

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORIEM A SÍL LIEKOV, CESTA PODANIA A
DRŽITELIA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH, NÓRSKU A
NA ISLANDE**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Prexige	100 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Prexige	200 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Prexige	400 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Lumiracoxib	100 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Lumiracoxib	200 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Lumiracoxib	400 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Frexocel	100 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Frexocel	200 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Frexocel	400 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Stellige	100 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Cesta podania</u>
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Stellige	200 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Stellige	400 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Exforge	100 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Exforge	200 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne
Veľká Británia	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Veľká Británia	Exforge	400 mg	Filmom obalená tableta	Perorálne

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A V PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE
POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÝCH AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY K ZMENÁM A DOPLNKOM V ROZHODNUTÍ O REGISTRÁCII

V septembri 2004 informoval držiteľ rozhodnutia o registrácii rofekoxibu (selektívny COX-2 inhibítor) agentúru EMEA, že nové údaje o rofekoxibe z klinickej štúdie APPROVe odhalili riziko trombotických kardiovaskulárnych (KV) príhod. Tieto údaje viedli k tomu, že liek Vioxx (rofekoxib) bol držiteľom rozhodnutia o registrácii 30. septembra 2004 stiahnutý z celosvetového trhu a vznikli otázky týkajúce sa kardiovaskulárnej bezpečnosti ostatných inhibítorov COX-2.

Po diskusii na plenárnom zasadaní CHMP v októbri 2004 odporučila Európska komisia, aby táto problematika verejného zdravia týkajúca sa všetkých aspektov kardiovaskulárnej bezpečnosti, vrátane trombotických a kardiorenálnych príhod, bola predmetom arbitrážneho konania Spoločenstva podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnkov vzhľadom na decentralne registrované lieky s obsahom celekoxibu, etorikoxibu a lumirakoxibu a predmetom preskúmania podľa článku 18 nariadenia Rady (EHS) č. 2309/93 v znení zmien a doplnkov vzhľadom na centrálné registrované lieky s obsahom celekoxibu (Onsenal), parekoxibu (Dynastat/Rayzon) a valdekoxibu (Bextra/Valdyn). Arbitrážne konanie sa začalo v novembri 2004.

Na zasadaní CHMP vo februári 2005 prebehla diskusia o kardiovaskulárnej bezpečnosti. CHMP súhlasila, že je potrebné urgentné bezpečnostné obmedzenie (Urgent Safety Restriction, USR) týkajúce sa kardiovaskulárnej bezpečnosti na zavedenie nových kontraindikácií a zdôraznenie upozornení a informácií o nežiaducich účinkoch v SPC. Práce na vypracovaní obmedzení USR sa začali 16. februára 2005 a skončili 17. februára 2005.

Úrad FDA (Úrad pre kontrolu potravín a liekov) a agentúra EMEA požiadali 7. apríla 2005 firmu Pfizer, aby dobrovoľne stiahla liek Bextra (valdekoxib) z trhu. Firma Pfizer súhlasila s pozastavením predaja a marketingu lieku Bextra na celom svete počas rokovania o nepriaznivom pomere rizika a prínosu vzhľadom na údaje o závažných kožných reakciách.

Firma Pfizer predložila na rokovaní 20. apríla 2005 údaje o závažných kožných reakciách pri liečbe valdekoxibom.

Na žiadosť Európskej komisie sa rozsah prebiehajúcej revízie tejto liekovej skupiny rozšíril popri aspektoch kardiovaskulárnej bezpečnosti aj na posúdenie závažných kožných reakcií.

V čase od novembra 2004 do júna 2005 držiteľ rozhodnutia o registrácii predložil CHMP na zasadaní konanom dňa 18. januára 2005 ústne vysvetlenie o kardiovaskulárnej a kožnej bezpečnosti lumirakoxibu.

CHMP dospela 23. júna 2005 k záveru, že

▪ na základe ďalšieho vyhodnotenia:

- nových údajov o rofekoxibe získaných v klinickej štúdii APPROVe, v ktorej bolo zistené riziko trombotických KV príhod,
- údajov o celekoxibe, uvedených v štúdii APC, ktoré poukazujú na zvýšené riziko závažných KV príhod v závislosti od dávky lieku,
- údajov o valdekoxibe a parekoxibe uvedených v štúdiách CABG (Coronary Artery Bypass Graft) a CABG II, ktoré preukázali zvýšený počet závažných KV tromboembolických príhod v ramene liečby parekoxibom/valdekoxibom v porovnaní so skupinou pacientov liečených placebom,
- údajov o etorikoxibe v štúdii EDGE a zlúčených analýz ďalších klinických štúdií, ktoré poukazujú na súvislosť s vyšším trombotickým rizikom než má naproxén,
- údajov o lumirakoxibe v štúdii Target, ktoré poukazujú na malý vzostup výskytu trombotických príhod (najmä infarktu myokardu) v porovnaní s naproxénom,

všetky dostupné údaje ukazujú zvýšené riziko KV nežiaducich reakcií na COX-2 inhibítory ako skupinu. CHMP súhlasila s tým, že existuje súvislosť medzi trvaním liečby a požitou dávkou a pravdepodobnosťou výskytu KV reakcie.

- Na základe vyhodnotenia údajov o závažných kožných reakciách sa nezdá, že sa lumirakoxib spája s nezvyčajne vysokým počtom hlásení závažných kožných reakcií. Neobjavili sa prípady Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy alebo erythema multiforme súvisiace s používaním lumirakoxibu. Expozícia lieku je však obmedzená len na klinické skúšania.

CHMP potvrdila zmeny a doplnenia písomnej informácie o lieku, ktoré už boli uskutočnené prostredníctvom zmeny typu II schválenej v máji 2005, a požadovala ďalšie zmeny.

