi, klīniskajos pētījumos pacientiem, kas lietoja lumirakoksibu, novēroja šķidruma aizturi un tūsku. Tāpēc lumirakoksibs piesardzīgi jālieto pacientiem ar sirds mazspēju, kreisā kambara darbības traucējumiem vai hipertensiju anamnēzē, kā arī pacientiem, kuriem anamnēzē ir tūska citu iemeslu dēļ. Ja ir klīniski pierādījumi par šo pacientu stāvokļa pasliktināšanos, jāveic adekvāti pasākumi, ieskaitot lumirakoksiba lietošanas pārtraukšanu.

Ja lumirakoksibu lieto gados vecāki pacienti un pacienti ar vidēji smagu nieru, aknu vai sirds darbības traucējumiem, jānodrošina adekvāta medicīniskā novērošana.

Iedarbība uz aknām

Ir saņemti ziņojumi par alanīna aminotransferāzes (ALT) un/vai aspartāta aminotransferāzes (AST) līmeņa paaugstināšanos, kas trīs reizes pārsniedz normas maksimālo robežu (>3xULN) placebo/aktīvi kontrolētajā zāļu pētījumā apmēram 1,2% pacientu klīniskajos pētījumos līdz vienam gadam ar lumirakoksiba 100 mg un 200 mg dienas devu. Ievērojamu paaugstināšanos (>8xULN) novēroja 0,3% pacientu ar 100 mg devu vienu vai divas reizes dienā un 0,6% pacientu, kas lietoja 200 mg devu reizi dienā.

Pastāvīga 400 mg dienas devas lietošana bija saistīta ar biežāku un ievērojamu ALT/AST līmeņa paaugstināšanos. Ilgstošā kontrolētā pētījumā ar lumirakoksiba dienas devu 400 mg tika ziņots par retiemi hepatīta gadījumiem (skatīt apakšpunktu 4.8).

Jānovēro visi pacienti, kuriem ir simptomi un/vai pazīmes, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, vai kuriem aknu funkciju testa rezultāti nebija normāli. Ja novēro aknu mazspējas pazīmes vai aknu funkciju testa rezultāti uzrāda anomālijas (ALT vai AST>3xULN), lumirakoksiba lietošana jāpārtrauc.

Iedarbība uz kardiovaskulāro sistēmu

COX-2 selektīvie inhibitori neaizstāj ASA kardiovaskulāro trombembolisko slimību profilaksei to antitrombocitārās darbības trūkuma dēļ. Tādēļ antitrombocitārā terapija nav jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 5.1).

Klīniskie pētījumi liecina, ka selektīvo COX-2 inhibitoru grupas zālēm, salīdzinot ar placebo un dažiem NSPL, var būt trombožu risks (īpaši miokarda infarkta (MI) un insulta). Tā kā lumirakoksiba kardiovaskulārais risks var palielināties, pieaugot devai un iedarbības laikam, terapijas laikam jābūt pēc iespējas īsākam un jālieto mazākā efektīvā deva. Pacientiem, īpaši ar osteoartrītu, periodiski jāizvērtē simptomu novēršanas nepieciešamība un atbildes reakcija uz terapiju (skatīt apakšpunktus 4.2, 4.3, 4.8 un 5.1).

Pacientiem ar nozīmīgiem kardiovaskulāriem riska faktoriem (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts, smēķēšana) lumirakoksibu var ordinēt tikai pēc rūpīgas apsvēršanas (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ādas reakcijas

Par nopietnām ādas reakcijām, dažas no kurām var būt letālas, ieskaitot eksfoliatīvu dermatītu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermālu nekrolīzi, ziņots ļoti reti saistībā ar NSPL un dažu selektīvu COX-2 inhibitoru lietošanu pēcreģistrācijas novērošanas laikā. Paaugstinātu šo reakciju risku pacientiem parasti novēro terapijas kursa sākumā: lielākajā daļā gadījumu reakcijas sākās terapijas pirmajā mēnesī. Ir saņemti ziņojumi par smagām, ar paaugstinātu jutīgumu saistītām reakcijām (tādām, kā anafilaktiskais šoks un angioedēma) pacientiem, kas lietoja lumirakoksibu. Dažu selektīvo COX-2 inhibitoru lietošana pacientiem ar jebkādu alerģiju pret zālēm anamnēzē bija saistīta ar paaugstinātu ādas reakciju risku. Lumirakoksiba lietošana jāpārtrauc tiklīdz uz ādas parādās pirmie izsitumi, gļotādas bojājumi vai jebkādas citas paaugstinātas jutības pazīmes.

Vispārēji norādījumi

Ja ārstēšanas laikā pacientam novēro jebkuras augstāk minētās orgānu sistēmas funkcijas pasliktināšanos, tad ir attiecīgi jāīsteno un jāapsver iespēja pārtraukt lumirakoksiba terapiju.

Lumirakoksibu, tāpat kā citas COX-2 nomācošās zāles, nav ieteicams lietot sievietēm, kas vēlas ieņemt bērnu (skatīt apakšpunktu 4.6).

Kā citu NSPL gadījumā, lumirakoksibs var maskēt drudzi un citas iekaisuma vai infekcijas pazīmes.

