

BIJLAGE I

**LIJST MET DE NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTES VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, EN HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN EN NOORWEGEN EN IJSLAND**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in handel brengen</u>	<u>Fantasie naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Wijze van toediening</u>
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Prexige	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Prexige	200 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Prexige	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Lumiracoxib	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Lumiracoxib	200 mg	Filmomhulde tablet	Oraal

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in handel brengen</u>	<u>Fantasie naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Wijze van toediening</u>
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Lumiracoxib	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Frexocel	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Frexocel	200 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Frexocel	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Stellige	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in handel brengen</u>	<u>Fantasie naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Wijze van toediening</u>
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Stellige	200 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Stellige	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Exforge	100 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Exforge	200 mg	Filmomhulde tablet	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Verenigd Koninkrijk	Exforge	400 mg	Filmomhulde tablet	Oraal

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN DE REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES VOOR DE WIJZIGING VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In september 2004 deelde de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van rofecoxib (een Cox-2-selectieve remmer) het EMEA mee dat nieuwe gegevens uit een klinische studie (APPROVe) met rofecoxib hebben aangetoond dat er een risico bestaat op trombotische cardiovasculaire voorvallen. Als gevolg hiervan werd Vioxx (rofecoxib) op 30 september 2004 wereldwijd uit de handel genomen door de vergunninghouder. Deze gegevens riepen tevens vragen op over de cardiovasculaire veiligheid van andere Cox-2-remmers.

Aansluitend op besprekingen in de plenaire CHMP-vergadering van oktober 2004, adviseerde de Europese Commissie deze volksgezondheidsaangelegenheid over alle aspecten van cardiovasculaire veiligheid waaronder trombotische en cardio-renale voorvallen, te onderwerpen aan communautaire verwijzingen overeenkomstig artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, voor niet centraal toegelaten geneesmiddelen die celecoxib, etoricoxib en lumiracoxib bevatten én te onderwerpen aan een herbeoordelingsprocedure overeenkomstig artikel 18 van Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad, zoals gewijzigd, voor centraal toegelaten geneesmiddelen die celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) en valdecoxib (Bextra/Valdyn) bevatten. Deze procedures zijn in november 2004 gestart.

Tijdens de CHMP-bijeenkomst van februari 2005 vonden besprekingen plaats over cardiovasculaire veiligheid. Het CHMP besloot dat een urgente veiligheidsbeperking voor cardiovasculaire veiligheid moest worden doorgevoerd om nieuwe contra-indicaties in de samenvatting van de productkenmerken op te nemen en de waarschuwingen en informatie over bijwerkingen hierin aan te scherpen. Deze urgente veiligheidsbeperking werd op 16 februari 2005 geïnitieerd en op 17 februari 2005 afgerond.

Op 7 april 2005 vroegen de FDA (Food and Drug Administration) en het EMEA de firma Pfizer om Bextra (valdecoxib) vrijwillig uit de handel te nemen. Pfizer besloot vervolgens de verkoop en verhandeling van Bextra wereldwijd op te schorten in afwachting van verdere besprekingen van de ongunstige baten/risicoverhouding die voortvloeit uit de gegevens over ernstige huidreacties.

Op 20 april 2005 presenteerde Pfizer in een hoorzitting gegevens over ernstige huidreacties voor valdecoxib.

Aansluitend op een verzoek van de Europese Commissie werd de omvang van de lopende herbeoordeling van deze klasse geneesmiddelen uitgebreid met de beoordeling van ernstige huidreacties, naast de cardiovasculaire veiligheidsaspecten.

Tussen november 2004 en juni 2005 gaf de vergunninghouder op 18 januari 2005 een mondelinge toelichting aan het CHMP over de cardiovasculaire en dermatologische veiligheidsaspecten van lumiracoxib.

Op 23 juni 2005 concludeerde het CHMP dat:

- aansluitend op de beoordeling van:
 - de nieuwe gegevens inzake rofecoxib, afkomstig uit de klinische APPROVe-studie waaruit een risico op trombotische cardiovasculaire voorvallen naar voren kwam,
 - de gegevens inzake celecoxib, afkomstig uit de APC-studie, die een dosisafhankelijk verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen suggereerden,
 - de gegevens inzake valdecoxib en parecoxib, afkomstig uit de CABG- (Coronary Artery Bypass Graft - coronaire bypassoperatie) en de CABG II-studies, waaruit bleek dat het percentage ernstige cardiovasculaire trombo-embolische voorvallen hoger lag in de groep die behandeld werd met parecoxib/valdecoxib dan in de groep patiënten die een placebo kregen,

- de gegevens inzake etoricoxib in de EDGE-studie en de samengevoegde analyses van andere klinische studies, die duiden op een verband met een hoger trombotisch risico dan naproxen,
- de gegevens inzake lumiracoxib in de Target-studie, die duiden op een lichte toename van trombotische voorvallen (met name myocardinfarct) ten opzichte van naproxen,

alle beschikbare gegevens wijzen op een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen voor de klasse van de Cox-2-remmers en dat er een verband is tussen de duur en de dosis van de inname en de kans op een cardiovasculaire reactie.

▪ In aansluiting op de beoordeling van de gegevens over ernstige huidreacties, lijkt lumiracoxib niet in verband te kunnen worden gebracht met een ongebruikelijk groot aantal meldingen van dergelijke reacties. Er zijn geen gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse of multiform erytheem gemeld in relatie tot het gebruik van lumiracoxib. Blootstelling is echter beperkt tot klinische studies.

Het CHMP bevestigde wijzigingen in de productinformatie die reeds via een type II-wijziging in mei 2005 werden ingevoerd en verzocht om aanvullende wijzigingen.

De wijzigingen van de productinformatie over de cardiovasculaire aspecten kunnen als volgt worden samengevat:

- Toevoeging van een mededeling dat het besluit om een Cox-2-selectieve remmer voor te schrijven gebaseerd moet zijn op een beoordeling van het totale risico van de individuele patiënt.
- Toevoeging van een mededeling dat artsen de laagste effectieve dosis voor de kortst mogelijke duur moeten voorschrijven en dat de noodzaak tot pijnverlichting frequent opnieuw moet worden beoordeeld.
- Toevoeging van de contra-indicaties: *aangetoonde ischemische hartziekte en/of cerebrovasculaire ziekte en perifeer arterieel vaatlijden*,
- Toevoeging van een waarschuwing dat klinische onderzoeken erop wijzen dat Cox-2-selectieve remmers in verband kunnen worden gebracht met een risico op trombotische aandoeningen (met name myocardinfarct en beroerte), in verhouding tot placebo's en enkele NSAID's.
- Toevoeging van een waarschuwing voor patiënten met risicofactoren voor hartziekte, zoals hypertensie, hyperlipidemie (hoge cholesterolspiegels), diabetes en roken.
- Toevoeging van een waarschuwing dat artsen moeten overwegen de behandeling te stoppen, als bij patiënten de functie van één van de beschreven orgaansystemen tijdens de behandeling achteruitgaat.
- Toevoeging van een waarschuwing dat artsen voorzichtig te werk moeten gaan bij het voorschrijven van NSAID's in combinatie met ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten.