Zmeny v písomnej informácii o lieku súvisiace s KV je možno zhrnúť nasledovne:

- doplnenie upozornenia, že rozhodnutie o predpísaní selektívneho COX-2 inhibítora má byť podložené zhodnotením celkového rizika pre individuálneho pacienta,
- doplnenie upozornenia, že predpisujúci lekár má použiť najnižšiu účinnú dávku v čo najkratšom trvaní liečby a že potreba úľavy od bolesti sa má u pacienta často prehodnocovať.
- doplnenie kontraindikácií o *potvrdená ischemická choroba srdca a/alebo cerebrovaskulárne ochorenie a ochorenie periférnych artérií*,
- doplnenie upozornenia o výsledkoch klinických skúšaní, v ktorých sa zistilo, že selektívne COX-2 inhibítory sa môžu spájať s rizikom trombotických príhod (najmä infarktu myokardu a náhlej cievnej mozgovej príhody) v porovnaní s placebom a niektorými nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID),
- prídanie upozornenia pre pacientov s rizikovými faktormi srdcových chorôb, ako sú vysoký krvný tlak, hyperlipidémia (vysoké hladiny cholesterolu), cukrovka a fajčenie,
- prídanie upozornenia pre predpisujúcich lekárov, aby zvažili ukončenie liečby, ak sa u pacientov počas liečby zhoršia uvedené funkcie orgánových systémov,
- doplnenie upozornenia pre predpisujúcich lekárov, aby boli opatrní pri predpisovaní NSAID v kombinácii s inhibítormi ACE alebo antagonistami receptorov angiotenzínu II.

Zmeny v písomnej informácii o lieku súvisiace so závažnými kožnými nežiaducimi reakciami (SCAR) je možno zhrnúť nasledovne:

- prídanie upozornenia, že kožné reakcie vo väčšine prípadov nastupujú počas prvého mesiaca liečby,
- prídanie upozornenia pre pacientov s anamnézou liekovej alergie,
- prídanie dôrazného upozornenia, že pri používaní COX-2 inhibítorov sa vyskytli fatálne kožné reakcie,
- prídanie podrobného opisu prvých príznakov kožných reakcií, ktoré vedú k ukončeniu liečby.

ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V ROZHODNUTÍ O REGISTRÁCII

Vzhľadom na to CHMP

- sa vyjadrila, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich lumirakoxib vo schválených indikáciách zostáva priaznivý a rozhodnutie o registrácii má zostať naďalej v platnosti podľa revidovaného Súhrnu charakteristických vlastností lieku (pripojeného v prílohe III stanoviska výboru CHMP),
- dospela k záveru, že kardiovaskulárna bezpečnosť a závažné kožné reakcie majú byť naďalej starostlivo sledované a vyhodnocované,
- odporučila opatrenia na ďalšie sledovanie bezpečnosti lumirakoxibu.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Poznámka: Tento súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) bol priložený k rozhodnutiu Komisie o článku 31 týkajúceho sa predloženia návrhu o lumirakoxib, ktorý obsahuje lieky. Jeho znenie bolo v tom čase platné.

Po schválení rozhodnutia Komisie príslušné orgány členského štátu podľa požiadaviek zaktualizujú informácie o lieku. Z tohto dôvodu nemusí tento súhrn charakteristických vlastností lieku byť textom, ktorý je platný v súčasnosti.

1. NÁZOV LIEKU

{VYMYSLENÝ NÁZOV} 100 mg filmom obalené tablety
{VYMYSLENÝ NÁZOV} 200 mg filmom obalené tablety
{VYMYSLENÝ NÁZOV} 400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 100 mg filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lumirakoxibu.
Každá 200 mg filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lumirakoxibu.
Každá 400 mg filmom obalená tableta obsahuje 400 mg lumirakoxibu.

Pomocné látky, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

100 mg filmom obalené tablety: Oválne, červené tablety s „NVR“ vyrazeným na jednej strane a „OB“ na druhej strane.

200 mg filmom obalené tablety: Oválne, červené tablety s „NVR“ vyrazeným na jednej strane a „OC“ na druhej strane.

400 mg filmom obalené tablety: Oválne, červené tablety s „NVR“ vyrazeným na jednej strane a „OD“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická úľava pri liečbe osteoartrózy.

Na krátkodobé zmiernenie stredne silnej až silnej akútnej bolesti spojenej s:

- primárnou dysmenoreou,
- stomatologickým chirurgickým výkonom,
- ortopedickým chirurgickým výkonom.

Rozhodnutie predpísať selektívny COX-2 inhibítor musí byť podložené zhodnotením celkového rizika pre individuálneho pacienta (pozri časť 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

{Vymyslený názov} filmom obalené tablety sa podávajú perorálne a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Osteoartróza

Odporúčaná začiatková dávka je 100 mg raz denne. Pacientom, u ktorých sa nedosiahne odpoveď, sa dávka môže zvýšiť na 200 mg denne v jednej alebo dvoch čiastkových dávkach. Pacienti nemajú prekročiť túto dávku. Maximálne trvanie liečby v klinických skúšaniach bolo 12 mesiacov.

Akútna bolesť

Odporúčaná dávka je 400 mg raz denne. Pacienti nemajú prekročiť túto dávku a liečba nemá trvať dlhšie ako 5 dní.

Zmiernenie akútnej bolesti spôsobenej stomatologickým chirurgickým výkonom: maximálne trvanie liečby v klinických skúšaniach bolo 24 hodín.

Zmiernenie akútnej bolesti spôsobenej ortopedickým chirurgickým výkonom: maximálne trvanie liečby v klinických skúšaniach bolo 5 dní.

Zmiernenie bolesti spôsobenej primárnou dysmenoreou: maximálne trvanie liečby v klinických skúšaniach bolo 3 dni.

Keďže kardiovaskulárne riziko lumirakoxibu sa môže zvyšovať s dávkou a trvaním liečby, dĺžka liečby má byť čo možno najkratšia a má sa použiť najnižšia účinná denná dávka. Pacientova potreba úľavy od príznakov a jeho odpoveď na liečbu sa musia pravidelne prehodnocovať, zvlášť u pacientov s osteoartrózou.

Etnické rozdiely: Odporúčania pre dávkovanie sú rovnaké pre Ázijcov, černochoch a belochov (pozri časť 5.2).

Starší ľudia: Tak ako pri iných liekoch používaných u starších ľudí je prezieravé začať liečbu nižšou odporúčanou dávkou. Opatrnosť je potrebná u starších pacientov s osteoartrózou pri zvyšovaní dennej dávky zo 100 mg na 200 mg (pozri časť 4.4 a 5.2).

Slabí metabolizátori CYP2C9: Nie je potrebná úprava dávky u pacientov, o ktorých sa vie, že sú slabí metabolizátori CYP2C9 (pozri časť 5.2).

Poškodenie funkcie pečene: Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s ľahkým (5-6 podľa Childa-Pugha) až stredne ťažkým (7-8 podľa Childa-Pugha) poškodením funkcie pečene. U takýchto pacientov je však prezieravé začať liečbu nižšou odporúčanou dávkou (pozri časť 4.3, 4.4 a 5.2).

Insuficiencia obličiek: Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 50 ml/min. Lumirakoxib je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým poškodením funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu ≤ 50 ml/min) (pozri časť 4.3, 4.4 a 5.2).

