

ANEKS I

**LISTA NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DROGI PODANIA I PODMIOTÓW ODPOWIEDZIALNYCH W
PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH ORAZ W NORWEGII I ISLANDII**

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Prexige	100 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Prexige	200 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Prexige	400 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Lumiracoxib	100 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Lumiracoxib	200 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Lumiracoxib	400 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Frexocel	100 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Frexocel	200 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Frexocel	400 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Stellige	100 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Stellige	200 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Stellige	400 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Exforge	100 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Exforge	200 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Wielka Brytania	Exforge	400 mg	Tabletka powlekana	Podanie doustne

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WPROWADZENIA POPRAWEK DO CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE W CELU WPROWADZENIA POPRAWEK DO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

We wrześniu 2004 r. podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu rofekoksybu (wybiórczy inhibitor Cox-2) poinformował EMEA, że dane uzyskane w wyniku nowego badania klinicznego (APPROVe) z zastosowaniem rofekoksybu ujawniły ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowym. Dane te spowodowały wycofanie z obrotu na całym świecie przez podmiot odpowiedzialny preparatu Vioxx (rofekoksyb) w dniu 30 września 2004 r., i wywołały wątpliwości co do bezpieczeństwa stosowania pozostałych inhibitorów Cox-2 w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego.

W wyniku dyskusji podczas posiedzenia plenarnego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) w październiku 2004 r. Komisja Europejska zaleciła, aby niniejsza kwestia z zakresu zdrowia publicznego, ze wszystkimi aspektami bezpieczeństwa stosowania preparatu w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, w tym również zdarzeń o charakterze zakrzepowym oraz zdarzeń sercowo-nerkowych, została rozpatrzona w ramach wspólnotowej procedury przekazania zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, ze zmianami dotyczącymi produktów zawierających celekoksyl, etorykoksyl oraz lumirakoksyl zarejestrowanych w ramach procedury zdecentralizowanej, a także rewizję zgodnie z art. 18 rozporządzenia Rady (EWG) nr 2309/93, ze zmianami dotyczącymi produktów dopuszczonych do obrotu w procedurze centralnej, zawierających celekoksyl (Onsenal), parekoksyl (Dynastat/Rayzon) oraz waldekoksyl (Bextra/Valdyn). Procedury te rozpoczęto w listopadzie 2004 r.

Podczas posiedzenia CHMP w lutym 2005 r. miały miejsce dyskusje na temat bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego. CHMP uznał potrzebę wprowadzenia pilnej zmiany dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (USR) w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego, polegającej na zamieszczeniu w charakterystyce produktu leczniczego nowych przeciwwskazań i uwydatnieniu ostrzeżeń i informacji na temat działań niepożądanych. Procedurę wprowadzenia USR rozpoczęto 16 lutego 2005 r. i zakończono 17 lutego 2005 r.

W dniu 7 kwietnia 2005 r. FDA (Agencja ds. Żywności i Leków) oraz EMEA zwróciły się do firmy Pfizer o dobrowolne wycofanie z obrotu preparatu Bextra (waldekoksyl), w wyniku czego firma Pfizer zgodziła się wstrzymać na całym świecie sprzedaż oraz marketing preparatu Bextra do czasu dalszych dyskusji dotyczących niekorzystnego bilansu ryzyka i korzyści ze względu na dane dotyczące ciężkich reakcji skórnych.

Firma Pfizer podczas prezentacji w dniu 20 kwietnia 2005 r. przedstawiła dane na temat ciężkich reakcji skórnych, które wystąpiły po zastosowaniu waldekoksylu.

W odpowiedzi na wniosek ze strony Komisji Europejskiej rozszerzono zakres toczącej się rewizji tej klasy leków, obejmując nim ocenę ciężkich reakcji skórnych obok aspektów bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego.

W okresie od listopada 2004 do czerwca 2005 r. podmiot odpowiedzialny udzielił CHMP w dniu 18 stycznia 2005 r. ustnych wyjaśnień na temat aspektów bezpieczeństwa lumirakoksylu dla układu sercowo-naczyniowego oraz skóry.

W dniu 23 czerwca 2005 r. Komitet CHMP sformułował następujące wnioski:

- Na podstawie oceny:
 - nowych danych na temat rofekoksylu uzyskanych w badaniu klinicznym APPROVe, które ujawniły ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowym,
 - danych na temat celekoksylu przedstawionych w badaniu APC, wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych zależne od dawki,

- danych na temat waldekoksybu i parekoksybu, przedstawionych w badaniach dotyczących operacji pomostowania tętnic wieńcowych z użyciem przeszczepów naczyniowych CABG (Coronary Artery Bypass Graft) oraz CABG II, które wykazały większą częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowo-zatorowym w grupie leczonej parekoksybem/waldekoksybem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo,
- danych na temat etorykoksybu otrzymanych w badaniu EDGE oraz zbiorczych analizach z innych badań klinicznych, które sugerowały związek stosowania leku z większym ryzykiem powstawania zakrzepów niż w przypadku naproksenu,
- danych na temat lumirakoksybu otrzymanych w badaniu Target, sugerujących niewielki wzrost częstości występowania zdarzeń o charakterze zakrzepowym (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego) w porównaniu z naproksenem,

stwierdzono, że wszystkie dostępne dane wykazują zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, związanych z inhibitorami Cox-2 jako klasą leków. Uznano również, że istnieje związek pomiędzy czasem trwania leczenia oraz przyjmowaną dawką a prawdopodobieństwem wystąpienia reakcji ze strony układu sercowo-naczyniowego.

▪ W oparciu o ocenę danych na temat ciężkich reakcji skórnych stwierdzono, że lumirakoksylb nie wiąże się z wyjątkowo dużą liczbą zgłoszeń dotyczących ciężkich reakcji skórnych. Nie zgłoszono przypadków zespołu Stevensa-Johnsona, martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka lub rumienia wielopostaciowego w związku ze stosowaniem lumirakoksybu. Niemniej jednak narażenie ograniczone jest do badań klinicznych.

CHMP zatwierdził zmiany w drukach informacyjnych wprowadzone w wyniku zmiany typu II przyjętej w maju 2005 r. oraz wnioskował o wprowadzenie dalszych zmian.