De wijzigingen van de productinformatie met betrekking tot de ernstige dermatologische bijwerkingen kunnen als volgt worden samengevat:

- Toevoeging van een waarschuwing dat de eerste symptomen van huidreacties zich in het merendeel van de gevallen binnen de eerste maand van de behandeling voordoen.
- Toevoeging van een waarschuwing voor patiënten met een voorgeschiedenis van een geneesmiddelenallergie.
- Toevoeging van de waarschuwing, die benadrukt dat zich inmiddels fatale ernstige huidreacties met Cox-2-remmers hebben voorgedaan.
- Toevoeging van een gedetailleerde beschrijving van de eerste tekenen van huidreacties die aanleiding geven tot stopzetting van de behandeling.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Het CHMP,

- is van mening dat de baten/risicoverhouding van geneesmiddelen die lumiracoxib bevatten voor de overeengekomen indicaties gunstig blijft en de vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden gehandhaafd overeenkomstig de herziene samenvattingen van de productkenmerken (zie Bijlage III van het CHMP-advies),
- concludeert dat de cardiovasculaire veiligheid en ernstige huidreacties voortdurend en zorgvuldig moeten worden bewaakt en beoordeeld;
- beveelt follow-upmaatregelen aan om de veiligheid van lumiracoxib verder te onderzoeken.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Nota: Deze samenvatting van productkenmerken was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 31 verwijzingsverzoek inzake lumiracoxib bevattende geneesmiddelen.

De tekst was geldig op dat moment.

Na de Commissie beslissing zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de product informatie aanpassen naargelang dit vereist is. Bijgevolg komt deze samenvatting van productkenmerken niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{FANTASIENAAM} 100 mg filmomhulde tabletten
{FANTASIENAAM} 200 mg filmomhulde tabletten
{FANTASIENAAM} 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 100 mg filmomhulde tablet bevat 100 mg lumiracoxib.
Elke 200 mg filmomhulde tablet bevat 200 mg lumiracoxib.
Elke 400 mg filmomhulde tablet bevat 400 mg lumiracoxib

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

100 mg filmomhulde tabletten: Ovale, rode, tabletten met de inscriptie “NVR” aan de ene zijde en “OB” aan de andere zijde.

200 mg filmomhulde tabletten: Ovale, rode, tabletten met de inscriptie “NVR” aan de ene zijde en “OC” aan de andere zijde.

400 mg filmomhulde tabletten: Ovale, rode, tabletten met de inscriptie “NVR” aan de ene zijde en “OD” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische verlichting bij de behandeling van artrose.

Voor kortdurende verlichting van matig tot ernstig acute pijn bij:

- primaire dysmenorroe,
- tandheelkundige chirurgie,
- orthopedische chirurgie.

De beslissing om een selectieve COX-2-remmer voor te schrijven dient gebaseerd te zijn op een beoordeling van het totale risico voor de individuele patiënt (zie rubriek 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

{Fantasiennaam} filmomhulde tabletten worden oraal toegediend en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Artrose

De aanbevolen aanvangsdosering is 100 mg éénmaal daags. Bij onvoldoende respons van de patiënt mag de dosering worden verhoogd tot 200 mg per dag verdeeld over één of twee doseringen. Patiënten mogen deze dosering niet overschrijden. De maximale behandelingsduur tijdens klinische studies was 12 maanden.

Acute pijn

De aanbevolen dosering is 400 mg éénmaal daags. Patiënten dienen deze dosering niet te overschrijden en de behandelingsduur dient te worden beperkt tot 5 dagen.

Verlichting van acute pijn na tandheelkundige chirurgie: de maximale behandelingsduur tijdens klinische studies was 24 uur.

Verlichting van acute pijn na orthopedische chirurgie: de maximale behandelingsduur tijdens klinische studies was 5 dagen.

Verlichting van pijn bij primaire dysmenorroe: de maximale behandelingsduur tijdens klinische studies was 3 dagen.

Aangezien het cardiovasculaire risico van lumiracoxib kan toenemen met de dosis en de duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke behandelingsduur en laagste effectieve dagdosis toegepast te worden. De behoefte van de patiënt aan symptomatische pijnverlichting en zijn respons op de behandeling dienen periodiek geherevalueerd te worden, in het bijzonder bij patiënten met artrose.

Etnische verschillen: de aanbevolen doseringen zijn hetzelfde voor Aziatische, negroïde en blanke patiënten (zie rubriek 5.2.)

Ouderen: Zoals ook met andere geneesmiddelen gebruikt bij ouderen, is het raadzaam om de behandeling te starten met de lagere aanbevolen dosering. Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten met artrose als de dagelijkse dosering wordt verhoogd van 100 mg naar 200 mg (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Langzaam CYP2C9 metabolisme: Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een langzaam CYP2C9 metabolisme (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie: Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk bij patiënten met lichte (Child-Pugh 5-6) tot matige (Child-Pugh 7-8) leverinsufficiëntie. Echter, het is raadzaam om bij deze patiënten de behandeling met de laagst aanbevolen dosering te beginnen (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie: Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een creatinineklaring ≥ 50 ml/min. Lumiracoxib is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige tot ernstige nierinsufficiëntie (geschatte creatinineklaring ≤ 50 ml/min.) (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Gebruik bij kinderen: PREXIGE is niet bestudeerd bij kinderen en is daarom gecontra-indiceerd bij patiënten jonger dan 18 jaar.

4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor lumiracoxib of voor één van de hulpstoffen.
- Patiënten bij wie astma, acute rhinitis, neuspoliepen, angio-oedeem, urticaria of andere allergie-achtige reacties zijn opgetreden na gebruik van acetylsalicylzuur of NSAIDs.
- Patiënten met een actief ulcus pepticum of gastro-intestinale bloeding.
- Patiënten met een inflammatoire darmziekte.
- Patiënten met congestief hartfalen (NYHA II-IV).
- Patiënten met aangetoonde ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte.
- Patiënten met een matige tot ernstige nierinsufficiëntie (geschatte creatinineklaring < 50 ml/min).
- Patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score ≥ 9)
- Derde trimester van de zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6 en 5.3).
- Patiënten jonger dan 18 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gastro-intestinale effecten

Bij patiënten behandeld met lumiracoxib zijn hoge tractus digestivus complicaties [perforaties, ulcera of bloedingen (PUBs)] opgetreden, in sommige gevallen met fatale afloop. Tijdens klinische studies ontwikkelden enkele patiënten (<0,3%) behandeld met lumiracoxib perforaties, obstructie of bloedingen (POBs).