{Izgudrotais nosaukums} 100 mg un 200 mg apvalkotās tabletes satur laktozi (attiecīgi 23,3 mg un 46,6 mg). Pacientiem ar reti sastopamo iedzimto galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes nepietiekamību vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nevajadzētu lietot 100 mg un 200 mg apvalkotās tabletes. Tomēr {Izgudrotais nosaukums} 400 mg apvalkotās tabletes nesatur laktozi.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Perorālie antikoagulanti: Zāļu mijiedarbības pētījumā veseliem pacientiem, kuri lietoja varfarīnu, lumirakoksiba 400 mg devas lietošana reizi dienā piecu dienu periodā bija saistīta ar protrombīna laika palielināšanos aptuveni par 15%. Tāpēc jānovēro antikoagulanta aktivitāte pacientiem, kuri lieto varfarīnu vai tam līdzīgas vielas, it īpaši dažu dienu periodā pēc lumirakoksiba ordinēšanas vai devas izmaiņas.

Diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori un angiotenzīna II antagonisti: NSPL var samazināt diurētisko līdzekļu un hipotensīvo līdzekļu iedarbību. Dažiem pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem (piemēram, dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem) AKE inhibitoru vai angiotenzīna II antagonistu vienlaicīga lietošana, ka arī ciklooksigenāzi nomācošo vielu lietošana var izraisīt nieru funkciju turpmāku pasliktināšanos, ieskaitot iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Šīs mijiedarbības iespējas jāapsver pacientiem, kas lieto lumirakoksibu vienlaikus ar AKE inhibitoriem vai angiotenzīna II antagonistiem. Tāpēc ordinējot šo kombināciju jāievēro piesardzība, it īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacienti adekvāti jāhidratē, jānovēro nieru funkcija pēc vienlaicīgās ārstēšanas sākuma un periodiski ārstēšanas laikā.

Citi NSPL: Lumirakoksibu var lietot kopā ar mazām aspirīna devām. Jāizvairās no lumirakoksiba vienlaicīgas lietošanas kopā ar lielām aspirīna devām, citiem NSPL vai COX-2 inhibitoriem.

Ciklosporīns vai takrolims: Kaut gan šo zāļu mijiedarbība ar lumirakoksibu nav pētīta, ciklosporīna vai takrolima vienlaicīga lietošana kopā ar NSPL var palielināt ciklosporīna vai takrolima nefrotoksisko iedarbību. Jāveic nieru funkciju novērošana, kad lumirakoksibu lieto kopā ar kādu no šīm zālēm.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lumirakoksiba oksidatīvo metabolismu saista galvenokārt ar CYP2C9. *In vitro* pētījumi norāda, ka lumirakoksibs nav nozīmīgs citu citohroma P450 enzīma izoformu inhibitors, ieskaitot CYP1A2, CYP2C8, CYP 2C19, CYP2D6, CYP2E1 un CYP3A4. Pamatojoties uz šiem pētījumiem, lumirakoksibam ir zems potenciāls mijiedarboties ar savienojumiem, ko atbrīvo citohroms P450, izņemot CYP2C9, jo pastāv CYP2C9 kopīgi ievadīto substrātu samazinātas atbrīvošanas iespēja.

In vivo pētījumi liecina, ka lumirakoksibam ir zems potenciāls mijiedarboties ar CYP2C9 substrātiem. Tomēr jāievēro piesardzība, kad lumirakoksibu lieto kopā ar CYP2C9 substrātiem, kuriem ir ļoti šaurs terapeitiskais indekss, kā fenitoīns un varfarīns.

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, mijiedarbībai, kas saistīta ar plazmas proteīniem, nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz lumirakoksibu vai vienlaicīgi lietotām zālēm.

Lumirakoksiba iedarbība uz citu zāļu farmakokinētiku

Varfarīns: Pētījumā ar varfarīnu, kuru uzskata par CYP2C9 substrātu, kas ir jutīgs pret mijiedarbību, vienlaikus lietojot lumirakoksiba 400 mg devu, nebija iedarbības uz R-varfarīna vai S-varfarīna plazmas AUC, C_{max} vai T_{max}. Salīdzinot ar placebo, S-7-OH varfarīna metabolīta izdalīšanās urīnā bija aptuveni par 25% zemāka pacientiem, kurus ārstēja ar lumirakoksibu.

Metotreksāts: Vienlaicīgai lumirakoksiba 400 mg devas lietošanai reizi dienā nav klīniski nozīmīgas iedarbības uz metotreksāta plazmas farmakokinētiskām īpašībām, saistību ar plazmas proteīniem vai izdalīšanos ar urīnu un 7-hidroksimetotreksāta metabolīta veidošanos.

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi: Vienlaicīga lumirakoksiba lietošana neietekmē perorālo kontraceptīvo līdzekļu farmakokinētiskās īpašības līdzsvara koncentrācijas apstākļos vai etinilestradiola un levonorgestrela iedarbību. Tāpēc, lietojot lumirakoksibu, izmaiņas perorālo kontraceptīvo līdzekļu lietošanā nav nepieciešamas.