Použitie v pediatrii: Tablety {Vymyslený názov} sa nesledovali u detí a preto sú kontraindikované u detí mladších ako 18 ročných.

4.3 Kontraindikácie

- Známa precitlivenosť na lumirakoxib alebo na niektorú z pomocných látok.
- Pacienti, u ktorých sa vyskytla astma, akútna rinitída, nosové polypy, angioedém, urtikária alebo iné reakcie alergickej povahy po užití kyseliny acetylsalicylovej alebo NSAID.
- Pacienti s aktívnym peptickým vredom alebo gastrointestinálnym krvácaním.
- Pacienti so zápalovým ochorením čriev.
- Pacienti s kongestívnym srdcovým zlyhaním (NYHA II-IV).
- Pacienti s potvrdenou ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením.
- Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (kalkulovaný klírens kreatinínu < 50 ml/min).
- Pacienti s ťažkým ochorením pečene (≥ 9 podľa Childa-Pugha).
- Tretí trimester gravidity a dojčenie (pozri časť 4.6 a 5.3).
- Pacienti mladší ako 18 rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

GI účinky

U pacientov liečených lumirakoxibom sa vyskytli komplikácie v hornej časti gastrointestinálneho traktu [perforácie, vredy alebo krvácanie (PUBs)], niektoré z nich sa skončili smrťou. V klinických

skúšaníach u málo pacientov (<0,3%) liečených lumirakoxibom vznikli perforácie, obštrukcia alebo krvácanie (POBs).

Opatrnosť sa odporúča pri liečbe pacientov s vysokým rizikom vzniku gastrointestinálnej komplikácie pri NSAID: u starších ľudí, pacientov užívajúcich súčasne akékoľvek iné NSAID alebo ASA, alebo u pacientov, ktorí majú v anamnéze gastrointestinálne ochorenie, napr. ulceráciu a GI krvácanie.

Riziko gastrointestinálnych nežiaducich účinkov (gastrointestinálna ulcerácia alebo iné gastrointestinálne komplikácie) sa ďalej zvyšuje, keď sa lumirakoxib užíva súčasne s kyselinou acetylsalicylovou (aj v nízkych dávkach). V dlhodobých klinických skúšaníach sa nepreukázal významný rozdiel v GI bezpečnosti medzi selektívnymi COX-2 inhibítormi + kyselinou acetylsalicylovou verus NSAID + kyselinou acetylsalicylovou (pozri časť 5.1).

Účinky na obličky

Obličkové prostaglandíny môžu zohrávať kompenzačnú úlohu pri udržaní perfúzie obličiek. Preto podávanie lumirakoxibu môže pri zhoršení obličkovej perfúzie znížiť tvorbu prostaglandínov a sekundárne prietok krvi, a tým poškodiť funkciu obličiek.

Pacienti s najvyšším rizikom takejto odpovede sú tí, ktorí už majú poruchu funkcie obličiek, nekompenzované zlyhanie srdca alebo cirhózu, a tí, ktorí dostávajú diuretiká alebo inhibítory ACE. U takýchto pacientov sa má zväziť monitorovanie funkcie obličiek. Opatrnosť je potrebná pri začatí liečby u dehydratovaných pacientov. Pred začatím liečby lumirakoxibom sa odporúča pacientov rehydratovať.

Hypertenzia a edém

Tak ako pri iných liekoch, o ktorých je známe, že inhibujú syntézu prostaglandínov, sa u pacientov užívajúcich lumirakoxib v klinických skúšaníach pozorovala retencia tekutín a edémy. Preto sa lumirakoxib má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí majú v anamnéze zlyhanie srdca, poruchu ľavej komory alebo hypertenziu, a u pacientov s už prítomným edémom z akejkoľvek inej príčiny. Ak sú u týchto pacientov klinické dôkazy o zhoršení stavu, majú sa urobiť zodpovedajúce opatrenia vrátane vysadenia lumirakoxibu.

Primeraný lekársky dohľad má pokračovať, keď lumirakoxib užívajú starší ľudia a pacienti s ľahkou poruchou funkcie obličiek, pečene alebo srdca.

Účinky na pečeň

Zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo aspartátaminotransferázy (AST) na viac ako trojnásobok hornej hranice normálneho rozmedzia ($>3 \times \text{ULN}$) sa zaznamenalo u približne 1,2% pacientov v klinických skúšaníach kontrolovaných placebom/účinnou látkou trvajúcich do jedného roka pri 100 mg a 200 mg lumirakoxibu denne. Výrazné zvýšenie ($>8 \times \text{ULN}$) sa pozorovalo u 0,3% pacientov pri 100 mg raz alebo dvakrát denne a u 0,6% pacientov pri 200 mg raz denne.

Chronické užívanie dennej dávky 400 mg sa spájalo s častejším a výraznejším zvýšením ALT/AST. V dlhodobom kontrolovanom klinickom skúšaní sa pri 400 mg lumirakoxibu denne zaznamenali zriedkavé prípady hepatitídy (pozri časť 4.8).

Každý pacient s prejavmi a/alebo príznakmi naznačujúcimi poruchu funkcie pečene, alebo u ktorého sa vyskytla abnormálna hodnota testu funkcie pečene, má byť sledovaný. Ak sa vyskytnú príznaky insuficiencie pečene alebo pretrvávajú abnormálne hodnoty testov funkcie pečene (ALT alebo $\text{AST} > 3 \times \text{ULN}$), lumirakoxib sa má vysadiť.

Kardiovaskulárne účinky

Selektívne COX-2 inhibítory nie sú náhradou ASA v profylaxii kardiovaskulárnych tromboembolických ochorení, pretože nemajú účinok na krvné doštičky. Preto sa antitrombocytárna liečba nemá ukončiť (pozri časť 4.5 a 5.1).

Klinické skúšania naznačujú, že trieda selektívnych COX-2 inhibítorov sa v porovnaní s placebom a niektorými NSAID môže spájať s rizikom trombotických príhod (najmä infarkt myokardu (MI) a náhla cievna mozgová príhoda). Keďže kardiovaskulárne riziko lumirakoxibu sa môže zvyšovať s dávkou a trvaním liečby, dĺžka liečby má byť čo možno najkratšia a má sa použiť najnižšia účinná denná dávka. Pacientova potreba úľavy od príznakov a jeho odpoveď na liečbu sa musia pravidelne prehodnocovať, zvlášť u pacientov s osteoartrózou (pozri časť 4.2, 4.3, 4.8 a 5.1).