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten, die het hoogste risico lopen om een gastro-intestinale complicatie met NSAIDs te ontwikkelen: ouderen, patiënten die tegelijk enig ander NSAID of acetylsalicylzuur gebruiken, of patiënten met gastro-intestinale aandoeningen, zoals een ulcus of gastro-intestinale bloeding in de voorgeschiedenis.

Er bestaat een verder verhoogd risico op gastro-intestinale bijwerkingen (gastro-intestinaal ulcus of andere gastro-intestinale complicaties), wanneer lumiracoxib tegelijk met acetylsalicylzuur wordt ingenomen (zelfs bij lage doses). Er is geen significant verschil in gastro-intestinale veiligheid tussen selectieve COX-2-remmers + acetylsalicylzuur en NSAIDs + acetylsalicylzuur aangetoond in klinische langetermijnstudies (zie rubriek 5.1).

Renale effecten

Renale prostaglandines kunnen een compenserend effect hebben bij de handhaving van de nierperfusie. Hierdoor kan de toediening van lumiracoxib bij een gecompromitteerde nierperfusie leiden tot een afname van de prostaglandineproductie en, secundair tot afname van de nierperfusie en zodoende de nierfunctie verslechteren.

Het hoogste risico op een verslechtering van de nierfunctie hebben patiënten met een preëxistente nierinsufficiëntie, decompensatio cordis, of levercirrose en zij, die met diuretica of ACE-remmers worden behandeld. Bij deze patiënten moet regelmatige controle van de nierfunctie worden overwogen. Voorzichtigheid is geboden bij de aanvang van de behandeling met lumiracoxib bij gedehydrateerde patiënten. Het is aan te raden patiënten te rehydreren alvorens de behandeling met lumiracoxib te starten.

Hypertensie en oedeem

Overeenkomend met andere prostaglandinesyntheseremmers werd tijdens klinische studies bij patiënten die lumiracoxib gebruikten vochtretentie en oedeem gezien. Om deze reden is voorzichtigheid geboden bij de behandeling met lumiracoxib bij patiënten met hartfalen, linkerventrikeldysfunctie of hypertensie in de voorgeschiedenis en bij patiënten met een preëxistent oedeem ongeacht de oorzaak. Indien er aanwijzingen zijn voor achteruitgang in de klinische toestand van deze patiënten, moeten de benodigde maatregelen worden getroffen, waaronder stopzetting van de behandeling met lumiracoxib.

Ouderen en patiënten met een milde nier-, lever- of hartfunctiestoornis die lumiracoxib gebruiken, moeten onder medisch controle blijven.

Effecten op de leverfuncties

In klinische placebo/actiefgecontroleerde studies werden bij ongeveer 1,2% van de patiënten, die tot één jaar behandeld zijn met lumiracoxib 100 mg en 200 mg per dag, verhogingen gemeld van meer dan driemaal boven de bovenste normaalwaarde (> 3x ULN) van het alanine aminotransferase (ALAT) en/of aspartaat aminotransferase (ASAT). Duidelijke verhogingen (> 8x ULN) werden waargenomen in 0,3% van de patiënten behandeld met 100 mg lumiracoxib éénmaal of tweemaal daags en in 0,6% van de patiënten behandeld met 200 mg lumiracoxib éénmaal daags.

Chronisch gebruik van een 400 mg dagelijkse dosering werd geassocieerd met frequentere en duidelijkere verhogingen in ALAT/ASAT. In een gecontroleerde langetermijnstudie met 400 mg lumiracoxib per dag zijn zeldzame gevallen van hepatitis gemeld (zie rubriek 4.8).

Elke patiënt met symptomen en/of tekenen van leverdisfunctie of met een afwijkende leverfunctietest moet regelmatig gecontroleerd worden. Als er tekenen van leverinsufficiëntie zijn of als de afwijkende

leverfunctietest (ALAT of ASAT > 3x ULN) aanhoudt, moet de behandeling met lumiracoxib worden stopgezet.

Cardiovasculaire effecten

COX-2-selectieve remmers zijn geen vervanging voor acetylsalicylzuur bij de profylaxe van trombo-embolische cardiovasculaire aandoeningen, aangezien ze geen remmend effect hebben op de trombocytenfunctie. Daarom dient behandeling met aggregatieremmers niet gestopt te worden (zie rubriek 4.5 en 5.1).

De resultaten van klinische studies suggereren dat gebruik van geneesmiddelen uit de klasse van de COX-2-selectieve remmers gepaard kan gaan met een risico op trombotische voorvallen (met name myocardinfarct (MI) en beroerte) ten opzichte van placebo en sommige NSAIDs. Aangezien de cardiovasculaire risico's van lumiracoxib kunnen toenemen met de dosis en duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke behandelingsduur en de laagste effectieve dagdosis toegepast te worden. De behoefte van de patiënt aan symptomatische pijnverlichting en zijn respons op de behandeling dienen periodiek geherevalueerd te worden, in het bijzonder bij patiënten met artrose (zie rubriek 4.2, 4.3, 4.8 en 5.1).

Patiënten met een aanmerkelijk cardiovasculair risicoprofiel (b.v. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen slechts na zorgvuldige overweging te worden behandeld met lumiracoxib (zie rubriek 5.1).

Huidreacties

Gedurende post-marketing surveillance werden bij het gebruik van NSAIDs en sommige selectieve COX-2 remmers zeer zelden ernstige huidreacties, sommige met fatale afloop, zoals exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse gerapporteerd. Patiënten lijken het grootste risico op deze reacties te lopen aan het begin van de behandeling: de eerste symptomen van de reactie traden in de meeste gevallen op in de eerste maand van de behandeling. Ernstige overgevoelighedsreacties (zoals anafylaxie en angio-oedeem) zijn gemeld bij patiënten die lumiracoxib toegediend kregen. Gebruik van sommige selectieve COX-2-remmers is bij patiënten met geneesmiddelallergie in de voorgeschiedenis gepaard gegaan met een verhoogd risico op huidreacties. De behandeling met lumiracoxib dient stopgezet te worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosalaesies of bij enig ander teken van overgevoeligheid.

Algemeen

Als tijdens de behandeling bij patiënten de functie van één van de bovengenoemde orgaansystemen achteruitgaat, dienen passende maatregelen genomen te worden en dient stopzetting van de behandeling met lumiracoxib te worden overwogen.