Litiji: NSPL izraisa litija līmeņa paaugstināšanos plazmā un samazina litija izdalīšanos caur nierēm, tāpēc pacientiem, kuri vienlaikus lieto lumirakoksibu un litiju, rūpīgi jānovēro litija intoksikācijas simptomi.

Citu zāļu iedarbība uz lumirakoksiba farmakokinētiku

Flukonazols: Lumirakoksiba vienlaicīgai lietošanai ar flukonazolu, kas ir spēcīgs CYP2C9 inhibitors, nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz lumirakoksiba farmakokinētiskām īpašībām vai COX-2 selektivitāti.

Omeprazols: Omeprazolam nav ietekmes uz lumirakoksiba farmakokinētiskām īpašībām.

Antacīdie līdzekļi: (alumīnija hidroksīds/magnija hidroksīds) nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz lumirakoksiba farmakokinētiskām īpašībām.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Lumirakoksibu, tāpat kā citus COX-2 nomācošus līdzekļus, nav ieteicams lietot sievietēm, kuras plāno grūtniecību.

Lumirakoksiba lietošana ir kontrindicēta grūtniecības pēdējos 3 mēnešos, jo, tāpat kā citas zāles, kas nomāc prostaglandīnu sintēzi, tas var izraisīt dzemdes kontrakciju trūkumu un *ductus arteriosus* priekšlaicīgu slēgšanos.

Lumirakoksiba lietošana grūtniecēm nav pētīta adekvātā un labi kontrolētā klīniskā pētījumā, tāpēc to nevajadzētu lietot pirmajos 6 grūtniecības mēnešos, ja vien potenciālais ieguvums neaizņemas potenciālo risku auglim.

Zīdīšana

Nav datu par lumirakoksiba izdalīšanos ar mātes pienu. Lumirakoksibs izdalās žurku pienā. Sievietēm, kuras lieto lumirakoksibu, jāpārtrauc bērna barošana ar krūti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi lai novērtētu lumirakoksiba ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacientiem, kuri, lietojot lumirakoksibu, izjūt reiboni, vertigo vai miegainību, vajadzētu atturēties no transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos lumirakoksiba drošību novērtēja, novērojot aptuveni 7 000 pacientus, ieskaitot aptuveni 4 000 pacientus ar OA un 2 100 pacientus ar RA (aptuveni 1 100 pacientus ar OA vai RA ārstēja 6 mēnešus, un 530 pacientus ar OA ārstēja 1 gadu).

Klīniskajos pētījumos tika ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām, kuru sastopamība bija lielāka nekā placebo pacientiem ar OA vai RA, kuri tika ārstēti ar lumirakoksiba 200 mg devu reizi dienā laika periodā līdz vienam gadam (aptuveni 920 pacienti trīs mēnešus un aptuveni 250 pacienti vienu gadu).

[Bieži (>1/100, <1/10) Retāk (>1/1 000, <1/100) Reti (>1/10 000, <1/1 000) Ļoti reti (<1/10 000)]

Infekcijas

Bieži: gripai līdzīgi simptomi, respiratorā trakta infekcijas (piemēram, bronhīts), urīnceļu infekcijas.
Retāk: kandidoze, ausu infekcijas, *herpes simplex*, zobu infekcijas.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: anēmija.

Reti: pancitopēnija, neitropēnija, leukopēnija.

Psihiskie traucējumi

Retāk: depresija, bezmiegs, nemiers.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: reiboņi, galvassāpes.

Retāk: ģībonis, samazināts jutīgums, migrēna, parestēzija, garšas zudums, vertigo, troksnis ausīs.

Acu slimības

Retāk: konjunktivīts, acu sausums, redzes traucējumi (piemēram, neskaidra redze).

Reti: keratīts.

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: palpitācija, miokarda infarkts*.

Reti: sirds mazspēja, pirmās pakāpes atrioventrikulārā blokāde.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: venoza nepietiekamība, hipotensija, insults*.

Respiratorās slimības

Bieži: klepus, faringīts.

Retāk: aizdusa, deguna asiņošana, rinīts, sinusu aizsprostojums, astma

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: sāpes vēderā, aizcietējumi, caureja, dispepsija, nelabums, vemšana, meteorisms.

Retāk: kuņģa-divpadsmitpirkstu zarnas čūla, gastroduodenīts, ezofagīts, vēdera uzpūšanās, aftozs stomatīts, sausums mutē, disfāģija, diskomforta sajūta epigastrijā, atraugas, kuņģa-barības vada refluksa ezofagīts, gingivīts, paaugstināts skābums kuņģī, zobu sāpes.

Reti: kuņģa-zarnu trakta asiņošana.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Reti: holecistīts, holelitiāze, hepatīts.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: sasitumi, ekzantēma, nieze, izsitumi, nātrene.

Reti: angioedēma.

Skeleta-muskuļu sistēmas bojājumi

Retāk: locītavu tūska, muskuļu krampji, sāpes locītavās.

Nieru un urīnceļu traucējumi

Retāk: urinācijas traucējumi, bieža urinēšana, cistīts.

Reti: hromatūrija, nieru mazspēja.