Pacienti s významnými rizikovými faktormi vzniku kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) majú byť liečení lumirakoxibom len po starostlivom zvážení (pozri časť 5.1).

Kožené reakcie

Závažné kožené reakcie, niektoré smrteľné, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxické epidermálnej nekrolýzy, boli počas postmarketingového sledovania veľmi zriedkavo hlásené v súvislosti s použitím NSAID a niektorých selektívnych COX-2 inhibítorov. Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií je u pacientov na začiatku liečby, vo väčšine prípadov nastupuje reakcia počas prvého mesiaca liečby. U pacientov, ktorí dostávali lumirakoxib, sa zaznamenali závažné reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaxia a angioedém). U pacientov s akoukoľvek liekovou alergiou v anamnéze sa niektoré selektívne COX-2 inhibítory spájali so zvýšeným rizikom kožných reakcií. Pri prvom objavení sa kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo akéhokoľvek iného príznaku precitlivenosti sa má liečba lumirakoxibom ukončiť.

Všeobecné

Ak počas liečby dôjde u pacienta k zhoršeniu ktorejkoľvek z vyššie uvedených funkcií orgánových systémov, majú sa vykonať potrebné opatrenia a má sa zvážiť ukončenie liečby lumirakoxibom.

Použitie lumirakoxibu, tak ako akéhokoľvek lieku, o ktorom sa vie, že inhibuje COX-2, sa neodporúča u žien, ktoré sa pokúšajú otehotniť (pozri časť 4.6).

Tak ako iné NSAID, lumirakoxib môže maskovať horúčku a iné príznaky zápalu alebo infekcie.

Filmom obalené tablety {Vymyslený názov} 100 mg a 200 mg obsahujú laktózu (23,3 mg a 46,6 mg). Pacienti so zriedkavými vrodenými problémami intolerancie galaktózy, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú užívať 100 mg a 200 mg filmom obalené tablety. Vo filmom obalených tabletách {Vymyslený názov} 400 mg nie je laktóza.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Perorálne antikoagulantia: V štúdií interakcií liečivo-liečivo u zdravých jedincov stabilizovaných pri liečbe warfarínom sa podávanie 400 mg lumirakoxibu raz denne počas piatich dní spájalo s predĺžením protrombínového času o približne 15%. Preto sa má antikoagulačná aktivita sledovať u pacientov užívajúcich warfarín alebo podobné látky, zvlášť počas prvých niekoľko dní po začatí liečby lumirakoxibom alebo zmene jeho dávky.

Diuretiká, inhibítory ACE a antagonisti angiotenzínu II: NSAID môžu znížiť účinok diuretik a antihypertenzív. U niektorých pacientov so zhoršenou funkciou obličiek (napr. dehydratovaných pacientov alebo starších pacientov so zhoršenou funkciou obličiek) môže súčasné podávanie inhibítora ACE alebo antagonistu angiotenzínu II a látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, spôsobiť ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Tieto interakcie sa majú vziať do úvahy u pacientov užívajúcich lumirakoxib súčasne s

inhibítormi ACE alebo antagonistami angiotenzínu II. Preto sa má kombinácia podávať s opatrnosťou najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a má sa venovať pozornosť monitorovaniu funkcie obličiek po začatí súčasnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch.

Iné NSAID: Lumirakoxib sa môže používať s nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej. Je potrebné sa vyhnúť súčasnému podávaniu lumirakoxibu s vysokými dávkami kyseliny acetylsalicylovej, inými NSAID alebo COX-2 inhibítormi.

Cyklosporín alebo takrolimus: Hoci sa táto interakcia pri lumirakoxibe neskúmala, súčasné podávanie cyklosporínu alebo takrolimu a ktoréhokoľvek NSAID môže zvýšiť nefrotoxický účinok cyklosporínu alebo takrolimu. Funkcia obličiek sa má monitorovať, keď sa lumirakoxib a niektoré z týchto liečiv používajú v kombinácii.

Farmakokinetické interakcie

Oxidatívny metabolizmus lumirakoxibu je sprostredkovaný hlavne CYP2C9. Štúdie *in vitro* naznačujú, že lumirakoxib nie je významný inhibítor iných izoform cytochrómu P450, vrátane CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4. Na základe týchto štúdií sa ukazuje, že lumirakoxib má nízky potenciál pre interakcie s látkami, ktoré eliminuje cytochróm P450, okrem CYP2C9, kde je možnosť zníženia eliminácie súčasne podávaných substrátov CYP2C9.

Štúdie *in vivo* naznačujú, že lumirakoxib má nízky potenciál pre interakcie so substrátmi CYP2C9. Pri súčasnom podávaní lumirakoxibu so substrátmi CYP2C9, ktoré majú veľmi úzky terapeutický index, napr. fenytoínom a warfarínom, je potrebná opatrnosť.

Na základe štúdií *in vitro* sa neočakáva, že interakcie zahŕňajúce väzbu na bielkoviny plazmy by mohli mať klinicky významné účinky na lumirakoxib alebo súčasne podávané liečivá.

Účinok lumirakoxibu na PK iných liečiv

Warfarín: V štúdií s warfarínom, ktorý sa považuje za substrát CYP2C9 citlivý na liekové interakcie, nemalo súčasné podávanie so 400 mg lumirakoxibu účinkov na AUC v plazme, $C_{\max}$ alebo $t_{\max}$ R-warfarínu alebo S-warfarínu. V porovnaní s liečbou placebom sa v moči jedincov liečených lumirakoxibom našlo asi o 25% menej metabolitu S-7-OH-warfarínu.

Metotrexát: Súčasné podávanie lumirakoxibu v dávke 400 mg raz denne nemalo klinicky významné účinky na farmakokinetiku v plazme, väzbu na bielkoviny plazmy alebo vylučovanie metotrexátu a metabolitu 7-hydroxymetotrexátu močom.

Perorálne kontraceptíva: Súčasné podávanie lumirakoxibu neovplyvnilo farmakokinetiku v rovnovážnom stave alebo účinnosť etinylestradiolu a levonorgestrelu. Preto nie je potrebné meniť liečbu perorálnymi kontraceptívami pri súčasnom podávaní s lumirakoxibom.

Lítium: NSAID vyvolali zvýšenie hladín lítia v plazme a zníženie obličkového klírensu lítia. Preto je pri súčasnom podávaní lumirakoxibu a lítia potrebné u pacientov pozorne sledovať príznaky toxicity lítia.