Net als voor elk geneesmiddel met een bekende remmende werking op COX-2, wordt gebruik van lumiracoxib niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen raken (zie rubriek 4.6).

Net zoals andere NSAIDs kan lumiracoxib koorts en andere tekenen van ontsteking of infectie maskeren.

{Fantasiernaam} 100 mg en 200 mg filmomhulde tabletten bevatten lactose (respectievelijk 23,3 mg en 46,6 mg). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen 100 mg en 200 mg filmomhulde tabletten niet gebruiken. {Fantasiernaam} 400 mg filmomhulde tabletten bevatten daarentegen geen lactose.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Orale anticoagulantia: In een geneesmiddelinteractie-studie bij gezonde personen, ingesteld op warfarine ging de toediening van lumiracoxib 400 mg éénmaal daags gedurende vijf dagen gepaard met een verlenging van ongeveer 15% in de protrombinetijd. Daarom moet bij patiënten die met

warfarine of soortgelijke agentia worden behandeld de stolling extra worden gecontroleerd, voornamelijk de eerste dagen na instelling van de behandeling met lumiracoxib of na verandering van de dosering lumiracoxib.

Diuretica, ACE-remmers en angiotensine-II-antagonisten: NSAIDs kunnen de effecten van diuretica en antihypertensiva verminderen. Bij sommige patiënten met een gestoorde nierfunctie (bijvoorbeeld gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een gestoorde nierfunctie) kan gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer of angiotensine-II-antagonist met cyclo-oxygenaseremmers leiden tot verdere verslechtering van de nierfunctie, mogelijk zelfs tot acuut nierfalen, welke meestal reversibel van aard is. Deze interacties moeten in overweging worden genomen bij patiënten die lumiracoxib gelijktijdig met ACE-remmers of angiotensine-II-antagonisten gebruiken. Daarom dient deze combinatie met name bij ouderen met voorzichtigheid gegeven te worden. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te worden en het controleren van de nierfunctie na het starten van de gelijktijdige toediening en periodieke controle daarna dient in overweging te worden genomen.

Andere NSAIDs: Lumiracoxib kan gebruikt worden in combinatie met lage dosis aspirine. Gelijktijdig gebruik van lumiracoxib met hoge doses aspirine, andere NSAIDs of COX-2-remmers moet worden vermeden.

Cyclosporine of tacrolimus: Hoewel deze interactie niet onderzocht werd met lumiracoxib, kan gelijktijdig gebruik van cyclosporine of tacrolimus met elke NSAID het nefrotoxisch effect van cyclosporine of tacrolimus vergroten. Als lumiracoxib en één van deze geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt, moet de nierfunctie worden gecontroleerd.

Farmacokinetische interacties

Het oxidatieve metabolisme van lumiracoxib is hoofdzakelijk CYP2C9 gemedieerd. *In vitro* studies suggereren dat lumiracoxib geen andere cytochroom P450 isovormen, waaronder CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, en CYP3A4 significant remt. Op grond van deze studies lijkt lumiracoxib in geringe mate interacties te hebben met geneesmiddelen die geklaard worden door cytochroom P450 met uitzondering van CYP2C9; er bestaat een mogelijkheid tot verminderde klaring van gelijktijdig toegediende substraten voor CYP2C9.

In vivo studies suggereren dat lumiracoxib slechts in geringe mate interacties met CYP2C9 substraten aangaat. Desondanks dient men voorzichtigheid te betrachten als lumiracoxib gelijktijdig wordt toegediend met CYP2C9 substraten, die een zeer smalle therapeutische breedte hebben, zoals fenytoïne en warfarine.

Op grond van *in vitro* studies wordt niet verwacht dat interacties als gevolg van plasma-eiwitbinding enig klinisch relevant effect hebben op lumiracoxib of gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen.

Het effect van lumiracoxib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Warfarine: In een studie met warfarine, dat beschouwd wordt als een CYP2C9 substraat gevoelig voor geneesmiddelinteracties, vertoonde gelijktijdige toediening van 400 mg lumiracoxib geen effect op de plasma-AUC, C_{max} of T_{max} van R-warfarine of S-warfarine. In vergelijking met placebobehandeling werd bij de patiënten behandeld met lumiracoxib 25% minder S-7-OH-warfarine metaboliet in de urine teruggevonden.

Methotrexaat: Gelijktijdige toediening van lumiracoxib 400 mg éénmaal daags had geen klinisch significante effecten op de plasma farmacokinetiek, plasma-eiwitbinding of urine uitscheiding van methotrexaat of de 7-hydroxymethotrexaatmetaboliet.

Orale anticonceptiva: Gelijktijdige toediening van lumiracoxib had geen effect op de steady state farmacokinetiek of de werkzaamheid van ethinylestradiol en van levonorgestrel. Derhalve is geen aanpassing in de medicatie met orale anticonceptiva noodzakelijk als lumiracoxib gelijktijdig wordt gebruikt.

Lithium: NSAIDs geven een verhoging van de lithium plasmaconcentraties en een afname van de renale klaring van lithium. Derhalve dienen patiënten die gelijktijdig lumiracoxib en lithium gebruiken, zorgvuldig gecontroleerd te worden op toxische verschijnselen van lithium.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van lumiracoxib

Fluconazol: Gelijktijdige toediening van lumiracoxib met de krachtige CYP2C9 remmer fluconazol had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek of de COX-2-selectiviteit van lumiracoxib.

Omeprazol: Omeprazol had geen effect op de farmacokinetiek van lumiracoxib.

Antacida: (aluminiumhydroxide/magnesiumhydroxide) Antacida hadden geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van lumiracoxib.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Net als elk ander geneesmiddel met een remmende werking op COX-2, wordt het gebruik van lumiracoxib niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger willen worden.

Gebruik van lumiracoxib is in het laatste trimester van de zwangerschap gecontra-indiceerd, omdat het, net als andere geneesmiddelen met een bekende remmende werking op de prostaglandinesynthese, tot weeënzwakte en vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus (Botalli) kan leiden.

Het gebruik van lumiracoxib bij zwangere vrouwen is niet in geschikte en goed gecontroleerde klinische studies bestudeerd en dient daarom niet te worden gebruikt tijdens de eerste twee trimesters van de zwangerschap tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is onbekend of lumiracoxib bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Lumiracoxib wordt in de melk van lacterende ratten uitgescheiden. Vrouwen, die lumiracoxib gebruiken, mogen geen borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot het effect van lumiracoxib op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Echter, patiënten, die bij gebruik van lumiracoxib last krijgen van duizeligheid, vertigo of slaperigheid, mogen niet rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In klinische studies is de veiligheid van lumiracoxib beoordeeld bij ongeveer 7.000 patiënten, waaronder ongeveer 4.000 patiënten met artrose (OA) en 2.100 patiënten met reumatoïde arthritis (RA) (ongeveer 1.100 patiënten met OA of RA zijn behandeld gedurende 6 maanden en 530 patiënten met OA zijn 1 jaar behandeld).