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības

Reti: erekcijas traucējumi.

Vispārēji traucējumi

Bieži: nogurums, tūska (piemēram, apakšējās ekstremitātēs).

Retāk: palielināta vai samazināta ēstgriba, sāpes krūškurvī, drebuļi, slāpes.

Reti: anafilaktiskas reakcijas.

Izmeklējumi

Retāk: paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis, ķermeņa masas pieaugums.

Reti: paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts glikozes līmenis asinīs.

* Kā liecina ilgstošu placebo un aktīvi kontrolētu klīnisko pētījumu datu analīze, dažu selektīvo COX-2 inhibitoru lietošana bija saistīta ar paaugstinātu nopietnu arteriālo trombožu risku, tai skaitā miokarda infarktu un insultu. Ņemot vērā esošos datus ir maz ticams, ka šādu gadījumu absolūtā riska pieaugums pārsniegs 1% gadā (retāk).

Aptuveni 1 100 pacientu lietoja lumirakoksibu pretsāpju iedarbības klīniskajā pētījumā (pēcoperācijas zobu sāpes, primārā dismenoreja un sāpes pēc ortopēdiskas operācijas). Nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs profilam, par kuru saņemti ziņojumi no OA un RA pētījumiem. Pētījumos par sāpēm pēc ortopēdiskām operācijām visbiežāk saņemti ziņojumi par anēmiju, kaut gan to biežums bija līdzīgs placebo.

Ir saņemti ziņojumi par šādām smagām nevēlamām blakusparādībām saistībā ar NSPL lietošanu, ko nevar izslēgt arī lumirakoksibam: nefrotoksicitāte, ieskaitot intersticiālo nefrītu, nefrotisko sindromu un nieru mazspēju; hepatotoksicitāte, ieskaitot aknu mazspēju un dzelti; ādas un gļotādas bojājumiem un smagas ādas reakcijas.

Salīdzinot ar 200 mg dienas devu, 400 mg lumirakoksiba dienas deva saistīta ar relatīvi augstu zāļu blakusparādību biežumu, it īpaši gastrointestinālo, neiroloģisko un psihisko slimību gadījumi.

4.9 Pārdozēšana

Nav klīniskas pieredzes ar pārdozēšanas gadījumiem. Pacientiem ar reimatoīdo artrītu tika ievadītas vairākas lumirakoksiba 1 200 mg devas reizi dienā 4 nedēļu periodā, kura laikā netika novērotas klīniski nozīmīgas blakusparādības.

Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jānodrošina adekvāta medicīniskā palīdzība, piemēram, kuņģa skalošana, klīniska novērošana un simptomātiska terapija nepieciešamības gadījumā.

Lielās saistības ar proteīniem dēļ, hemodialīze nav efektīva metode zāļu izvadīšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Nesteroīdi pretiekaisuma un pretreimatisma līdzekļi, koksibi, ATĶ kods: M01 AH 06

Darbības mehānisms

Lumirakoksibs ir iekšķīgi lietojams, aktīvs, selektīvs ciklooksigenāzes-2 (COX-2) inhibitors, lietojot klīniskās devās.

Ciklooksigenāze atbild par prostaglandīnu veidošanos. Ir identificētas divas enzīmu izoformas: COX-1 un COX-2. COX-2 ir enzīma izoforma, kuru inducē pro-iekaisuma stimul, un pastāv pieņēmums, ka tā ir primāri atbildīga par sāpju, iekaisuma un drudža prostanoīdu mediatoru sintēzi. COX-2 piedalās arī ovulācijā, implantācijā un *ductus arteriosus* slēgšanā, nieru funkciju un centrālās nervu sistēmas (drudža,

sāpju uztveres un izziņas funkciju) regulēšanā. COX-2 ir arī nozīme čūlu sadzīšanā. Cilvēkiem COX-2 tika konstatēts audos ap kuņģa čūlu, bet tā saistība ar čūlas sadzīšanu nav noteikta.

Atšķirība antitrombocitārajā aktivitātē starp dažiem COX-1 nomācošiem NSPL un COX-2 selektīviem inhibitoriem var būt klīniski nozīmīga pacientiem, kuriem ir trombembolisku reakciju risks. COX-2 selektīvie inhibitori samazina sistēmiskā (un tāpēc iespējams endoteliālā) prostaciklīna veidošanos, neietekmējot tromboksānu trombocītos. Šo novērojumu klīniskā nozīme nav noteikta. Klīniskajos farmakoloģiskajos pētījumos lumirakoksibs uzrādīja no devas atkarīgu COX-2 inhibēšanu plazmā, nenomācot COX-1. COX-2 selektīvā inhibēšana, ko nodrošina lumirakoksibs, rada pretiekaisuma un pret sāpju iedarbību. 100 mg, 200 mg vai 400 mg devu lietošana reizi dienā izraisa maksimāli >90% COX-2 nomākumu. Nenovēro nozīmīgu COX-1 nomākumu (novērtējot kā *ex vivo* tromboksāna B₂ nomākumu), lietojot līdz pat 800 mg devas veselīem brīvprātīgiem. Lietojot lumirakoksiba 800 mg devas dienā, nenovēroja klīniski nozīmīgu kuņģa prostaglandīnu sintēzes nomākumu un iedarbību uz trombocītu funkcijām.