Zmiany wprowadzone do druków informacyjnych dla produktu w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego można podsumować następująco:

- dołączenie stwierdzenia, że decyzję o przepisaniu selektywnego inhibitora COX-2 należy podejmować na podstawie oceny indywidualnych zagrożeń mogących wystąpić u pacjenta;
- dołączenie stwierdzenia, że lekarze przepisujący lek powinni stosować jak najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy okres oraz że konieczność stosowania środka uśmierzającego ból powinna często podlegać ocenie;
- dołączenie przeciwwskazań: *rozpoznana choroba niedokrwienna serca i (lub) choroba naczyń mózgowych oraz choroba naczyń obwodowych*;
- dołączenie ostrzeżenia dotyczącego badań klinicznych sugerujących, że selektywne inhibitory Cox-2 mogą być związane z występowaniem zdarzeń o charakterze zakrzepowym (zwłaszcza zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu) w porównaniu z placebo i niektórymi NLPZ;
- dołączenie ostrzeżenia dla pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia chorób serca, takich jak nadciśnienie oraz hiperlipidemii (podwyższone stężenie cholesterolu), cukrzycy i palenia tytoniu;
- dołączenie ostrzeżenia dla lekarzy przepisujących lek dotyczącego rozważenia przerwania leczenia, jeśli w trakcie leczenia wystąpi u pacjentów pogorszenie czynności opisanych układów/narządów;
- dołączenie ostrzeżenia dla lekarzy przepisujących lek dotyczącego zachowania ostrożności przy przepisywaniu NLPZ w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II.

Zmiany wprowadzone do druków informacyjnych w odniesieniu do ostrych niepożądanych reakcji skórnych (SCAR) można podsumować następująco:

- dołączenie ostrzeżenia informującego, że wystąpienie reakcji skórnych następuje w większości przypadków w ciągu pierwszego miesiąca leczenia;
- dołączenie ostrzeżenia dla pacjentów, u których wystąpiła w wywiadzie alergia na jakikolwiek lek;
- dołączenie ostrzeżenia w celu podkreślenia, że w związku z zastosowaniem inhibitorów Cox-2 aktualnie notuje się ciężkie reakcje skórne kończące się zgonem;
- dołączenie szczegółowego opisu pierwszych objawów reakcji skórnych, po wystąpieniu których należy przerwać leczenie.

PODSTAWY DO WPROWADZENIA POPRAWEK DO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mając na uwadze co następuje, CHMP:

- wydał opinię, zgodnie z którą bilans korzyści i ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających lumirakoksyb pozostaje korzystny w zakresie przyjętych wskazań do stosowania i należy utrzymać w mocy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie poprawionej charakterystyki produktu leczniczego (załączonej w Aneksie III opinii CHMP),
- sformułował wniosek, że należy bezustannie i wnikliwie prowadzić obserwację i dokonywać oceny bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz ciężkich reakcji skórnych,
- zalecił działania uzupełniające w celu dalszego zbadania bezpieczeństwa stosowania lumirakoksytu.

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uwaga: Niniejsza Charakterystyka Produktu Leczniczego jest tą, która została załączona w formie Aneksu do decyzji Komisji na podstawie artykułu 31 zgodnie z procedurą skierowania dla produktu leczniczego zawierającego lumirakoksyb. Tekst obowiązywał w tym czasie.

Zgodnie z decyzją Komisji właściwe organy Państw Członkowskich dokonają aktualizacji informacji zgodnie z potrzebami. Charakterystyka Produktu Leczniczego niekoniecznie musi przedstawiać obecnie obowiązujący tekst.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{NAZWA WŁASNA} 100 mg tabletki powlekane
{NAZWA WŁASNA} 200 mg tabletki powlekane
{NAZWA WŁASNA} 400 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda 100 mg tabletka powlekana zawiera 100 mg lumirakoksybu.
Każda 200 mg tabletka powlekana zawiera 200 mg lumirakoksybu.
Każda 400 mg tabletka powlekana zawiera 400 mg lumirakoksybu.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

100 mg tabletki powlekana: owalne, czerwone, tabletki z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „OB” po drugiej stronie.

200 mg tabletki powlekana: owalne, czerwone, tabletki z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „OC” po drugiej stronie.

400 mg tabletki powlekana: owalne, czerwone, tabletki z napisem „NVR” wytłoczonym po jednej stronie i „OD” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów.

W krótkotrwałym łagodzeniu objawów ostrego bólu o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, związanego z:

- pierwotnym bolesnym miesiączkowaniem,
- zabiegami stomatologicznymi,
- zabiegami ortopedycznymi.

Decyzję o przepisaniu selektywnego inhibitora COX-2 należy podejmować na podstawie oceny indywidualnych zagrożeń mogących wystąpić u pacjenta (patrz punkt 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

{Nazwa własna} tabletki powlekane są podawane doustnie i mogą być przyjmowane z jedzeniem lub bez.

Choroba zwyrodnieniowa stawów

Zalecana dawka początkowa to 100 mg raz na dobę. U pacjentów, u których nie wystąpiła reakcja na leczenie, dawkę można zwiększyć do 200 mg na dobę w jednej lub dwóch dawkach podzielonych. Nie należy stosować większej dawki. Maksymalny czas trwania leczenia w badaniach klinicznych wynosił 12 miesięcy.

Ostry ból

Zalecana dawka wynosi 400 mg raz na dobę. Nie należy stosować większej dawki, a czas trwania leczenia nie powinien być dłuższy niż 5 dni.

Łagodzenie ostrego bólu po zabiegach stomatologicznych: maksymalny czas leczenia w badaniach klinicznych wynosił 24 godziny.

Łagodzenie ostrego bólu po zabiegach ortopedycznych: maksymalny czas leczenia w badaniach klinicznych wynosił 5 dni.

Łagodzenie bólu w samoistnym bolesnym miesiączkowaniu: maksymalny czas leczenia w badaniach klinicznych wynosił 3 dni.

Ryzyko działań niepożądanych dotyczących układu krążenia w związku ze stosowaniem lumirakoksylu może wzrastać wraz ze zwiększeniem dawki i długością leczenia, z tego względu preparat należy stosować jak najkrócej, w najmniejszej skutecznej dawce dobowej. Należy okresowo dokonywać ponownej oceny potrzeby stosowania leczenia objawowego oraz reakcji na leczenie, zwłaszcza w przypadku choroby zwyrodnieniowej stawów.

Różnice etniczne: Zalecenia dawkowania są takie same dla pacjentów rasy azjatyckiej, czarnej i kaukaskiej (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku: Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych u pacjentów w podeszłym wieku, leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej zalecanej dawki. U pacjentów w podeszłym wieku z chorobą zwyrodnieniową stawów, należy ostrożnie zwiększać dawkę od 100 mg do 200 mg na dobę (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Pacjenci o niskiej aktywności izoenzymu CYP2C9: Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów o niskiej aktywności izoenzymu CYP2C9 (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby: Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodnymi (5-6 wg skali Child-Pugh) do umiarkowanych (7-8 wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Jednak u tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej zalecanej dawki (patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2).

Niewydolność nerek: Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min. Lumirakoksyl jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oznaczony klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) patrz punkt 4.3, 4.4 i 5.2.