Účinky iných liečiv na farmakokinetiku lumirakoxibu

Flukonazol: Súčasné podávanie lumirakoxibu s flukonazolom, účinným inhibítorom CYP2C9, nemalo klinicky významný účinok na farmakokinetiku alebo selektivitu lumirakoxibu pre COX-2.

Omeprazol: Omeprazol nemal účinok na farmakokinetiku lumirakoxibu.

Antacidá: (hydroxid hlinitý/hydroxid horečnatý) nemali klinicky významný účinok na farmakokinetiku lumirakoxibu.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie lumirakoxibu, tak ako každého liečiva na inhibíciu COX-2, sa neodporúča u žien, ktoré sa pokúšajú otehotnieť.

Použitie lumirakoxibu je kontraindikované v poslednom trimestri gravidity, pretože, tak ako iné liečivá, o ktorých sa vie, že inhibujú syntézu prostaglandínov, môže spôsobiť inerciu maternice a predčasné uzatvorenie ductus arteriosus.

Použitie lumirakoxibu u gravidných žien sa nesledovalo v zodpovedajúcich a dobre kontrolovaných klinických skúšaniach a preto sa lumirakoxib nemá používať počas prvých dvoch trimestrov gravidity, pokiaľ prípadná prospešnosť pre pacientku nevyváži prípadné riziko pre plod.

Dojčiace matky

Nie je známe, či sa lumirakoxib vylučuje do ľudského mlieka. Lumirakoxib sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkaních samíc. Ženy, ktoré užívajú lumirakoxib, nemajú dojčiť.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch lumirakoxibu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak pacienti, u ktorých sa vyskytnú závraty, vertigo alebo somnolencia počas užívania lumirakoxibu, nemajú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických skúšaniach sa vyhodnotila bezpečnosť lumirakoxibu u približne 7 000 pacientov, vrátane približne 4 000 pacientov s OA a 2 100 pacientov s RA (približne 1 100 pacientov s OA alebo RA bolo liečených 6 mesiacov a 530 pacientov s OA bolo liečených 1 rok).

V klinických skúšaniach boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky s incidenciou vyššou ako pri placebe u pacientov s OA alebo RA liečených 200 mg lumirakoxibu denne do jedného roka (približne 920 pacientov tri mesiace a približne 250 pacientov jeden rok).

[Časté (>1/100, <1/10) Menej časté (>1/1 000, <1/100) Zriedkavé (>1/10 000, <1/1 000) Veľmi zriedkavé (<1/10 000)]

Infekcie

Časté: symptómy podobné chrípke, infekcia respiračného traktu (napr. bronchitída), infekcia močových ciest

Menej časté: kandidóza, infekcia ucha, herpes simplex, infekcia zubov

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: anémia

Zriedkavé: pancytopenia, neutropénia, leukopénia

Psychické poruchy

Menej časté: depresia, nespavosť, anxiozita

Poruchy nervového systému

Časté: závraty, bolesť hlavy

Menej časté: synkopa, hypostézia, migréna, parestézia, dysgeúzia, vertigo, tinitus

Ochorenia oka

Menej časté: konjunktivitída, suché oko, poruchy videnia (napr. neostré videnie)

Zriedkavé: keratitída

Poruchy srdca

Menej časté: palpitácie, infarkt myokardu*

Zriedkavé: zlyhanie srdca, átrioventrikulárna blokáda I. stupňa

Cievne poruchy

Menej časté: venózna insuficiencia, hypotenzia, cerebrovaskulárna príhoda*

Poruchy dýchacej sústavy

Časté: kašeľ, faryngitída

Menej časté: dyspnoe, epistaxa, rinitída, kongescia sínusov, astma

Gastrointestinálne poruchy

Časté: bolesť brucha, zápcha, hnačka, dyspepsia, nauzea, vracanie, flatulencia

Menej časté: vred žalúdka a dvanástnika, gastroduodenitída, ezofagitída, distenzia brucha, aftózna stomatitída, suchosť v ústach, dysfágia, nepríjemné pocity v epigastriu, eruktácia, gastroezofagová refluxová choroba, gingivitída, hyperacidita, bolesť zubov

Zriedkavé: gastrointestinálne krvácanie

Poruchy pečene a žľazových ciest

Zriedkavé: cholecystitída, cholelitiáza, hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: kontúzia, ekzantém, pruritus, raš, urtikária

Zriedkavé: angioedém

Poruchy kostrového svalstva a kostí

Menej časté: opuch kĺbov, svalové kŕče, artralgia

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: dyzúria, frekvencia močenia, cystitída

Zriedkavé: chromatúria, zlyhanie obličiek

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé: erektilná dysfunkcia

Celkové poruchy

Časté: únava, edém (napr. nôh)

Menej časté: zvýšenie alebo zníženie chuti do jedenia, bolesť na hrudi, zimnica, smäd

Zriedkavé: anafylaxia

Vyšetrenia

Menej časté: zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie aspartátaminotransferázy, zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie gama-glutamyltransferázy, zvýšenie telesnej hmotnosti.

Zriedkavé: zvýšenie bilirubínu v krvi, zvýšenie glukózy v krvi

* Na základe analýz dlhodobých klinických skúšaní kontrolovaných placebom a účinnou látkou sa niektoré selektívne COX-2 inhibítory spájali so zvýšeným rizikom závažných trombotických arteriálnych príhod vrátane infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody. Na základe existujúcich údajov je nepravdepodobné, že absolútne zvýšenie rizika takýchto príhod ročne prekročí 1% (menej časté).

Približne 1 100 pacientov bolo liečených lumirakoxibom v klinických skúšaníach analgézie (bolesť zubov po chirurgickom výkone, primárna dysmenorea a bolesť po ortopedickom chirurgickom výkone). Profil nežiaducich účinkov bol vo všeobecnosti podobný ako v klinických skúšaníach pri OA a RA. V štúdiách bolesti po ortopedickom chirurgickom výkone bola anémia hlásená častejšie, hoci frekvencia bola podobná ako pri placebe.

Nasledujúce zriedkavé závažné nežiaduce účinky boli hlásené v súvislosti s použitím NSAID a nemožno ich vylúčiť pri lumirakoxibe: nefrotoxicita vrátane intersticiálnej nefritídy a nefrotického

syndrómu a zlyhania obličiek; hepatotoxicita vrátane zlyhania pečene a žltacky; kožné a slizničné nežiaduce účinky a závažné kožné reakcie.

V porovnaní s dennou dávkou 200 mg sa denná dávka 400 mg lumirakoxibu spája s relatívne vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí súvisiacich s liekom, najmä gastrointestinálnych, neurologických a psychických udalostí.