Efektivitāte

Pacientiem ar osteoartrītu lumirakoksiba devas līdz pat 200 mg reizi dienā ievērojami samazināja sāpju sajūtas, novērsa stīvumu, uzlaboja funkcijas un arī pacienta slimības statusa novērtējumu. Šie ieguvumi saglabājās līdz pat 52 nedēļām. Palielinot devu līdz 400 mg dienā, nav papildus ieguvuma.

Klīniskajos pētījumos lumirakoksibs 400 mg devā samazināja sāpes akūtos analgētiskajos modeļos zobu sāpju gadījumos pēc operācijām, pie sāpēm pēc ortopēdiskām operācijām un primārās dismenorejas gadījumos. Vienas devas testos zobu sāpju gadījumos pēc operācijas, pret sāpju iedarbības sākumu novēroja 45 minūšu laikā, kas turpinājās 24 stundas pēc lietošanas. Īstermiņa daudzdevu klīniskajos pētījumos ar sāpēm pēc ortopēdiskām operācijām un sāpēm primārās dismenorejas gadījumos, lumirakoksiba 400 mg deva reizi dienā bija efektīva sāpju remdēšanai.

Drošība

Terapeitisks artrīta pētījums un gastrointestinālo slimību tests (TAPGST)

TAPGST - 12 mēnešu dubultmaskēts III fāzes pētījums iekļāva 18 325 OA pacientu, kas randomizēti lietoja lumirakoksibu 400 mg devā iekšķīgi reizi dienā (divas līdz četras reizes pārsniedzot ieteicamo OA devu), naproksēnu 500 mg devas divas reizes dienā vai ibuprofēnu 800 mg devas trīs reizes dienā. TAPGST iekļāva pacientus, kuri lietoja ASA nelielās devās (75-100 mg dienā) primārai un sekundārai sirds koronārās slimības profilaksei. Randomizāciju noslāņoja ASA nelielo devu lietošana (24% pacientu no kopējās pētījuma grupas) un vecums.

Gastrointestinālā iedarbība TAPGST (12 mēnešu pētījums)

Pirmais beigu punkts bija laiks līdz noteiktu vai iespējamu augšējā kuņģa-zarnu trakta (*upper gastrointestinal tract ulcer* - UGIT) komplikāciju (POA) konstatēšanai.

- Grupā, kas nelietoja aspirīnu nelielās devās, POA biežums bija 14/6 950 pacientiem (0,2%), kas lietoja lumirakoksibu, salīdzinot ar 64/6 968 pacientiem (0,92%), kas lietoja NSPL, ar riska koeficientu (RK) 0,21 [95% CI 0,12-0,37] $p < 0,0001$.
- ASA nelielo devu grupā POA biežums bija 15/2 167 pacientiem (0,69%), kas lietoja lumirakoksibu, salīdzinot ar 19/2 159 pacientiem (0,88%), kas lietoja NSPL, ar RK 0,79 [95% CI 0,40-1,55] (nav statistiski nozīmīgs).
- Kopējā grupā POA biežums bija 29/9 117 pacientiem (0,32%), kas lietoja lumirakoksibu, salīdzinot ar 83/9 127 pacientiem (0,91%), kas lietoja NSPL, ar RK 0,34 [95% CI 0,22-0,52] $p < 0,0001$.

Kardiovaskulārā iedarbība TAPGST grupā (12 mēnešu pētījums)

Pirmais kardiovaskulārais (KV) beigu punkts bija antitrombocitāro dalībnieku sadarbības (ATDS) robeža: apstiprināts vai iespējams miokarda infarkts (klīniskais vai slēptais), insults (išēmiskais vai hemorāģiskais) un KV nāve. Netika konstatētas nozīmīgas atšķirības starp lumirakoksibu un NSPL.

Tomēr lumirakoksiba ATDS slimību koeficients bija skaitliski augstāks, nekā naproksēnam, bet zemāks nekā ibuprofēnam.

- Grupā, kas nelietoja aspirīnu nelielās devās, ATDS slimību biežums bija 35/6950 pacientiem (0,50%), kas lietoja lumirakoksibu, salīdzinot ar 27/6 968 pacientiem (0,39%), kas lietoja NSPL, ar RK 1,22 [95% CI 0,74-2,02] $p=0,4343$. Atsevišķi salīdzinot ar ibuprofēnu un naproksēnu, riska koeficients (RK) bija attiecīgi 0,94 [95% CI 0,44-2,04] $p=0,8842$ un 1,49 [95% CI 0,76-2,92] $p=0,2417$.
- ASA nelielo devu grupā ATDS slimību biežums bija 24/2 167 pacientiem (1,11%), kas lietoja lumirakoksibu, salīdzinot ar 23/2 159 pacientiem (1,07%), kas lietoja NSPL, ar RK 1,04 [95% CI 0,59-1,84] $p=0,8918$. Atsevišķi salīdzinot ar ibuprofēnu un naproksēnu, RK bija attiecīgi 0,56 [95% CI 0,20-1,54] $p=0,2603$ un 1,42 [95% CI 0,70-2,90] $p=0,3368$.
- Kopējā grupā ATDS slimību biežums bija 59/9 117 pacientiem (0,65%), kas lietoja lumirakoksibu, salīdzinot ar 50/9 127 pacientiem (0,55%), kas lietoja NSPL, ar RK 1,14 [95% CI 0,78-1,66] $p=0,5074$. Atsevišķi salīdzinot ar ibuprofēnu un naproksēnu, RK bija attiecīgi 0,76 [95% CI 0,41-1,40] $p=0,3775$ un 1,46 [95% CI 0,89-2,37] $p=0,1313$.