In klinische studies bij patiënten met OA of RA die tot 1 jaar behandeld zijn met lumiracoxib 200 mg per dag (ongeveer 920 patiënten gedurende drie maanden en ongeveer 250 patiënten gedurende een jaar) zijn de volgende bijwerkingen gemeld met een incidentie groter dan placebo.

[Vaak (>1/100, <1/10) Soms (>1/1.000, <1/100) Zelden (>1/10.000, <1/1.000) Zeer zelden (<1/10.000)]

Infecties

Vaak: griep-achtige symptomen, luchtweginfectie (bijv. bronchitis), urineweginfectie
Soms: candidiasis, oorontsteking, herpes simplex, tandontsteking

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Anemie
Zelden: pancytopenie, neutropenie, leucopenie

Psychische stoornissen

Soms: depressie, slapeloosheid, angst

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn
Soms: syncope, hypoaesthesia, migraine, paresthesie, smaakstoornis, vertigo, oorsuizen

Oogaandoeningen

Soms: conjunctivitis, droge ogen, visusstoornissen (bijv. wazig zien)
Zelden: keratitis

Hartaandoeningen

Soms: palpitations, myocardinfarct*
Zelden: hartfalen, eerste graads atrioventriculair block

Bloedvataandoeningen

Soms: veneuze insufficiëntie, hypotensie, cerebrovasculair accident*

Ademhalingsstelselaandoeningen

Vaak: hoest, pharyngitis
Soms: dyspnoe, epistaxis, rhinitis, sinus congestie, astma

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: buikpijn, constipatie, diarree, dyspepsie, misselijkheid, braken, flatulentie
Soms: Gastroduodenale ulcus, gastroduodenitis, oesophagitis, abdominale zwelling, stomatitis aphosa, droge mond, dysfagie, maagklachten, oprispingen, gastro-oesofageale reflux, gingivitis, hyperaciditeit, kiespijn
Zelden: gastro-intestinale bloedingen

Lever- en galaandoeningen

Zelden: cholecystitis, cholelithiasis, hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: kneuzing, exantheem, pruritus, rash, urticaria
Zelden: angio-oedeem

Skeletspierstelselaandoeningen

Soms: gewrichtszwelling, spierkrampen, gewrichtspijn

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: dysurie, toename van frequentie micties, cystitis
Zelden: chromaturie, nierinsufficiëntie

Voortplantingstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: Erectiestoornissen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid, oedeem (bijv. in onderste ledematen)
Soms: toegenomen of afgenomen eetlust, pijn op de borst, rillingen, dorst
Zelden: Anafylaxie

Onderzoeken

Soms: verhoging van alanine aminotransferase, verhoging van aspartaat aminotransferase, verhoging van serumcreatinine, verhoging van het bloedureum, verhoging van γ -

glutamyltransferase, toegenomen lichaamsgewicht
Zelden: verhoging bilirubine, verhoging bloedglucose

* Gebaseerd op analyses van met placebo en actieve stof gecontroleerde klinische langetermijnstudies is gebruik van sommige selectieve COX-2-remmers gepaard gegaan met een verhoogd risico op ernstige trombotische arteriële voorvallen, waaronder myocardinfarct en beroerte. Uitgaande van de huidige gegevens is het onwaarschijnlijk dat de toename van het absolute risico voor dergelijke voorvallen meer is dan 1% per jaar (soms).

Ongeveer 1.100 patiënten werden in klinische studies behandeld voor pijn (postoperatieve pijn na tandheelkundige chirurgie, primaire dysmenorroe en postoperatieve pijn na orthopedische chirurgie). Het bijwerkingenprofiel was over het algemeen vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel gerapporteerd in de OA en RA studies. In studies met betrekking tot pijn na orthopedische chirurgie werd anemie frequenter gerapporteerd als bijwerking, hoewel de frequentie vergelijkbaar was met placebo.

De volgende zeldzame, ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van NSAIDs en kunnen niet worden uitgesloten voor lumiracoxib: nefrotoxiciteit met interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom en nierinsufficiëntie; levertoxiciteit waaronder leverinsufficiëntie en geelzucht; bijwerkingen op de slijmvliezen en huid en ernstige huidreacties.

Vergeleken met een dagelijkse dosering van 200 mg, wordt een dagelijkse dosering van 400 mg in verband gebracht met een hogere frequentie van geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen, met name gastro-intestinale, neurologische en psychiatrische bijwerkingen.

4.9 Overdosering

Er is geen klinische ervaring met overdosering. Meervoudige doses van 1.200 mg lumiracoxib éénmaal daags werden ingenomen door patiënten met reumatoïde arthritis gedurende 4 weken zonder het optreden van klinisch significante bijwerkingen.

In geval van een vermoedelijke overdosis, dient men gepaste, ondersteunende medische maatregelen te nemen, bijvoorbeeld maagspoeling, klinische observatie en indien nodig, het instellen van symptomatische behandeling.

Als gevolg van de hoge eiwitbinding is het niet waarschijnlijk dat hemodialyse een efficiënte methode is om het geneesmiddel uit het lichaam te verwijderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Niet-steroïde, anti-inflammatoire en antireumatische middelen, coxibs, ATC code: M01 AH 06

Werkingsmechanisme

Binnen het klinische doseringsbereik is lumiracoxib een orale, selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmer.

Cyclo-oxygenase is verantwoordelijk voor de vorming van prostaglandines. Er zijn twee isovormen geïdentificeerd, COX-1 en COX-2. COX-2 is de isovorm van het enzym waarvan gebleken is dat het door pro-inflammatoire stimuli wordt geïnduceerd en dat naar men veronderstelt primair verantwoordelijk is voor de synthese van prostanoïde mediators voor pijn, inflammatie en koorts. COX-2 speelt ook een rol bij de ovulatie, implantatie en sluiting van de ductus Botalli, regulering van de nierfunctie en functies binnen het centrale zenuwstelsel (koortsinductie, pijnbeleving en cognitieve functie). Het speelt mogelijk ook een rol bij de genezing van ulcera. COX-2 is bij de mens in weefsel

rondom maagzweren aangetoond, maar de relevantie daarvan voor de genezing van ulcera is niet vastgesteld.