4.9 Predávkovanie

Nie sú klinické skúsenosti s predávkovaním. Opakované dávky 1 200 mg lumirakoxibu raz denne sa podávali pacientom s reumatoidnou artritídou počas 4 týždňov bez klinicky významných nežiaducich účinkov.

V prípade podozrenia na predávkovanie sa má poskytnúť primeraná podporná lekárska starostlivosť, napr. odstránenie obsahu žalúdka, klinický dohľad a ak je to potrebné, má sa začať symptomatická liečba.

Hemodialýza pravdepodobne nie je účinná metóda na elimináciu liečiva vzhľadom na jeho vysokú väzbu na bielkoviny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: protizápalové a protireumatické liečivá, nesteroidné, koxiby, ATC kód: M01 AH 06

Mechanizmus účinku

Lumirakoxib je perorálne účinný selektívny inhibitor cyklooxygenázy-2 (COX-2) v rozpätí klinického dávkovania.

Cyklooxygenáza je zodpovedná za tvorbu prostaglandínov. Identifikovali sa dve izoformy, COX-1 a COX-2. COX-2 je izoforma enzýmu, pri ktorej sa preukázalo, že je indukovaná prozápalovými stimulmi a predpokladá sa jej primárna zodpovednosť za syntézu prostanoidových mediátorov bolesti, zápalu a horúčky. COX-2 sa tiež podieľa na ovulácii, implantácii a uzatvorení ductus arteriosus, regulovaní funkcie obličiek a funkciách centrálného nervového systému (vyvolanie horúčky, vnímanie bolesti a kognitívne funkcie). Môže mať aj istú úlohu pri hojení vredov. U človeka bola COX-2 identifikovaná v tkanive v okolí gastrických vredov, ale jej vzťah k hojeniu vredov sa nezistil.

Rozdiel v antitrombocytarnej aktivite medzi niektorými NSAID inhibujúcimi COX-1 a selektívnymi COX-2 inhibítormi môže byť klinicky významný u pacientov s rizikom tromboembolických reakcií. Selektívne COX-2 inhibítory znižujú tvorbu systémového (a tým pravdepodobne endotelového) prostacyklínu bez ovplyvnenia tromboxanu krvných doštičiek. Klinická významnosť týchto pozorovaní sa nestanovila. Celkovo v klinických farmakologických štúdiách lumirakoxib vyvolával inhibíciu COX-2 v plazme závislú od dávky, bez inhibície COX-1. Selektívna inhibícia COX-2 lumirakoxibom zabezpečuje protizápalový a analgetický účinok. Podanie 100 mg, 200 mg alebo 400 mg raz denne vedie k >90% maximálnej inhibície COX-2. Nedochádza k významnej inhibícii COX-1 (stanovené ako *ex vivo* inhibícia tromboxanu B₂) až do 800 mg u zdravých dobrovoľníkov. Lumirakoxib pri 800 mg denne nevyvolal klinicky významnú inhibíciu syntézy gastrických prostaglandínov a nemal účinok na funkciu krvných doštičiek.

Účinnosť

U pacientov s osteoartrózou vyvolával lumirakoxib v dávkach do 200 mg raz denne významné zmiernenie bolesti a stuhnutosti a zlepšoval funkciu a hodnotenie stavu ochorenia pacientom. Tieto priaznivé účinky zostali zachované do 52 týždňov. Zvýšením dávky na 400 mg denne sa ďalej nezvyší prospešnosť liečby.

V klinických skúšaníach 400 mg lumirakoxibu zmierňovalo bolesť v modeloch akútnej analgézie pri pooperačnej bolesti zubov, bolesti po ortopedických chirurgických výkonoch a pri primárnej dysmenoree. V skúšaníach jednorazovej dávky pri pooperačnej bolesti zubov nastúpila analgézia v priebehu 45 minút a pretrvala až 24 hodín po podaní. V krátkodobých klinických skúšaníach opakovaného podávania pri bolesti po ortopedických chirurgických výkonoch a bolesti pri primárnej dysmenoree 400 mg lumirakoxibu raz denne bolo účinných pri zmiernení bolesti.

Bezpečnosť

Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET)

Do TARGET, 12 mesiacov trvajúceho dvojito slepého klinického skúšania fázy III bolo zaradených 18 325 pacientov s OA randomizovaných do skupiny lumirakoxibu 400 mg raz denne (dvoj- až štvornásobok odporúčanej dávky pri OA), naproxénu 500 mg dvakrát denne alebo ibuprofenu 800 mg trikrát denne. TARGET zahŕňal pacientov užívajúcich nízke dávky ASA (75-100 mg denne) na primárnu alebo sekundárnu prevenciu ochorenia koronárnych tepien. Randomizácia bola stratifikovaná podľa použitia nízkych dávok ASA (24% pacientov z celkovej populácie v klinickom skúšaní) a veku.

Gastrointestinálny účinok v TARGET (12-mesačné klinické skúšanie)

Primárnym ukazovateľom bola distribúcia času do udalosti istých alebo pravdepodobných komplikácií (POB) vredu v hornej časti gastrointestinálneho traktu (UGIT).

- V populácii, ktorá neužívala nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej, incidencia POB bola 14/6 950 pacientov (0,2%) pri lumirakoxibe verzus 64/6 968 pacientov (0,92%) pri NSAID, s pomerom rizika (HR) 0,21 [95% CI 0,12-0,37] $p < 0,0001$.
- V skupine nízkych dávok ASA incidencia POB bola 15/2 167 pacientov (0,69%) pri lumirakoxibe verzus 19/2 159 pacientov (0,88%) pri NSAID, s HR 0,79 [95% CI 0,40-1,55] (štatisticky nevýznamné).
- V celkovej populácii incidencia POB bola 29/9 117 pacientov (0,32%) pri lumirakoxibe verzus 83/9 127 pacientov (0,91%) pri NSAID, s HR 0,34 [95% CI 0,22-0,52] $p < 0,0001$.

Kardiovaskulárne účinky v TARGET (12-mesačné klinické skúšanie)

Primárny sledovaný kardiovaskulárny (CV) ukazovateľ bol antitrombocytárny ukazovateľ definovaný skupinou výskumníkov spolupracujúcich na klinických skúšaníach (Antiplatelet Trialists' Collaboration, APTC): potvrdený alebo pravdepodobný infarkt myokardu (klinický alebo tichý), cievná mozgová príhoda (ischemická alebo hemoragická) a CV smrť. Medzi lumirakoxibom a NSAID neboli významné rozdiely. Podiel udalostí APTC bol číselne vyšší pri lumirakoxibe ako pri naproxéne, ale nižší ako pri ibuprofene.