MI TAPGST grupā (12 mēnešu pētījums)

Netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp MI biežumu lumirakoksibam un NSPL (klīniskais MI un slēptais MI).

- Grupā, kas nelietoja aspirīnu nelielās devās, MI gadījumu biežums bija 14/6 950 pacientiem (0,20%), kas lietoja lumirakoksibu, salīdzinot ar 9/6 968 pacientiem (0,13%), kas lietoja NSPL, ar RK 1,47 [95% CI 0,63-3,39] $p=0,3706$. Atsevišķi salīdzinot ar ibuprofēnu un naproksēnu, RK bija attiecīgi 0,75 [95% CI 0,20-2,79] $p=0,6669$ un 2,37 [95% CI 0,74-7,55] $p=0,1454$.
- ASA nelielo devu grupā MI gadījumu biežums bija 9/2 167 pacientiem (0,42%), kas lietoja lumirakoksibu, salīdzinot ar 8/2 159 pacientiem (0,37%), kas lietoja NSPL, ar RK 1,14 [95% CI 0,44-2,95] $p=0,7899$. Atsevišķi salīdzinot ar ibuprofēnu un naproksēnu, RK bija attiecīgi 0,47 [95% CI 0,04-5,14] $p=0,5328$ un 1,36 [95% CI 0,47-3,93] $p=0,5658$.
- Kopējā grupā MI gadījumu biežums bija 23/9 117 pacientiem (0,25%), kas lietoja lumirakoksibu, salīdzinot ar 17/9 127 pacientiem (0,19%), kas lietoja NSPL, ar RK 1,31 [95% CI 0,70-2,45] $p=0,4012$. Atsevišķi salīdzinot ar ibuprofēnu un naproksēnu, RK bija attiecīgi 0,66 [95% CI 0,21-2,09] $p=0,4833$ un 1,77 [95% CI 0,82-3,84] $p=0,1471$.

Lumirakoksiba kardiovaskulārā drošība pēc 1 gada lietošanas nav noteikta.

Ietekme uz sirdi un nierēm TAPGST (12 mēnešu pētījums)

Sistoliskā asinsspiediena vidējā vērtība sākumpunktā bija +0,4 mm Hg lumirakoksibam un +2,1 mm Hg NSPL ($p<0,0001$). Diastoliskā asinsspiediena vidējā vērtība sākumpunktā bija -0,1 mm Hg lumirakoksibam un +0,5 mm Hg NSPL ($p<0,0001$). Terapijas pārtraukšanas gadījumu skaits tūskas dēļ lumirakoksibam (43) un NSPL (55) ievērojami neatšķīrās. Terapijas pārtraukšanas gadījumu skaits hipertensijas dēļ lumirakoksibam (37) un NSPL (52) arī ievērojami neatšķīrās.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Lumirakoksibs ātri absorbējas pēc iekšķīgas lietošanas. 15 minūtes pēc 400 mg devas lietošanas, koncentrācija plazmā sasniedz 0,6 $\mu\text{g/ml}$, kas ir pietiekami, lai izraisītu vairāk nekā 90% COX-2 nomākumu. Vidējais t_{max} ir aptuveni 2 stundas pēc lietošanas. Devu diapazonā no 25 līdz 800 mg, AUC palielinās proporcionāli devai un augstākā plazmas koncentrācijas (C_{max}) ir aptuveni proporcionāla devai. Pēc 400 mg lietošanas reizi dienā, C_{max} ir aptuveni 9 $\mu\text{g/ml}$ un AUC ir aptuveni 31 $\mu\text{g h/ml}$.

Lumirakoksiba absolūtā biopieejamība ir aptuveni 74%.

Pārtikai nav ievērojamas ietekmes uz lumirakoksiba $C_{\max}$ vai AUC, neatkarīgi no tā, vai tiek lietotas 200 mg vai 400 mg {Izgudrotais nosaukums} apvalkotās tabletes ar augsta tauku satura maltīti. {Izgudrotais nosaukums} apvalkotās tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Sadale organismā

Lumirakoksibs plaši saistās ar plazmas olbaltumvielām, ($\geq 98\%$), un saistība nekorelē ar koncentrāciju virs diapazona 0,1 līdz 100 $\mu\text{g/ml}$.

Šķietamais sadales tilpums (V_{ss}) ir 9 l.