Het verschil in plaatjesremmende activiteit tussen sommige COX-1 remmende NSAIDs en COX-2-selectieve remmers kan bij patiënten met een risico op trombo-embolische reacties van klinische belang zijn. COX-2-selectieve remmers verminderen de vorming van systemisch (en daarom mogelijke endotheliaal) prostacycline zonder het thromboxaan in de bloedplaatjes te beïnvloeden. De klinische betekenis van deze waarnemingen is niet vastgesteld. In de klinisch farmacologische studies gaf lumiracoxib een dosis-afhankelijke remming van COX-2 in het plasma zonder remming van COX-1. Selectieve remming van COX-2 door lumiracoxib levert anti-inflammatoire en analgetische effecten op. Toediening van éénmaal daags 100 mg, 200 mg of 400 mg resulteert in >90% piekinhibitie van COX-2. In gezonde vrijwilligers is er tot 800 mg geen significante remming van COX-1 (vastgesteld als *ex vivo* remming van thromboxaan B₂). Dagelijks 800 mg lumiracoxib leidde niet tot een klinisch relevant remmend effect op de prostaglandinesynthese in de maag en had geen effect op de functie van de bloedplaatjes.

Werkzaamheid

Bij patiënten met artrose traden met lumiracoxib doses tot 200 mg éénmaal daags significante verbeteringen op van pijn, stijfheid, functie en beoordelingen van de ziekte-toestand door de patiënt. Deze gunstige effecten hielden tot 52 weken aan. Er is geen additioneel gunstig effect door de dosis te verhogen tot 400 mg per dag.

In klinische studies leidde lumiracoxib 400 mg tot verlichting van pijn in acute analgesie modellen van pijn na tandheelkundige en orthopedische chirurgie en van primaire dysmenorroe. In klinische éénmalige dosisstudies met betrekking tot pijn na tandheelkundige chirurgie vond de aanvang van de pijnstillende werking plaats binnen 45 minuten en hield stand tot 24 uur na de toediening. In klinische kortdurende, meervoudige dosisstudies met betrekking tot pijn na orthopedische chirurgie en van primaire dysmenorroe was lumiracoxib 400 mg éénmaal daags doeltreffend in de verlichting van de pijn.

Veiligheid

De 'Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial' (TARGET)

In TARGET, een dubbelblinde, fase III studie over 12 maanden werden 18.325 patiënten met artrose geïncludeerd en gerandomiseerd naar lumiracoxib 400 mg éénmaal daags (twee- tot viermaal de aanbevolen OA dosering), naproxen 500 mg tweemaal daags of ibuprofen 800 mg driemaal daags. TARGET includeerde patiënten, die een lage dosis acetylsalicylzuur (75-100 mg dagelijks) gebruikten voor primaire of secundaire preventie van coronaire hartaandoeningen. Randomisatie werd gestratificeerd naar lage dosis acetylsalicylzuurgebruik (24% van de patiënten in de gehele studiepopulatie) en leeftijd.

Gastro-intestinaal effect in TARGET (studie over 12 maanden)

Het primaire eindpunt was de verdeling van de tijd tot het voorval van vastgestelde of vermoedelijke complicaties van het bovenste deel van het maagdarmkanaal (POBs).

- In de groep, die geen lage dosis acetylsalicylzuur gebruikte, was de incidentie van POBs 14/6.950 patiënten (0,2%) voor lumiracoxib versus 64/6.968 patiënten (0,92%) voor NSAIDs, met een hazard ratio (HR) van 0,21 [95% BI 0,12-0,37] $p < 0,0001$.
- In de groep die een lage dosis acetylsalicylzuur gebruikte, was de incidentie van POBs 15/2.167 patiënten (0,69%) voor lumiracoxib versus 19/2.159 patiënten (0,88%) voor NSAIDs, met een HR van 0,79 [95% BI 0,40-1,55] (niet statistisch significant).
- In de gehele groep was de incidentie van POBs 29/9.117 patiënten (0,32%) voor lumiracoxib versus 83/9.127 patiënten (0,91%) voor NSAIDs, met een HR van 0,34 [95% BI 0,22-0,52] $p < 0,0001$.

Cardiovasculair effect in TARGET (studie over 12 maanden)

Het primaire cardiovasculaire eindpunt dat werd onderzocht was het 'Antiplatelet Trialists' Collaboration' (APTC) eindpunt: aangetoond of vermoedelijk myocardinfarct (klinisch of stil), beroerte (ischemisch of hemorragisch) en cardiovasculaire dood. Er was geen significant verschil tussen lumiracoxib en NSAIDs. Echter, het aantal APTC voorvallen voor lumiracoxib was numeriek hoger dan voor naproxen, maar lager dan voor ibuprofen.

- In de populatie, die geen lage dosis aspirine gebruikte, was de incidentie van APTC voorvallen 35/6.950 patiënten (0,50%) voor lumiracoxib versus 27/6.968 patiënten (0,39%) voor NSAIDs, met een hazard ratio (HR) van 1,22 [95% BI 0,74-2,02] $p=0,4343$. Wanneer afzonderlijk vergeleken wordt met ibuprofen en naproxen, waren de HR respectievelijk 0,94 [95% BI 0,44-2,04] $p=0,8842$ en 1,49 [95% BI 0,76-2,92] $p=0,2417$.
- In de groep, die een lage dosis acetylsalicylzuur gebruikte, was de incidentie van APTC voorvallen 24/2.167 patiënten (1,11%) voor lumiracoxib versus 23/2.159 patiënten (1,07%) voor NSAIDs, met een HR van 1,04 [95% BI 0,59-1,84] $p=0,8918$. Wanneer afzonderlijk vergeleken wordt met ibuprofen en naproxen, waren de HR respectievelijk 0,56 [95% BI 0,20-1,54] $p=0,2603$ and 1,42 [95% BI 0,70-2,90] $p=0,3368$.
- In de gehele populatie was de incidentie van APTC voorvallen 59/9.117 patiënten (0,65%) voor lumiracoxib versus 50/9.127 patiënten (0,55%) voor NSAIDs, met een HR van 1,14 [95% BI 0,78-1,66] $p=0,5074$. Wanneer afzonderlijk vergeleken wordt met ibuprofen en naproxen, waren de HR respectievelijk 0,76 [95% BI 0,41-1,40] $p=0,3775$ en 1,46 [95% BI 0,89-2,37] $p=0,1313$.

Myocardinfarcten in TARGET (studie over 12 maanden)

Er was geen statistisch significant verschil tussen lumiracoxib en NSAIDs voor de incidentie van myocardinfarct (klinisch MI en stil MI).