- V populácii, ktorá neužívala nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej, incidencia udalostí APTC bola 35/6 950 pacientov (0,50%) pri lumirakoxibe verzus 27/6 968 pacientov (0,39%) pri NSAID, s HR 1,22 [95% CI 0,74-2,02] $p = 0,4343$. Pri oddelenom porovnaní s ibuprofénom a naproxénom boli HR 0,94 [95% CI 0,44-2,04] $p = 0,8842$ a 1,49 [95% CI 0,76-2,92] $p = 0,2417$.
- V skupine nízkych dávok ASA incidencia udalostí APTC bola 24/2 167 pacientov (1,11%) pri lumirakoxibe verzus 23/2 159 pacientov (1,07%) pri NSAID, s podielom rizika (HR) 1,04 [95% CI 0,59-1,84] $p = 0,8918$. Pri oddelenom porovnaní s ibuprofénom a naproxénom boli HR 0,56 [95% CI 0,20-1,54] $p = 0,2603$ a 1,42 [95% CI 0,70-2,90] $p = 0,3368$.
- V celkovej populácii incidencia udalostí APTC bola 59/9 117 pacientov (0,65%) pri lumirakoxibe verzus 50/9 127 pacientov (0,55%) pri NSAID, s HR 1,14 [95% CI 0,78-1,66] $p = 0,5074$. Pri oddelenom porovnaní s ibuprofénom a naproxénom boli HR 0,76 [95% CI 0,41-1,40] $p = 0,3775$ a 1,46 [95% CI 0,89-2,37] $p = 0,1313$.

MI udalosti v TARGET (12-mesačné klinické skúšanie)

Medzi lumirakoxibom a NSAID nebol štatisticky významný rozdiel v incidencii MI (klinický MI a tichý MI).

- V populácii, ktorá neužívala nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej, incidencia MI udalostí bola 14/6 950 pacientov (0,20%) pri lumirakoxibe verzus 9/6 968 pacientov (0,13%) pri NSAID, s HR 1,47 [95% CI 0,63-3,39] $p = 0,3706$. Pri oddelenom porovnaní s ibuprofénom a naproxénom boli HR 0,75 [95% CI 0,20-2,79] $p = 0,6669$ a 2,37 [95% CI 0,74-7,55] $p = 0,1454$.

- V skupine nízkych dávok ASA bola incidencia MI udalostí 9/2 167 pacientov (0,42%) pri lumirakoxibe verzus 8/2 159 pacientov (0,37%) pri NSAID, s HR 1,14 [95% CI 0,44-2,95] $p=0,7899$. Pri oddelenom porovnaní s ibuprofénom a naproxénom boli HR 0,47 [95% CI 0,04-5,14] $p=0,5328$ a 1,36 [95% CI 0,47-3,93] $p=0,5658$.
- V celkovej populácii incidencia MI bola 23/9 117 pacientov (0,25%) pri lumirakoxibe verzus 17/9 127 pacientov (0,19%) pri NSAID, s HR 1,31 [95% CI 0,70-2,45] $p=0,4012$. Pri oddelenom porovnaní s ibuprofénom a naproxénom boli HR 0,66 [95% CI 0,21-2,09] $p=0,4833$ a 1,77 [95% CI 0,82-3,84] $p=0,1471$.

Kardiovaskulárna bezpečnosť lumirakoxibu pri používaní dlhšom ako 1 rok sa nestanovila.

Kardiorenálny účinok v TARGET (12-mesačné klinické skúšanie)

Priemerná zmena systolického krvného tlaku oproti východiskovým hodnotám bola +0,4 mmHg pri lumirakoxibe a +2,1 mmHg pri NSAID ($p<0,0001$). Priemerná zmena diastolického krvného tlaku oproti východiskovým hodnotám bola -0,1 mmHg pri lumirakoxibe a +0,5 mmHg pri NSAID ($p<0,0001$). V počte prípadov ukončenia účasti v klinickom skúšaní TARGET kvôli edému nebol významný rozdiel medzi lumirakoxibom (43) a NSAID (55). V počte prípadov ukončenia účasti pre udalosti súvisiace s hypertenziou tiež nebol významný rozdiel medzi lumirakoxibom (37) a NSAID (52).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Resorpcia

Lumirakoxib sa rýchlo resorbuje po perorálnom podaní. 15 minút po dávke 400 mg dosiahla koncentrácia v plazme 0,6 $\mu\text{g/ml}$, čo je dostatočne vysoká hodnota na dosiahnutie viac ako 90% inhibície COX-2. Medián t_{max} je asi 2 hodiny po podaní. V rozmedzí od 25 do 800 mg sa miera expozície (AUC) zvyšuje úmerne dávke a maximálna koncentrácia v plazme (C_{max}) bola zhruba úmerná dávke. Po podaní 400 mg raz denne bola C_{max} asi 9 $\mu\text{g/ml}$ a AUC asi 31 $\mu\text{g h/ml}$.

Absolútna biologická dostupnosť lumirakoxibu je približne 74%.

Jedlo nemalo významný vplyv ani na C_{max} , ani AUC lumirakoxibu, keď sa buď 200 mg, alebo 400 mg filmom obalené tablety {Vymyslený názov} užili s jedlom s vysokým obsahom tukov. Filmom obalené tablety {Vymyslený názov} sa môžu podávať bez ohľadu na čas podávania jedla.

Distribúcia

Vysoký podiel lumirakoxibu sa viaže na bielkoviny plazmy, ($\geq 98\%$), a väzba nezávisí od koncentrácie v rozmedzí od 0,1 do 100 $\mu\text{g/ml}$.

Distribučný objem (V_{ss}) je 9 l.

Do približne 5 hodín od podania boli koncentrácie lumirakoxibu v ľudskej synoviálnej tekutine u pacientov s reumatoidnou artritídou vyššie ako v plazme a zostali podstatne vyššie po zvyšok intervalu medzi dávkami (AUC₁₂₋₂₄ v synoviálnej tekutine bola 2,6-krát vyššia ako v plazme). Nepozoroval sa rozdiel v rozsahu väzby lumirakoxibu na bielkoviny v synoviálnej tekutine v porovnaní s plazmou.

Lumirakoxib prechádza cez placentu u potkanov a králikov.