Stosowanie u dzieci: Preparat {Nazwa własna} nie był badany u dzieci i dlatego jest przeciwwskazany u dzieci poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na lumirakoksyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Pacjenci, u których wystąpiła astma, ostry nieżyt nosa, polipy nosa, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka lub inne reakcje typu alergicznego po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego lub NLPZ.
- Pacjenci z aktywnym owrzodzeniem trawiennym lub krwotokiem z przewodu pokarmowego.
- Pacjenci z zapalną chorobą jelit.
- Pacjenci z zastoinową niewydolnością serca (NYHA II-IV).
- Pacjenci z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych.
- Pacjenci z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oznaczony klirens kreatyniny < 50 ml/min).
- Pacjenci z ciężką chorobą wątroby (≥ 9 wg skali Child-Pugh).
- Trzeci trymestr ciąży i karmienie piersią (patrz punkt 4.6 i 5.3).

- Pacjenci poniżej 18 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania żołądkowo-jelitowe

U pacjentów leczonych lumirakoksybem występowały powikłania górnego odcinka przewodu pokarmowego (perforacje, wrzody lub krwotoki), z których część miała skutki śmiertelne. W badaniach klinicznych u niewielu pacjentów (<0,3%) leczonych lumirakoksybem doszło do wystąpienia perforacji, niedrożności lub krwawień.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia pacjentów z grup największego ryzyka powikłań żołądkowo-jelitowych po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych (NLPZ): pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów stosujących jednocześnie wszelkie inne NLPZ lub kwas acetylosalicylowy, lub pacjentów z chorobą przewodu pokarmowego w wywiadzie, taką jak owrzodzenie lub krwawienie z przewodu pokarmowego.

Ryzyko działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (owrzodzenie przewodu pokarmowego lub inne powikłania żołądkowo-jelitowe) dalej wzrasta, gdy lumirakoksyb jest przyjmowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (nawet w małych dawkach). W długoterminowych badaniach klinicznych nie wykazano istotnej różnicy bezpieczeństwa stosowania dla przewodu pokarmowego pomiędzy selektywnymi inhibitorami COX-2 z kwasem acetylosalicylowym a NLPZ z kwasem acetylosalicylowym (patrz punkt 5.1).

Działania na nerkę

Prostaglandyny nerkowe mogą odgrywać rolę kompensacyjną w utrzymywaniu perfuzji nerek. Dlatego w warunkach zaburzonej perfuzji nerek, podanie lumirakoksytu może zmniejszyć tworzenie się prostaglandyn i, wtórnie, zmniejszać przepływ krwi powodując w rezultacie zaburzenia czynności nerek.

Największe ryzyko takiej reakcji istnieje u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewyrównaną niewydolnością serca, lub marskością wątroby oraz u pacjentów otrzymujących leki moczopędne lub inhibitory ACE. U tych pacjentów należy rozważyć monitorowanie czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia lumirakoksybem u pacjentów z odwodnieniem. Zaleca się ponowne nawodnienie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia lumirakoksybem.

Nadciśnienie tętnicze i obrzęk

Podobnie jak w przypadku innych leków hamujących syntezę prostaglandyn, u pacjentów przyjmujących lumirakoksyb w badaniach klinicznych obserwowano zatrzymanie płynów i obrzęk. Dlatego należy zachować ostrożność stosując lumirakoksyb u pacjentów z niewydolnością serca, zaburzeniami czynności lewej komory lub nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie oraz u pacjentów z istniejącymi obrzękami niezależnie od przyczyn. Jeśli istnieją dowody kliniczne wskazujące na pogorszenie stanu tych pacjentów, należy podjąć odpowiednie działania, w tym przerwanie leczenia lumirakoksybem.

Należy odpowiednio kontrolować pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, wątroby lub serca w przypadku stosowania lumirakoksytu.

Działania na wątrobę

Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (>3xGGN) odnotowano w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo lub substancją czynną u około 1,2% pacjentów w badaniach klinicznych trwających do jednego roku z lumirakoksybem w dawce 100 mg i 200 mg na dobę. Znaczny wzrost (>8xGGN) obserwowano u 0,3% po dawce 100 mg raz lub dwa razy na dobę oraz u 0,6% pacjentów po dawce 200 mg raz na dobę.

Długotrwałe stosowanie dawki 400 mg na dobę było związane z częstszym i bardziej nasilonym wzrostem aktywności AlAT/AspAT. W długotrwałym kontrolowanym badaniu klinicznym z

lumirakoksybem w dawce 400 mg na dobę, zgłaszano rzadkie przypadki zapalenia wątroby (patrz punkt 4.8).

Wszyscy pacjenci z objawami podmiotowymi i (lub) przedmiotowymi sugerującymi zaburzenia czynności wątroby lub u których wystąpił nieprawidłowy wynik próby czynnościowej wątroby powinni być kontrolowani. Jeśli wystąpią objawy niewydolności wątroby, lub jeśli utrzymywać się będzie nieprawidłowy wynik prób czynnościowych wątroby (AlAT lub AspAT>3xGGN), stosowanie lumirakoksybu należy przerwać.

Działania na serce i naczynia

Selektywne inhibitory COX-2 nie są substytutem kwasu acetylosalicylowego w profilaktyce chorób zakrzepowo-zatorowych układu sercowo-naczyniowego ze względu na brak działania przeciwplateletowego. Z tego względu nie należy przerywać leczenia przeciwplateletowego (patrz punkt 4.5 i 5.1).

Dane z badań klinicznych sugerują, że leki z grupy selektywnych inhibitorów COX-2 mogą być związane z występowaniem niepożądanych zdarzeń zakrzepowych (zwłaszcza zawału serca i udaru mózgu) w stosunku do placebo i niektórych NLPZ. Ze względu na to, że ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych w trakcie stosowania lumirakoksybu może zwiększać się w zależności od dawki i okresu terapii, należy zastosować najkrótszy możliwy okres leczenia i najmniejszą dawkę dobową. Potrzeba objawowego leczenia bólu i reakcja pacjenta na leczenie powinny być okresowo oceniane, zwłaszcza u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (patrz punkt 4.2, 4.3, 4.8 i 5.1).

Pacjenci, u których istnieje istotne ryzyko działań niepożądanych ze strony układu krążenia (np. z nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, osoby palące) mogą być leczeni lumirakoksybem jedynie po gruntownym rozważeniu celowości takiej terapii (patrz punkt 5.1).

Reakcje skórne

Ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich śmiertelne, w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, oraz toksyczna nekroliza naskórka, były bardzo rzadko zgłaszane w związku z zastosowaniem NLPZ i niektórych selektywnych inhibitorów COX-2 podczas badań porównawczych. Ryzyko tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii: większość powikłań notowano w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Ciężkie reakcje nadwrażliwości (takie jak anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy) zgłaszano u pacjentów przyjmujących lumirakoksyb. Niektóre selektywne inhibitory COX-2 były związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji skórnych u pacjentów, u których wystąpiła alergia na niektóre leki. Należy przerwać stosowanie lumirakoksybu w razie wystąpienia pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian w błonach śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości.

Ogólne

Jeżeli podczas leczenia wystąpi pogorszenie czynności opisanych powyżej układów narządów, należy podjąć właściwe postępowanie lecznicze i rozważyć przerwanie leczenia lumirakoksybem.