- In de populatie, die geen lage dosis aspirine gebruikte, was de incidentie van MI 14/6.950 patiënten (0,20%) voor lumiracoxib versus 9/6.968 patiënten (0,13%) voor NSAIDs, met een HR van 1,47 [95% BI 0,63-3,39] $p=0,3706$. Wanneer afzonderlijk vergeleken wordt met ibuprofen en naproxen, waren de HR respectievelijk 0,75 [95% BI 0,20-2,79] $p=0,6669$ en 2,37 [95% BI 0,74-7,55] $p=0,1454$.
- In de groep, die een lage dosis acetylsalicylzuur gebruikte, was de incidentie van MI 9/2.167 patiënten (0,42%) voor lumiracoxib versus 8/2.159 patiënten (0,37%) voor NSAIDs, met een HR van 1,14 [95% BI 0,44-2,95] $p=0,7899$. Wanneer afzonderlijk vergeleken wordt met ibuprofen en naproxen, waren de HR respectievelijk 0,47 [95% BI 0,04-5,14] $p=0,5328$ en 1,36 [95% BI 0,47-3,93] $p=0,5658$.
- In de gehele populatie was de incidentie van MI 23/9.117 patiënten (0,25%) voor lumiracoxib versus 17/9.127 patiënten (0,19%) voor NSAIDs, met een HR van 1,31 [95% BI 0,70-2,45] $p=0,4012$. Wanneer afzonderlijk vergeleken wordt met ibuprofen en naproxen, waren de HR respectievelijk 0,66 [95% BI 0,21-2,09] $p=0,4833$ en 1,77 [95% BI 0,82-3,84] $p=0,1471$.

De cardiovasculaire veiligheid van lumiracoxib bij een gebruik van meer dan 1 jaar is niet bewezen.

Cardiorenaal effect in TARGET (studie over 12 maanden)

De gemiddelde verandering in systolische bloeddruk ten opzichte van de basislijn was +0,4 mmHg voor lumiracoxib en +2,1 mmHg voor NSAIDs ($p<0,0001$). De gemiddelde verandering in diastolische bloeddruk ten opzichte van de basislijn was -0,1 mmHg voor lumiracoxib en +0,5 mmHg voor NSAIDs ($p<0,0001$). Het aantal patiënten dat stopte in TARGET als gevolg van oedeem was niet significant verschillend tussen lumiracoxib (43) en NSAIDs (55). Het aantal patiënten dat stopte als gevolg van hypertensie-gerelateerde voorvallen was ook niet significant verschillend tussen lumiracoxib (37) en NSAIDs (52).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Lumiracoxib wordt snel geabsorbeerd na orale inname. 15 minuten na toediening van 400 mg werd een plasmaconcentratie van 0,6 µg/ml bereikt, welke voldoende hoog is om COX-2 met meer dan 90% te remmen. De mediane t_{max} wordt ongeveer 2 uur na toediening bereikt. Over het bereik van 25 tot 800 mg neemt de area under the curve (AUC) op een dosis-proportionele wijze toe en de piek-plasmaconcentratie (C_{max}) was over het algemeen dosis-proportioneel. Na toediening van éénmaal daags 400 mg was C_{max} ongeveer 9 µg/ml en AUC ongeveer 31 µg · uur/ml.

De absolute biologische beschikbaarheid van lumiracoxib is ongeveer 74%.

Voeding had geen substantieel effect op de C_{max} of AUC van lumiracoxib, wanneer filmomhulde tabletten van 200 mg of 400 mg {Fantasienaam} werden ingenomen met een vetrijke maaltijd. {Fantasienaam} filmomhulde tabletten kunnen worden toegediend zonder inachtneming van het tijdstip van de maaltijd.

Distributie

Lumiracoxib heeft een sterke binding aan plasma-eiwitten (≥98%) en de bindingscapaciteit is onafhankelijk van de concentratie binnen het bereik van 0.1 tot 100 µg/ml.

Het verdelingsvolume (V_{ss}) is 9 l.

Ongeveer 5 uur na toediening was de concentratie van lumiracoxib hoger in het synoviaal vocht dan in plasma van reumatoïde artritis patiënten en dit bleef substantieel hoger gedurende het verloop van het dosis interval (AUC₁₂₋₂₄ in synoviaal vocht was 2,6 keer hoger dan in plasma). Er werd geen verschil waargenomen in de mate van lumiracoxib plasma-eiwitbinding in synoviaal vocht in vergelijking met plasma.

Lumiracoxib passeert de placenta bij ratten en konijnen.

In een ratmodel voor inflammatie, was de ratio van de radioactiviteit gemeten op de plaats van ontsteking versus de radioactiviteit gemeten in het bloed 2:1 één uur na orale toediening van ¹⁴[C]-gelabelde lumiracoxib en 8:1 vier uren na toediening. Dit geeft aan dat lumiracoxib en/of de metabolieten met name gedistribueerd worden naar weefsel met een inflammatie.

Metabolisme

In de mens wordt lumiracoxib uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Het oxidatieve metabolisme van lumiracoxib is hoofdzakelijk CYP2C9 gemedieerd.

De belangrijkste component van de totale hoeveelheid aan dit geneesmiddel gerelateerde producten in het plasma is ongemetaboliseerd lumiracoxib. Drie belangrijke metabolieten zijn in plasma geïdentificeerd: 4'-hydroxy-lumiracoxib, 5-carboxy-lumiracoxib en 4'-hydroxy-5-carboxy-lumiracoxib. Bovendien worden verschillende conjugaten (glucuroniden en sulfaten) van deze metabolieten gevormd. De 4'-hydroxy metaboliet heeft een vergelijkbare potentie en COX-2-selectiviteit als lumiracoxib.

De concentratie van de 4'-hydroxy metaboliet is laag in plasma en synoviaal vocht en daarom is het onwaarschijnlijk dat deze metaboliet een bijdrage levert aan de werkzaamheid. Andere metabolieten zijn niet actief als COX-1- of COX-2-remmers.

Eliminatie

Lumiracoxib wordt hoofdzakelijk geëlimineerd via hepatisch metabolisme. In gezonde vrijwilligers wordt na éénmalige toediening van 400 mg lumiracoxib 54% van geneesmiddel gerelateerde producten in de urine uitgescheiden en 43% in de feces. Slechts ongeveer 5% van de ingenomen dosis werd ongemetaboliseerd in de excretia teruggevonden.

De plasmaklaring is 7,7 l/uur.

De gemiddelde plasma-halfwaardetijd van lumiracoxib is ongeveer 4 uur. Na éénmaal daagse of tweemaal daagse toediening accumuleert lumiracoxib niet in plasma en de steady state wordt op de eerste dag van toediening bereikt zonder dat de $C_{\max}$ of de AUC toeneemt na langdurig gebruik.

Patiëntenkenmerken

Geslacht:

Er is geen verschil in blootstelling aan lumiracoxib tussen mannen en vrouwen.

Ouderen:

In ouderen (65 jaar en ouder) wordt een 15% toename in AUC waargenomen in vergelijking met jongere patiënten. Doseringaanpassing bij ouderen is niet noodzakelijk.