Pēc aptuveni 5 stundām pēc lietošanas, lumirakoksiba koncentrācija sinoviālajā šķīdumā pacientiem ar reimatoīdo artrītu bija augstāka nekā plazmā un būtībā saglabājās augstāka atlikušo devu intervālā (AUC_{12-24} sinoviālajā šķīdumā bija 2,6 reizes augstāka nekā plazmā). Netika novērotas atšķirības starp lumirakoksiba saistību ar proteīniem sinoviālajā šķīdumā salīdzinot ar saistību ar plazmas proteīniem.

Lumirakoksibs šķērso placentu žurkām un trušiem.

Vienu stundu pēc ^{14}C -apzīmētā lumirakoksiba iekšķīgas ievadīšanas žurkām, attiecība starp radioaktivitāti, kas noteikta iekaisuma vietā un to, kas noteikta asinīs, bija 2:1 un četras stundas pēc devas ievadīšanas bija 8:1. Tas norāda uz to, ka lumirakoksibs un/vai tā metabolīti galvenokārt izplatās un paliek iekaisušajos audos.

Biotransformācija

Cilvēkiem lumirakoksibs tiek plaši metabolizēts aknās. Lumirakoksiba oksidatīvais metabolisms tiek saistīts galvenokārt ar CYP2C9.

Plazmā neizmainītais lumirakoksibs ir galvenā sastāvdaļa no visiem ar zālēm saistītajiem metabolītiem. Plazmā tika konstatēti trīs galvenie metabolīti: 4'-hidroksilumirakoksibs, 5-karboksilumirakoksibs un 4'-hidroksi-5-karboksilumirakoksibs. Papildus veidojas šo metabolītu dažādi konjugāti (glikuronīdi un sulfāti). 4'-hidroksimetabolītam ir līdzīga iedarbība un COX-2 selektivitāte kā lumirakoksibam.

4'-hidroksi metabolīta koncentrācija plazmā un sinoviālajā šķīdumā ir zema, tādēļ, maz ticams, ka tas veicinās lumirakoksiba efektivitāti. Citi metabolīti, kā COX-1 vai COX-2 inhibitori, nav aktīvi.

Eliminācija

Lumirakoksibs pārsvarā tiek metabolizēts aknās. Pēc vienas lumirakoksiba 400 mg devas lietošanas veseliem pacientiem, 54% metabolītu tika izvadīti ar urīnu un 43% ar fekālijām. Tikai aptuveni 5% no lietotās devas tika izvadīti kā neizmainīts lumirakoksibs.

Plazmas klīrenss ir 7,7 l/h.

Lumirakoksiba vidējais plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 4 stundas. Lumirakoksibs neuzkrājas plazmā, lietojot vienu vai divas reizes dienā, un līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pirmajā lietošanas dienā, nepalielinoties $C_{\max}$ vai AUC pēc deva palielināšanas.

Pacientu raksturojums

Dzimums:

Lumirakoksiba lietošanai nav atšķirības starp vīriešiem un sievietēm.

Gados vecāki pacienti:

Gados vecākiem pacientiem (vecākiem par 65 gadiem) tika novērota AUC palielināšanās par 15% salīdzinājumā ar jaunākiem pacientiem. Devas regulēšana gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama.

Rase:

Lumirakoksiba farmakokinētiskās īpašības ir līdzīgas aziātiem, melnādainiem un baltajiem pacientiem.

CYP2C9 polimorfisms:

Balstoties uz lumirakoksiba iedarbības un farmakoģenētiskās analīzi, nav atklāti pierādījumi, kas liecinātu par to, ka lumirakoksiba iedarbības paaugstināšanās raksturīga pacientiem ar CYP2C9 genotipiem, kas saistīts ar samazinātu metabolisma klīrensu. Devas regulēšana pacientiem, kas ir vāji CYP2C9 metabolizētāji, nav nepieciešama.

Aknu mazspēja:

Salīdzinot ar veselīgiem pacientiem, lumirakoksiba lietošana netika izmainīta pacientiem ar vidējiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klasifikācija 7-8). Abu grupu starpā netika novērotas atšķirības starp saistīšanos ar plazmas proteīniem. Tāpēc nav vajadzīga devas piemērošana pacientiem ar nelieliem un vidējiem aknu darbības traucējumiem. Lumirakoksiba farmakokinētiskās īpašības netika pētītas pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* ≥ 9).

Nieru mazspēja:

Ievadot lumirakoksibu pacientiem ar nieru mazspēju beigu stadijā, tika novērota lumirakoksiba $C_{\max}$ samazināšanās par 33% un AUC samazināšanās par 27%, salīdzinot ar veselīgiem pacientiem. Vidējā aktīvā 4'-hidroksi-lumirakoksiba metabolīta iedarbība kopumā bija nemainīga. Lumirakoksiba saistība ar plazmas proteīniem bija līdzīga gan veselīgiem pacientiem, gan pacientiem ar nieru mazspēju beigu stadijā. Dialīzei nav ietekmes uz lumirakoksiba vai tā aktīvo metabolītu iedarbību. Tādējādi nav nepieciešama devas piemērošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Lai gan nieru mazspēja būtiski neietekmē lumirakoksiba vai tā aktīvo metabolītu farmakokinētiskās īpašības, lumirakoksiba lietošana pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nieru mazspēju ir kontrindicēta, jo sakarā ar ciklooksigenāzes inhibīciju iespējama nieru funkciju turpmāka pasliktināšanās (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Pacientiem ar hipertensiju:

Lumirakoksibs neietekmē asinsspiediena kontroli pacientiem ar hipertensiju, un, attiecībā uz jaunatklātiem hipertensijas gadījumiem klīniskajos pētījumos, neatšķiras no placebo.