Stosowanie lumirakoksybu, podobnie jak innych leków hamujących COX-2, nie jest zalecane u kobiet planujących zajść w ciążę (patrz punkt 4.6).

Podobnie jak w przypadku innych NLPZ, lumirakoksyb może maskować gorączkę i inne objawy zapalenia lub zakażenia.

Tabletki powlekane {Nazwa własna} 100 mg i 200 mg zawierają laktozę (odpowiednio 23,3 mg i 46,6 mg). Tabletki powlekane 100 mg i 200 mg nie powinny być stosowane u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Natomiast tabletki powlekane {Nazwa własna} 400 mg nie zawierają laktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Doustne leki przeciwzakrzepowe: W badaniu interakcji lek-lek u zdrowych osób otrzymujących ustabilizowane leczenie warfaryną, podawanie lumirakoksylu 400 mg raz na dobę przez pięć dni było związane z około 15% wydłużeniem czasu protrombinowego. Dlatego działanie leku przeciwzakrzepowego należy kontrolować u pacjentów przyjmujących warfarynę lub podobne środki, zwłaszcza w pierwszych kilku dniach po rozpoczęciu lub zmianie dawki lumirakoksylu.

Leki moczopędne, inhibitory ACE i antagoniści angiotensyny II: NLPZ mogą osłabiać działanie diuretyków i leków obniżających ciśnienie. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym możliwą ostrą niewydolność nerek, która jest zazwyczaj odwracalna. Należy wziąć pod uwagę te interakcje u pacjentów przyjmujących lumirakoksyl jednocześnie z inhibitorami ACE lub antagonistami angiotensyny II. Dlatego leczenie skojarzone tymi lekami należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy rozważyć kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, oraz okresowo w późniejszym czasie.

Inne NLPZ: Lumirakoksyl może być stosowany z małymi dawkami aspiryny. Należy unikać jednoczesnego podawania lumirakoksylu z dużymi dawkami aspiryny, innymi NLPZ lub inhibitorami COX-2.

Cyklosporyna lub takrolimus: Mimo, iż nie badano tej interakcji z lumirakoksylem, jednoczesne podawanie cyklosporyny lub takrolimusa i wszelkich NLPZ może nasilać nefrotoksyczne działanie cyklosporyny lub takrolimusa. Należy kontrolować czynność nerek, gdy lumirakoksyl i którykolwiek z tych leków są stosowane w skojarzeniu.

Interakcje farmakokinetyczne

Metabolizm tlenowy lumirakoksylu odbywa się głównie za pośrednictwem CYP2C9. Badania *in vitro* wskazują, że lumirakoksyl nie jest istotnym inhibitorem innych izoenzymów cytochromu P450, w tym CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, i CYP3A4. Na podstawie tych badań, wydaje się, że lumirakoksyl ma małą zdolność do interakcji ze związkami usuwanymi przez cytochrom P450, z wyjątkiem CYP2C9, gdzie istnieje możliwość zmniejszonego klirensu jednocześnie podawanych substratów CYP2C9.

Badania *in vivo* sugerują, że lumirakoksyl ma małą zdolność interakcji z substratami CYP2C9. Należy jednak zachować ostrożność, gdy lumirakoksyl jest jednocześnie podawany z substratami CYP2C9, które mają bardzo mały indeks terapeutyczny, takimi jak fenytoina i warfaryna.

W oparciu o badania *in vitro*, nie oczekuje się, by interakcje dotyczące wiązania z białkami osocza miały jakiegokolwiek klinicznie istotny wpływ na lumirakoksyl lub jednocześnie podawane leki.

Wpływ lumirakoksylu na farmakokinetykę innych leków

Warfaryna: W badaniu z warfaryną, którą uważa się za substrat CYP2C9 wrażliwy na interakcje z lekami, jednoczesne podawanie z lumirakoksylem w dawce 400 mg nie miało żadnego wpływu na osoczowe pole pod krzywą AUC, $C_{\max}$ lub $T_{\max}$ R-warfaryny lub S-warfaryny. W porównaniu z podawaniem placebo, zawartość metabolitu S-7-OH warfaryny w moczu była o około 25% mniejsza u pacjentów leczonych lumirakoksylem.

Metotreksat: Jednoczesne podawanie lumirakoksylu w dawkach 400 mg raz na dobę nie miało żadnego klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę metotreksatu w osoczu, wiązanie z białkami osocza lub wydalanie z moczem metotreksatu i metabolitu 7-hydroksy metotreksatu.

Doustne środki antykoncepcyjne: Jednoczesne podawanie lumirakoksybu nie miało wpływu na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym lub skuteczność etynyloestradiolu i lewonorgestrelu. Dlatego nie ma konieczności zmian w stosowaniu doustnych środków antykoncepcyjnych, gdy jednocześnie podawany jest lumirakoksyb.

Lit: NLPZ powodowały zmniejszenie stężenia litu w osoczu i zmniejszenie nerkowego klirensu litu. Dlatego, gdy lumirakoksyb i lit są podawane jednocześnie, należy uważnie obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy toksyczności litu.

Wpływ innych leków na farmakokinetykę lumirakoksybu

Flukonazol: Jednoczesne podawanie lumirakoksybu z silnym inhibitorem CYP2C9 flukonazolem nie miało żadnego klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę lub selektywność COX-2 lumirakoksybu.

Omeprazol: Omeprazol nie miał żadnego wpływu na farmakokinetykę lumirakoksybu.

Leki zobojętniające: (wodorotlenek glinu/wodorotlenek magnezu) nie miały żadnego klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę lumirakoksybu.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Stosowanie lumirakoksybu, podobnie jak innych leków hamujących COX-2, nie jest zalecane u kobiet planujących zajście w ciążę.

Stosowanie lumirakoksybu jest przeciwwskazane w ostatnim trymestrze ciąży ponieważ, podobnie jak inne leki hamujące syntezę prostaglandyn, może on spowodować atonię macicy i przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego.

Stosowanie lumirakoksybu u kobiet w ciąży nie zostało przebadane w odpowiednich dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych i dlatego nie powinien on być stosowany w pierwszych dwóch trymestrach ciąży, chyba, że potencjalne korzyści dla pacjentek uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Matki karmiące piersią

Nie wiadomo czy lumirakoksyb jest wydzielany z mlekiem kobiecym. Lumirakoksyb jest wydzielany z mlekiem karmiących samic szczura. Kobiety, które stosują lumirakoksyb nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem lumirakoksybu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak pacjenci, u których wystąpią zawroty głowy lub senność podczas przyjmowania lumirakoksybu powinni zaniechać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych lumirakoksyb był oceniany pod względem bezpieczeństwa u około 7000 pacjentów, w tym u około 4000 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów oraz 2100 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (około 1100 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów lub reumatoidalnym zapaleniem stawów było leczonych przez 6 miesięcy, a 530 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów było leczonych przez 1 rok).

W badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane z częstością występowania większą niż w przypadku zastosowania placebo u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów lub

reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych lumirakoksybem w dawce 200 mg na dobę przez okres do jednego roku (około 920 pacjentów przez trzy miesiące i około 250 pacjentów przez jeden rok).

[Często ($>1/100$, $<1/10$) Niezbyt często ($>1/1000$, $<1/100$) Rzadko ($>1/10\ 000$, $<1/1000$) Bardzo rzadko ($<1/10\ 000$)]

Zakażenia

Często: objawy grypopodobne, zakażenia dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli), zakażenia układu moczowego

Niezbyt często: kandydoza, zakażenia ucha, opryszczka zwykła, zakażenie zębów

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość

Rzadko: pancytopenia, neutropenia, leukopenia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja, bezsenność, niepokój

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, ból głowy

Niezbyt często: omdlenia, niedoczulica, migrena, parestezje, zaburzenia smaku, zawroty głowy, szum w uszach

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zapalenie spojówek, suchość oka, zaburzenia widzenia (np. nieostre widzenie)

Rzadko: zapalenie rogówki

Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatania, zawał mięśnia sercowego*

Rzadko: niewydolność serca, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia

Zaburzenia naczyń

Niezbyt często: niewydolność żył, niedociśnienie, incydent mózgowo-naczyniowy (udar)*

Zaburzenia oddechowe

Często: kaszel, zapalenie gardła

Niezbyt często: duszność, krwawienie z nosa, nieżyt nosa, przekrwienie zatok, astma

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Często: ból brzucha, zaparcia, biegunka, niestrawność, nudności, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów

Niezbyt często: wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka i dwunastnicy, zapalenie przełyku, rozdęcie brzucha, aftowe zapalenie jamy ustnej, suchość jamy ustnej, dysfagia, uczucie dyskomfortu w nadbrzuszu, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, choroba refluksowa przełyku, zapalenie dziąseł, nadkwaśność, ból zębów

Rzadko: krwotok z przewodu pokarmowego

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa, zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: stłuczenie, wykwit, świąd, wysypka, pokrzywka

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

Niezbyt często: obrzęk stawów, kurcze mięśni, bóle stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: bolesne oddawanie moczu, częste oddawanie moczu, zapalenie pęcherza

Rzadko: nieprawidłowa barwa moczu, niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego

Rzadko: zaburzenia wzwodu

Zaburzenia ogólne

Często: zmęczenie, obrzęk (np. kończyn dolnych)

Niezbyt często: wzmożony lub osłabiony apetyt, ból w klatce piersiowej, dreszcze, wzmożone pragnienie

Rzadko: anafilaksja

Badania

Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie masy ciała.

Rzadko: Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, Zwiększenie stężenia glukozy we krwi

*Na podstawie analizy danych z długoterminowych badań klinicznych z aktywną grupą kontrolną i kontrolowanymi placebo wykazano, że selektywne inhibitory COX-2 były związane ze zwiększonym ryzykiem poważnych zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu. Na podstawie istniejących danych jest mało prawdopodobne, aby całkowity wzrost ryzyka dla takich zdarzeń przekroczył 1% rocznie (niezbyt często).

Około 1100 pacjentów było leczonych lumirakoksybem w badaniach klinicznych poświęconych analgezji (ból po zabiegach stomatologicznych, samoistne pierwotne miesiączkowanie, i ból po zabiegach ortopedycznych). Profil działań niepożądanych był ogólnie podobny do profilu zgłaszanego w badaniach z chorobą zwyrodnieniową stawów oraz reumatoidalnym zapaleniem stawów. W badaniach z bólem po zabiegach ortopedycznych, częściej zgłaszano niedokrwistość, jednak częstość występowania była podobna jak po zastosowaniu placebo.

W przypadku stosowania lumirakoksybu nie można wykluczyć następujących rzadko występujących poważnych działań niepożądanych, zgłaszanych w związku z zastosowaniem NLPZ: nefrotoksyczność w tym śródmiąższowe zapalenie nerek i zespół nerczycowy oraz niewydolność nerek; toksyczne działanie na wątrobę w tym niewydolność wątroby i żółtaczka; skórno-słuzówkowe działania niepożądane i ciężkie reakcje skórne.

W porównaniu z dawką dobową 200 mg, dawka dobową 400 mg lumirakoksybu jest związana z względnie większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem, zwłaszcza zdarzeń ze strony przewodu pokarmowego, układu nerwowego oraz zdarzeń psychiatrycznych.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego z przedawkowaniem. Wielokrotne dawki lumirakoksybu 1 200 mg raz na dobę podawano pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów przez 4 tygodnie bez klinicznie istotnych działań niepożądanych.

W razie podejrzanego przedawkowania, należy zapewnić odpowiednie leczenie podtrzymujące, np. poprzez opróżnienie zawartości żołądka, nadzór kliniczny i, w razie konieczności, rozpoczęcie leczenia objawowego.

Jest mało prawdopodobne, by hemodializa była skuteczną metodą usuwania leku z powodu wysokiego wiązania z białkami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, niesteroidowe, koksyby, kod ATC: M01 AH 06

Sposób działania

Lumirakoksyb jest doustnym, czynnym, selektywnym inhibitorem cyklooksygenazy-2 (COX-2) w zakresie dawek terapeutycznych.

Cyklooksygenaza uczestniczy w powstawaniu prostaglandyn. Zidentyfikowano dwa izoenzymy, COX-1 i COX-2. Izoenzym COX-2 jest indukowany przez czynniki powodujące zapalenie i uważa się, że głównie ten izoenzym powoduje syntezę prostanoidowych mediatorów bólu, zapalenia i gorączki. Izoenzym COX-2 wpływa także na proces owulacji, implantacji i zamknięcia przewodu tętniczego, reguluje czynność nerek i ośrodkowego układu nerwowego (indukcja gorączki, percepcja bólu i funkcje poznawcze). Może też wpływać na proces gojenia wrzodu. Izoenzym COX-2 wykryto w tkankach otaczających wrzody żołądka u ludzi, ale nie jest ustalony mechanizm wpływu COX-2 na gojenie owrzodzeń.

Różnica w przeciwpłytkowym działaniu pomiędzy niektórymi NLPZ hamującymi COX-1 i selektywnymi inhibitorami COX-2 może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów z ryzykiem reakcji zakrzepowo-zatorowych. Selektywne inhibitory COX-2 zmniejszają tworzenie się układowych (a zatem być może śródbłonkowych) prostacyklin nie wpływając na tromboksan płytkowy. Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie zostało ustalone. W badaniach farmakologii klinicznej, lumirakoksyb powodował zależne od dawki działanie hamujące na COX-2 w osoczu, bez hamowania COX-1. Selektywne hamowanie COX-2 przez lumirakoksyb zapewnia działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Podanie 100 mg, 200 mg lub 400 mg raz na dobę prowadzi do >90% maksymalnego zahamowania COX-2. Brak istotnego zahamowania COX-1 (ocenianego jako zahamowanie tromboksanu B₂ *ex vivo*) u zdrowych ochotników, którym podawano dawki do 800 mg. Lumirakoksyb w dawce 800 mg na dobę nie powodował klinicznie znaczącego zahamowania syntezy prostaglandyn w żołądku i nie miał wpływu na czynność płytek krwi.