Ras:

De farmacokinetiek van lumiracoxib is vergelijkbaar voor Aziatische, negroïde en blanke patiënten.

CYP2C9 polymorfisme:

Op basis van zowel plasmablootstelling aan lumiracoxib als farmacogenetische analyse, is er geen bewijs gevonden dat suggereert dat blootstelling aan lumiracoxib verhoogd is bij patiënten met het CYP2C9 genotype, dat geassocieerd wordt met gereduceerde metabole klaring. Er is geen doseringaanpassing noodzakelijk bij patiënten, van wie bekend is dat zij een langzaam CYP2C9 metabolisme hebben.

Leverinsufficiëntie:

In vergelijking met gezonde personen was de blootstelling aan lumiracoxib niet anders bij patiënten met een matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score 7-8). Tussen deze twee groepen werd geen verschil waargenomen in de plasma-eiwitbinding. Daarom is er geen doseringaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie. De farmacokinetiek van lumiracoxib is niet onderzocht in patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score ≥ 9).

Nierinsufficiëntie:

Wanneer lumiracoxib aan patiënten met eindstadium nierfalen werd toegediend, werden een 33% afname in de $C_{\max}$ en een 27% afname in de AUC waargenomen in vergelijking tot gezonde personen. De gemiddelde blootstelling aan de actieve 4'-hydroxy-lumiracoxib metaboliet was grotendeels ongewijzigd. Plasma-eiwitbinding van lumiracoxib was vergelijkbaar bij gezonde personen en bij patiënten met eindstadium nierfalen. Dialyse had bij patiënten geen effect op de blootstelling aan lumiracoxib of de actieve metaboliet. Daarom is geen doseringaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een milde nierinsufficiëntie. Ondanks dat nierinsufficiëntie de farmacokinetiek van lumiracoxib of de metabolieten niet ernstig beïnvloedt, is het gebruik van lumiracoxib gecontra-indiceerd bij patiënten met matig tot ernstige nierinsufficiëntie, vanwege de mogelijke verdere verslechtering van de nierfunctie als gevolg van cyclo-oxygenase inhibitie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Hypertensieve patiënten:

Lumiracoxib beïnvloedde de bloeddrukcontrole niet bij hypertensieve patiënten, noch werd er in klinische studies een verschil waargenomen van het aantal nieuwe gevallen van hypertensie tussen lumiracoxib en placebo.

Pediatrische patiënten:

De farmacokinetiek van lumiracoxib bij kinderen is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In preklinisch onderzoek is bewezen dat lumiracoxib niet mutageen of carcinogeen is. Bij hoge, cytotoxische concentraties lumiracoxib werden chromosomale afwijkingen in V79 cellen geïnduceerd, waarvan niet wordt aangenomen dat deze biologisch relevant zijn voor de mens. In drie *in vivo* ratten

studies (micronucleus testen in beenmerg en lever en lever comet test) werden geen aanwijzingen gevonden voor genotoxiciteit.

Uit studies naar de toxische effecten na herhaalde toediening in ratten en apen, waren het maagdarmkanaal en de nieren de doelorganen. In de rat (26 weken durende studie) en in de aap (39 weken durende studie) was de systemische blootstelling aan hoeveelheden zonder bijwerkingen voor deze doelorganen respectievelijk 6,5 en 22 keer hoger dan in de mens na een 200 mg therapeutische dosering.

Lumiracoxib was niet teratogeen in studies naar de toxische effecten op de voortplanting bij ratten en konijnen bij doseringen overeenkomend met een systemische blootstelling, die 10,4 maal (ratten) en 38 maal (konijnen) groter is dan het humaan therapeutische niveau na een dosis van 200 mg. In ratten was de incidentie van pre-implantatie verlies van de embryo verhoogd bij een dosering van 100 mg/kg/dag (10,4 maal de humane therapeutische blootstelling na één dosis van 200 mg), wat toxiciteit bij de moeder veroorzaakte.

De incidentie van embryoresorptie was bij ongeveer 9 maal de humane blootstelling na een dosering van 200 mg in konijnen verhoogd. Op het niveau waar er geen embryonaal/foetaal effect optrad, was de systemische blootstelling 8,6 (ratten) en 2,2 (konijnen) keer groter dan in de mens na een therapeutische dosering van 200 mg. In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie in ratten werd een toename in doodgeboren puppies en een afname in embryo/foetus overleving gezien bij voor de moeder toxische doses van ≥ 3 mg/kg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Filmomhulde tabletten 100 mg:

Kern:

Microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, lactosemonohydraat, povidon, titaniumdioxide, magnesiumstearaat

Coating:

Hypromellose, Macrogol, talk, rood ijzerioxide (E172), zwart ijzerioxide (E172) en titaniumdioxide (E171)

Filmomhulde tabletten 200 mg:

Kern:

Microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, lactosemonohydraat, povidon, titaniumdioxide, magnesiumstearaat

Coating:

Hypromellose, Macrogol, talk, rood ijzerioxide (E172), zwart ijzerioxide (E172) en titaniumdioxide (E171)

Filmomhulde tabletten 400 mg:

Kern:

Microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, povidon, magnesiumstearaat

Coating:

Hypromellose, Macrogol, talk, rood ijzerioxide (E172), zwart ijzerioxide (E172) en titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige PVC/Alu blisters in verpakkingen met 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 of 600 filmomhulde tabletten

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik verwerking

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE IV
VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN

Vervolgmaatregelen van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Op verzoek van het CHMP heeft de vergunninghouder zich bereid verklaard de onderstaande vervolgmaatregelen voor te leggen:

Gebied	Beschrijving
Klinische aspecten 1	Het ontwikkelen en verspreiden van een behandelingsleidraad voor de besluitvorming van artsen (Physician Decision Treatment Guide) die lumiracoxib voorschrijven.
Klinische aspecten 2	Het uitvoeren van enquêtes onder artsen om het juiste gebruik te controleren.
Klinische aspecten 3	Het ondersteunen van talrijke bijeenkomsten voor professionele zorgverleners, met inbegrip van voorschrijvende artsen en apothekers.
Klinische aspecten 4	Het uitvoeren van een studie ter bewaking van voorvallen na voorschrijven (Prescription Event Monitoring study).
Klinische aspecten 5	Het uitvoeren van een databasestudie naar het gebruik van lumiracoxib en andere in de handel beschikbare NSAID's en COX-2-remmers.
Klinische aspecten 6	Het versneld melden van een lijst met vastgelegde ernstige bijwerkingen.
Klinische aspecten 7	Het volgen en melden van een lijst met vastgelegde bijwerkingen in een periodieke veiligheidsrapportage (PSUR).