Bērniem:

Lumirakoksiba farmakokinētiskās īpašības bērniem nav pētītas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos pētījumos, lumirakoksibs pierādīja, ka nav mutagēns vai kancerogēns. Hromosomu novirzes tika stimulētas V79 šūnās pie lielas, citotoksiskas lumirakoksiba koncentrācijas, kurai nav bioloģiskas saistības cilvēkiem. Trīs pētījumos *in vivo*, kas tika veikti ar žurkām, netika iegūtas norādes par genotoksisku potenciālu (mikrokodolu testos kaulu smadzenēs un aknās, un atsevišķu aknu šūnu pārbaudēs).

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām un pērtiķiem mērķa orgāni bija kuņģa-zarnu trakts un nieres. Sistēmiskā iedarbība devās bez blakusparādību konstatēšanas, šiem mērķa orgāniem žurkām (26-nedēļu pētījums) un pērtiķiem (39-nedēļu pētījums) bija 6,5 un 22 reizes lielāka nekā tiem vīriešiem, kas attiecīgi lietoja 200 mg terapeitisko devu.

Lumirakoksibs nebija teratogēns reproduktīvās toksicitātes pētījumos, ko veica ar žurkām un trušiēm lietojot devas, kas attiecīgi 10,4 (žurkām) un 38 (trušiēm) reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību, salīdzinot ar terapeitisko līmeni cilvēkam, lietojot 200 mg devas. Žurkām pirms implantācijas zaudējuma biežuma palielinājumu novēroja pie devas 100 mg/kg/dienā, (10,4 reizes pārsniedzot 200 mg terapeitisko devu cilvēkam), kas izraisīja reproduktīvo toksicitāti.

Rezorbcijas sastopamība trušiem palielinājās aptuveni 9 reizes salīdzinājumā ar iedarbību cilvēkiem pēc 200 mg devas lietošanas. Devās bez iedarbības uz embriju/augli, sistēmiskā iedarbība bija 8,6 (žurkām) un 2,2 (trušiem) reizes lielāka salīdzinot ar cilvēkiem pēc 200 mg terapeitiskās devas lietošanas. Pirms un pēcdzemdību attīstības pētījumā žurkām tika novērots palielināts nedzīvu jaundzimušo skaits un samazināta embriju/augļa izdzīvošana, mātei lietojot toksiskas devas ≥ 3 mg/kg.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Apvalkotās tabletes 100 mg:

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze, kroskarmeloze, nātrijs sāls, laktozes monohidrāts, povidons, titāna dioksīds, magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Hipromeloze, makrogols, talka, sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172) un titāna dioksīds (E171)

Apvalkotās tabletes 200 mg:

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze, kroskarmeloze, nātrijs sāls, laktozes monohidrāts, povidons, titāna dioksīds, magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Hipromeloze, makrogols, talka, sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172) un titāna dioksīds (E171)

Apvalkotās tabletes 400 mg:

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze, kroskarmeloze, nātrijs sāls, povidons, magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Hipromeloze, makrogols, talka, sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172) un titāna dioksīds (E171)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Nav īpašu prasību uzglabāšanai.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgi PVH/alumīnija blisteri, kas satur 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 vai 600 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu.

Nav piemērojams.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

PIELIKUMS IV
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS DARBĪBAS NOSACĪJUMI

Reģistrācijas apliecības īpašnieka papildus pienākumi

Pēc CHMP pieprasījuma, reģistrācijas apliecības īpašnieks (MAH) iesniedz sekojošu informāciju, vadoties pēc zemāk uzskaitītajiem papildus pienākumiem:

Etaps	Apraksts
1. klīniskais etaps	Izstrādāt un izplatīt Terapijas vadlīnijas ārstiem , kuri ordinē <i>lumiracoxib</i> .
2. klīniskais etaps	Veikt ārstu aptaujas, lai uzraudzītu zāļu pareizu ordinēšanu.
3. klīniskais etaps	Atbalstīt vairākus veselības aprūpes speciālistu, tai skaitā zāļu ordinētāju un farmaceitu, pasākumus.
4. klīniskais etaps	Veikt Zāļu Izrakstīšanas Uzraudzības pētījumu.
5. klīniskais etaps	Izveidot un vadīt datu bāzi pētījumam par <i>lumiracoxib</i> , citu reģistrēto nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu un COX-2 inhibitoru lietošanu.
6. klīniskais etaps	Sastādīt un steidzami raportēt apstiprināto nopietno nevēlamo blakusparādību sarakstu.
7. klīniskais etaps	Uzraudzīt un iekļaut PADZ apstiprinātās nevēlamās blakusparādības.