Skuteczność

U pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów, dawki lumirakoksylu do 200 mg raz na dobę zapewniały istotną poprawę w zakresie bólu, sztywności, czynności oraz oceny stanu choroby przez pacjenta. Te korzystne działania utrzymywały się do 52 tygodni. Zwiększenie dawki do 400 mg na dobę nie powoduje dodatkowych korzyści.

W badaniach klinicznych, lumirakoksyb 400 mg łagodził ból w modelach ostrego działania przeciwbólowego po zabiegach stomatologicznych, po zabiegach ortopedycznych, oraz w samoistnym bolesnym miesiączkowaniu. W badaniach z pojedynczą dawką w bólu po zabiegach stomatologicznych, początek działania przeciwbólowego występował w ciągu 45 minut i utrzymywał się przez 24 godziny po podaniu dawki. W krótko trwających badaniach klinicznych z wielokrotną dawką w bólu po zabiegach ortopedycznych i bólu związanym z samoistnym bolesnym miesiączkowaniem, lumirakoksyb 400 mg raz na dobę skutecznie łagodził ból.

Bezpieczeństwo

Badanie TARGET (The Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial)

W badaniu III fazy TARGET, trwającym 12 miesięcy, podwójnie zaślepionym uczestniczyło 18 325 pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów. Pacjentów randomizowano do grupy lumirakoksylu z zastosowaniem dawki dobowej 400 mg (dwu- lub cztero-krotność zalecanej dawki w chorobie zwyrodnieniowej stawów), naproksenu 500 mg podawanego dwa razy na dobę lub ibuprofenu 800 mg podawanego trzy razy na dobę. W badaniu TARGET uczestniczyli pacjenci przyjmujący małe dawki kwasu acetylosalicylowego (75-100 mg na dobę) w pierwotnej lub wtórnej profilaktyce choroby niedokrwiennej serca. Randomizacja stratyfikowana uwzględniała stosowanie

małych dawek kwasu acetylosalicylowego (24% pacjentów w całkowitej populacji badania) oraz wiek.

Działania żołądkowo-jelitowe w badaniu TARGET (badanie 12-miesięczne)

Pierwszorzędownym punktem końcowym były różnice w rozkładzie czasu do wystąpienia zdarzenia, w odniesieniu do ewidentnych lub prawdopodobnych powikłań górnego odcinka przewodu pokarmowego (perforacja, niedrożność, krwawienie - POB).

- W populacji nie stosującej małych dawek aspiryny, częstość występowania POB wynosiła 14/6950 pacjentów (0,2%) dla grupy stosującej lumirakoksyb w porównaniu z 64/6968 pacjentów (0,92%) dla grupy stosującej NLPZ, przy współczynniku ryzyka (HR) 0,21 [95% CI 0,12-0,37] $p < 0,0001$.
- W grupie stosującej małą dawkę kwasu acetylosalicylowego częstość występowania POB wynosiła 15/2167 pacjentów (0,69%) dla grupy stosującej lumirakoksyb w porównaniu z 19/2159 pacjentów (0,88%) dla grupy stosującej NLPZ, przy HR 0,79 [95% CI 0,40-1,55] (statystycznie nie istotne).
- W całkowitej populacji, częstość występowania POB wynosiła 29/9117 pacjentów (0,32%) dla grupy stosującej lumirakoksyb w porównaniu do 83/9127 pacjentów (0,91%) dla grupy stosującej NLPZ, przy HR 0,34 [95% CI 0,22-0,52] $p < 0,0001$.

Działania sercowo-naczyniowe w badaniu TARGET (badanie 12-miesięczne)

Pierwszorzędownym sercowo-naczyniowym punktem końcowym był punkt końcowy wypracowany w wyniku meta-analizy Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC): potwierdzony lub prawdopodobny zawał mięśnia sercowego (kliniczny lub utajony), udar (niedokrwienno lub krwotoczny) i śmierć sercowo-naczyniowa. Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy lumirakoksybem i NLPZ. Jednak, częstość występowania zdarzeń APTC była liczbowo wyższa dla lumirakoksybu niż dla naproksenu, jednak niższa od ibuprofenu.

- W populacji nie stosującej małej dawki aspiryny, częstość występowania zdarzeń APTC wynosiła 35/6950 pacjentów (0,50%) dla grupy stosującej lumirakoksyb w porównaniu do 27/6968 pacjentów (0,39%) dla grupy stosującej NLPZ, przy HR 1,22 [95% CI 0,74-2,02] $p = 0,4343$. Po porównaniu osobno z ibuprofenem i naproksenem, wartości HR wynosiły odpowiednio 0,94 [95% CI 0,44-2,04] $p = 0,8842$ oraz 1,49 [95% CI 0,76-2,92] $p = 0,2417$.
- W grupie stosującej małą dawkę kwasu acetylosalicylowego, częstość występowania zdarzeń APTC wynosiła 24/2167 pacjentów (1,11%) dla grupy stosującej lumirakoksyb w porównaniu do 23/2159 pacjentów (1,07%) dla grupy stosującej NLPZ, przy współczynniku ryzyka (HR) 1,04 [95% CI 0,59-1,84] $p = 0,8918$. Po porównaniu osobno z ibuprofenem i naproksenem, wartości HR wynosiły odpowiednio 0,56 [95% CI 0,20-1,54] $p = 0,2603$ oraz 1,42 [95% CI 0,70-2,90] $p = 0,3368$.
- W całkowitej populacji, częstość występowania zdarzeń APTC wynosiła 59/9117 pacjentów (0,65%) dla grupy stosującej lumirakoksyb w porównaniu do 50/9127 pacjentów (0,55%) dla grupy stosującej NLPZ, przy HR 1,14 [95% CI 0,78-1,66] $p = 0,5074$. Po porównaniu osobno z ibuprofenem i naproksenem, wartości HR wynosiły odpowiednio 0,76 [95% CI 0,41-1,40] $p = 0,3775$ oraz 1,46 [95% CI 0,89-2,37] $p = 0,1313$.

Zdarzenia zawału mięśnia sercowego w badaniu TARGET (badanie 12-miesięczne)

Nie obserwowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami pacjentów stosujących lumirakoksyb i NLPZ pod względem częstości występowania zawału mięśnia sercowego (kliniczny zawał mięśnia sercowego i bezobjawowy zawał mięśnia sercowego).

- W populacji nie stosującej małej dawki aspiryny, częstość występowania zawału mięśnia sercowego wynosiła 14/6950 pacjentów (0,20%) dla grupy stosującej lumirakoksyb w porównaniu do 9/6968 pacjentów (0,13%) dla grupy stosującej NLPZ, przy HR 1,47 [95% CI 0,63-3,39] $p = 0,3706$. Po porównaniu osobno z ibuprofenem i naproksenem, wartości HR wynosiły odpowiednio 0,75 [95% CI 0,20-2,79] $p = 0,6669$ oraz 2,37 [95% CI 0,74-7,55] $p = 0,1454$.
- W grupie stosującej małą dawkę kwasu acetylosalicylowego, częstość występowania zdarzeń zawału mięśnia sercowego wynosiła 9/2167 pacjentów (0,42%) dla grupy stosującej lumirakoksyb w porównaniu z 8/2159 pacjentów (0,37%) dla grupy stosującej NLPZ, przy HR 1,14 [95% CI 0,44-2,95] $p = 0,7899$. Po porównaniu osobno z ibuprofenem i naproksenem,

wartości HR wynosiły odpowiednio 0,47 [95% CI 0,04-5,14] $p=0,5328$ oraz 1,36 [95% CI 0,47-3,93] $p=0,5658$.

- W całkowitej populacji, częstość występowania zawału mięśnia sercowego wynosiła 23/9117 pacjentów (0,25%) dla grupy stosującej lumirakoksyb w porównaniu do 17/9127 pacjentów (0,19%) dla grupy stosującej NLPZ, przy HR 1,31 [95% CI 0,70-2,45] $p=0,4012$. Po porównaniu osobno z ibuprofenem i naproksenem, wartości HR wynosiły odpowiednio 0,66 [95% CI 0,21-2,09] $p=0,4833$ oraz 1,77 [95% CI 0,82-3,84] $p=0,1471$.

Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe stosowania lumirakoksytu przez ponad 1 rok nie zostało ustalone.

Działania sercowo-nerkowe w badaniu TARGET (badanie 12-miesięczne)

Dla skurczowego ciśnienia krwi, średnia zmiana względem wartości wyjściowych wynosiła +0,4 mmHg dla lumirakoksytu i +2,1 mmHg dla NLPZ ($p<0,0001$). Dla rozkurczowego ciśnienia krwi, średnia zmiana względem wartości wyjściowych wynosiła -0,1 mmHg dla lumirakoksytu i +0,5 mmHg dla NLPZ ($p<0,0001$). Liczba przypadków przerwania leczenia w badaniu TARGET z powodu obrzęku nie różniła się istotnie w grupie stosującej lumirakoksyt (43) w porównaniu do grupy stosującej NLPZ (55). Liczba przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń związanych z nadciśnieniem tętniczym również nie różniła się istotnie pomiędzy lumirakoksybem (37) a NLPZ (52).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lumirakoksyt jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. W 15 minucie po podaniu dawki 400 mg, stężenie w osoczu osiągnęło 0,6 $\mu\text{g/ml}$, co jest wystarczająco dużym stężeniem, by uzyskać ponad 90% zahamowanie COX-2. Mediana t_{max} wynosi około 2 godziny po podaniu dawki. W przedziale dawek od 25 do 800 mg, narażenie (pole pod krzywą AUC) wzrasta w sposób proporcjonalny do dawki, a maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 400 mg raz na dobę, C_{max} wynosiło około 9 $\mu\text{g/ml}$, a pole pod krzywą AUC wynosiło około 31 $\mu\text{g h/ml}$.

Bezwzględna biodostępność lumirakoksytu wynosi około 74%.

Pokarm nie miał istotnego wpływu na C_{max} lub pole pod krzywą AUC lumirakoksytu, gdy tabletki powlekane {Nazwa własna} 200 mg lub 400 mg były przyjmowane z wysokotłuszczowym posiłkiem. Tabletki powlekane {Nazwa własna} mogą być podawane niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Lumirakoksyt w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, ($\geq 98\%$), a wiązanie jest niezależne od stężenia w zakresie 0,1 do 100 $\mu\text{g/ml}$.

Objętość dystrybucji (V_{ss}) wynosi 9 l.

Po około 5 godzinach od podania dawki, stężenie lumirakoksytu w płynie stawowym lub w mazi stawowej pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów było wyższe niż stężenie w osoczu i pozostawało znacznie wyższe przez pozostały okres dawkowania (pole pod krzywą AUC_{12-24} w płynie stawowym lub w mazi stawowej było 2,6 razy wyższe niż pole pod krzywą AUC dla osocza). Nie obserwowano różnic w stopniu wiązania lumirakoksytu z białkami w płynie stawowym lub w mazi stawowej w porównaniu z białkami osocza.

Lumirakoksyt przenika przez łożysko u szczurów i królików.

Jedną godzinę po podaniu doustnym lumirakoksytu znakowanego ^{14}C w modelu zapalenia u szczurów, współczynnik radioaktywności wykryty w miejscu zapalenia w porównaniu z wykrytym we krwi wynosił 2:1 oraz 8:1 cztery godziny po podaniu dawki. Wskazuje to, że lumirakoksyt i(lub) jego metabolity przenikają przede wszystkim do tkanki zapalnej i tam są zatrzymywane..

Biotransformacja

U ludzi, lumirakoksyb podlega intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu. Metabolizm tlenowy lumirakoksytu odbywa się głównie z udziałem CYP2C9.

Z całego materiału związanego z lekiem w osoczu głównym składnikiem jest lumirakoksyb w postaci niezmienionej. W osoczu zidentyfikowano trzy główne metabolity: 4'-hydroksy-lumirakoksyb, 5-karboksy-lumirakoksyb oraz 4'-hydroksy-5-karboksy-lumirakoksyb. Ponadto, tworzą się różne produkty sprzęgania (glukuronidy i siarczany) tych metabolitów. Metabolit 4'-hydroksy ma podobną moc i COX-2 selektywność jak lumirakoksyb.

Stężenie metabolitu 4'-hydroksy w osoczu i w płynie stawowym lub w mazi stawowej jest niewielkie, dlatego jest mało prawdopodobne, by miało ono wpływ na skuteczność leku. Inne metabolity nie są aktywne jako inhibitory COX-1 lub COX-2.

Wydalanie

Lumirakoksyb jest wydalany głównie poprzez metabolizm wątrobowy. Po podaniu pojedynczej dawki 400 mg lumirakoksytu osobom zdrowym, 54% substancji związanych z lekiem było wydalanych z moczem, a 43% z kałem. Zaledwie około 5% podanej dawki było obecne w wydalinach w postaci niezmienionego lumirakoksytu.

Klirens osoczowy wynosi 7,7 l/h.

Średni okres półtrwania lumirakoksytu w osoczu wynosi około 4 godzin. Lumirakoksyb nie kumuluje się w osoczu pod wpływem dawkowania raz lub dwa razy na dobę, a stan stacjonarny osiągany jest pierwszego dnia podawania, przy czym C_{max} i pole pod krzywą AUC nie wzrastają po przedłużonym dawkowaniu.

Charakterystyka u pacjentów

Płeć:

Brak różnic w narażeniu na lumirakoksyb u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku (ponad 65 lat), obserwowano 15% wzrost pola pod krzywą AUC w porównaniu do pacjentów młodszego wieku. Dostosowywanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Rasa:

Farmakokinetyka lumirakoksytu jest podobna u osób rasy azjatyckiej, czarnej i kaukaskiej.

Polimorfizm CYP2C9:

Na podstawie narażenia na lumirakoksyb mierzonego na podstawie stężenia leku w osoczu i analizy farmakogenetycznej, nie znaleziono dowodów sugerujących, że narażenie na lumirakoksyb wzrasta u osób z genotypami CYP2C9 związanymi ze zmniejszonym klirensiem metabolicznym. Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów o niskiej aktywności izoenzymu CYP2C9.

Niewydolność wątroby:

W porównaniu ze zdrowymi osobami, narażenie na lumirakoksyb nie była zmieniona u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-8 wg skali Child-Pugh). Nie obserwowano żadnych różnic w wiązaniu z białkami osocza pomiędzy tymi dwiema grupami. Zatem, nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Farmakokinetyka lumirakoksytu nie była badana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (≥ 9 wg skali Child-Pugh).

Niewydolność nerek:

Gdy lumirakoksylb podawano pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek, obserwowano 33% zmniejszenie C_{max} lumirakoksylbu oraz 27% zmniejszenie wielkości pola pod krzywą AUC w porównaniu do osób zdrowych. Średnie narażenie na aktywny metabolit 4'-hydroksy-lumirakoksylb była w zasadzie niezmienną. Wiązanie lumirakoksylbu z białkami osocza było podobne u osób zdrowych i u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Dializa nie ma wpływu na narażenie pacjentów na lumirakoksylb lub jego czynny metabolit. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Niewydolność nerek nie wpływa w istotny sposób na farmakokinetykę lumirakoksylbu i jego aktywnego metabolitu, jednak stosowanie lumirakoksylbu u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek jest przeciwwskazane ze względu na potencjalne dalsze pogorszenie czynności nerek związane z zahamowaniem aktywności cyklooksygenazy (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym:

Lumirakoksylb nie wpływał na kontrolę ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ani nie różnił się pod względem częstości występowania nowych przypadków nadciśnienia w badaniach klinicznych u pacjentów z grupy przyjmującej placebo.

Dzieci:

Farmakokinetyka lumirakoksylbu u dzieci nie została zbadana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych, lumirakoksylb nie wykazywał działania mutagennego ani rakotwórczego. Aberracje chromosomalne obserwowano w komórkach V79 pod wpływem dużych cytotoksycznych stężeń lumirakoksylbu, które, jak się uważa, nie mają znaczenia biologicznego dla ludzi. Nie obserwowano oznak działania genotoksycznego w trzech badaniach *in vivo* prowadzonych na szczurach (testy mikrojądrowe w szpiku kostnym i wątrobie oraz test COMET wątroby).

W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych szczurom i małpom, narządami docelowymi były układ pokarmowy i nerka. Narażenie ogólnoustrojowe przy stężeniach nie wywołujących działań niepożądanych dla tych narządów docelowych szczura (badanie 26-tygodniowe) i małpy (badanie 39-tygodniowe) była odpowiednio 6,5 oraz 22 razy większa niż u ludzi po podaniu dawki terapeutycznej 200 mg.

Lumirakoksylb nie działał teratogennie w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję prowadzonych na szczurach i królikach w dawkach odpowiadających narażeniu ogólnoustrojowemu 10,4 (u szczura) i 38 (u królika) razy większej od stężeń terapeutycznych u ludzi po podaniu dawki 200 mg. U szczurów częstość utraty zarodka przed implantacją wzrosła przy dawce 100 mg/kg m.c./dobę, (10,4-krotność narażenia terapeutycznego u ludzi po podaniu dawki 200 mg), która powodowała działania toksyczne na matkę.

Częstość występowania resorpcji zarodka była zwiększona u królików przy około 9-krotnie wyższym narażeniu niż u ludzi po podaniu dawki 200 mg. Przy stężeniach nie powodujących działań na zarodek/płód, narażenie ogólnoustrojowe było 8,6 (u szczura) i 2,2 (u królika) razy większe niż u ludzi po podaniu dawki terapeutycznej 200 mg. W badaniu nad rozwojem przed- i pourodzeniowym szczurów, obserwowano wzrost częstości urodzeń martwych płodów i zmniejszone przeżycie zarodka i płodu przy dawkach toksycznych dla matki ≥ 3 mg/kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Tabletki powlekane 100 mg:

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, powidon, dwutlenek tytanu, stearynian magnezu

Otoczka:

Hypromeloza, Makrogol, talk, czerwony tlenek żelaza (E172), czarny tlenek żelaza (E172) i dwutlenek tytanu (E171)

Tabletki powlekane 200 mg:

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, powidon, dwutlenek tytanu, stearynian magnezu

Otoczka:

Hypromeloza, Makrogol, talk, czerwony tlenek żelaza (E172), czarny tlenek żelaza (E172) i dwutlenek tytanu (E171)

Tabletki powlekane 400 mg:

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, powidon, stearynian magnezu

Otoczka:

Hypromeloza, Makrogol, talk, czerwony tlenek żelaza (E172), czarny tlenek żelaza (E172) i dwutlenek tytanu (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwne blistry z PCW/aluminium w opakowaniach zawierających 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100, lub 600 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Nie dotyczy.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Wielka Brytania

8. **NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
9. **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
10. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

ANEKS IV

WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Działania uzupełniające podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Zgodnie z żądaniem CHMP, podmiot odpowiedzialny wyraził zgodę przedstawić działania uzupełniające zamieszczone w tabeli poniżej:

Obszar	Opis
kliniczny 1	Opracowanie i rozprowadzenie wśród lekarzy przepisujących lumirakoksyb wskazówek dla lekarzy dotyczących podjęcia decyzji o leczeniu.
kliniczny 2	Przeprowadzenie sondaży wśród lekarzy w celu monitorowania właściwego stosowania leku.
kliniczny 3	Wspieranie różnego rodzaju spotkań dla pracowników służby zdrowia, w tym lekarzy przepisujących lek i farmaceutów.
kliniczny 4	Przeprowadzenie badania Monitorowania Przypadków Przepisania preparatu.
kliniczny 5	Przeprowadzenie badania dotyczącego bazy danych w odniesieniu do stosowania lumirakoksytu i innych znajdujących się w obrocie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NSAID) i inhibitorów COX-2.
kliniczny 6	Przyspieszone raportowanie wykazu uzgodnionych poważnych działań niepożądanych (SAE).
kliniczny 7	Monitorowanie i zgłaszanie w Okresowym Uaktualniającym Raporcie dotyczącym Bezpieczeństwa (PSUR) wykazu uzgodnionych działań niepożądanych.