Jednu hodinu po perorálnom podaní lumirakoxibu značeného ^{14}C potkanom s modelovým zápalom bol pomer rádioaktivity zistenej v mieste zápalu verzus v krvi 2:1 a štyri hodiny po podaní 8:1. Toto naznačuje, že lumirakoxib a/alebo jeho metabolity sa prednostne distribuujú a zadržiavajú v zapálenom tkanive.

Biotransformácia

U ľudí lumirakoxib podlieha rozsiahlej metabolizácii v pečeni. Oxidatívny metabolizmus lumirakoxibu je sprostredkovaný hlavne CYP2C9.

Zo všetkých látok v plazme súvisiacich s liečivom je hlavnou zložkou nezmenený lumirakoxib. V plazme sa identifikovali tri hlavné metabolity: 4'-hydroxylumirakoxib, 5-karboxylumirakoxib a 4'-hydroxy-5-karboxylumirakoxib. Okrem toho sa tvoria rôzne konjugáty (glukuronidy a sulfáty) týchto metabolitov. 4'-hydroxymetabolit má podobnú účinnosť a selektivitu pre COX-2 ako lumirakoxib.

Koncentrácia 4'-hydroxymetabolitu v plazme a synoviálnej tekutine je nízka, preto nie je pravdepodobné, že prispieva k účinnosti. Iné metabolity nie sú účinné ako COX-1 alebo COX-2 inhibítory.

Eliminácia

Lumirakoxib sa eliminuje prevažne metabolizáciou v pečeni. Po podaní jednorazovej dávky 400 mg lumirakoxibu zdravým jedincom sa 54% látok súvisiacich s liečivom vylúčilo močom a 43% stolicou. Len asi 5% podanej dávky sa našlo vo výlučkoch ako nezmenený lumirakoxib.

Plazmatický klírens je 7,7 l/h.

Priemerný plazmatický polčas lumirakoxibu je približne 4 hodiny. Lumirakoxib sa neakumuluje v plazme pri podávaní raz alebo dvakrát denne a rovnovážny stav sa dosiahne v prvý deň podávania, bez zvýšenia C_{max} alebo AUC po dlhšom podávaní.

Charakteristika u populácií pacientov

Pohlavie:

Nie je rozdiel v expozícii lumirakoxibu u mužov a žien.

Starší ľudia:

U starších jedincov (vo veku nad 65 rokov) sa pozorovalo zvýšenie AUC o 15% v porovnaní s mladšími jedincami. Úprava dávkovania u starších ľudí nie je potrebná.

Rasa:

Farmakokinetika lumirakoxibu je podobná u Ázijcov, černochoch a belochoch.

Polymorfizmus CYP2C9:

Na základe plazmatickej expozície lumirakoxibu aj farmakogenetickej analýzy sa nenašiel dôkaz, ktorý by naznačoval, že expozícia lumirakoxibu je zvýšená u jedincov s genotypmi CYP2C9 spojenými so zníženou metabolickou elimináciou. Nie je potrebná úprava dávky u pacientov, o ktorých sa vie, že sú slabými metabolizátormi CYP2C9.

Insuficiencia pečene:

V porovnaní so zdravými jedincami sa expozícia lumirakoxibu nezmenila u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (skóre 7-8 podľa Childa-Pugha). Nepozoroval sa rozdiel vo väzbe na bielkoviny plazmy medzi oboma skupinami. Preto nie je potrebná úprava dávky u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene. Farmakokinetika lumirakoxibu sa nesledovala u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene (≥ 9 podľa Childa-Pugha).

Insuficiencia obličiek:

Keď sa lumirakoxib podával pacientom s terminálnym ochorením obličiek, v porovnaní so zdravými jedincami sa pozorovalo zníženie C_{max} lumirakoxibu o 33% a zníženie AUC o 27%. Priemerná expozícia 4'-hydroxylumirakoxibu, aktívnemu metabolitu, nebola zväčša ovplyvnená. Väzba lumirakoxibu na bielkoviny plazmy bola podobná u zdravých jedincov a u pacientov s terminálnym ochorením obličiek. Dialýza nemení expozíciu pacientov lumirakoxibu alebo jeho aktívnemu metabolitu. Preto nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poškodením funkcie obličiek. Zatiaľ čo insuficiencia obličiek významne neovplyvňuje farmakokinetiku lumirakoxibu a jeho aktívneho metabolitu, použitie lumirakoxibu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou insuficienciou obličiek je kontraindikované kvôli možnému ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek spôsobenému inhibíciou cyklooxygenázy (pozri časť 4.3 a 4.4).

Pacienti s hypertenziou:

Lumirakoxib neovplyvnil kontrolu krvného tlaku u pacientov s hypertenziou, ani sa nelíšil od placeba vzhľadom na nový výskyt hypertenzie v klinických skúšaníach.

Pediatrickí pacienti:

Farmakokinetika lumirakoxibu u pediatrických pacientov sa nesledovala.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických skúšaníach sa preukázalo, že lumirakoxib nie mutagénny, ani karcinogénny. Chromozómové aberácie sa indukovali v bunkách V79 pri vysokých, cytotoxických koncentráciách lumirakoxibu, ktoré sa nepovažujú za biologicky významné pre ľudí. V troch štúdiách *in vivo* na potkanoch nič nepoukazovalo na genotoxický potenciál (mikronukleové testy v kostnej dreni a pečeni a stanovenie poškodenia pečene metódou „comet assay“).

V štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u potkanov a opíc boli cieľovými orgánmi gastrointestinálny trakt a obličky. Systémová expozícia pri hladinách bez nežiaduceho účinku na tieto ciele u potkana (štúdia trvajúca 26 týždňov) a opice (štúdia trvajúca 39 týždňov) bola 6,5-krát a 22-krát vyššia ako u človeka po terapeutickú dávku 200 mg.

Lumirakoxib nebol teratogénny v štúdiách reprodukčnej toxicity vykonaných u potkanov a králikov pri dávkach, ktoré predstavujú systémovú expozíciu 10,4-násobne (potkan) a 38-násobne (králik) vyššiu, ako je terapeutická hladina u ľudí po dávke 200 mg. U potkanov bola incidencia predimplantačnej straty zvýšená pri dávke 100 mg/kg/deň (10,4-násobok terapeutickú expozície u ľudí po dávke 200 mg), ktorá vyvolala toxické príznaky u matiek.

Incidenca resorpcie bola zvýšená u králikov pri približne 9-násobku expozície u ľudí po dávke 200 mg. Pri hladine bez účinku na embryo/fétus bola systémová expozícia 8,6-násobná (potkan) a 2,2-násobná (králik) ako u človeka po terapeutickú dávku 200 mg. V štúdii pre- a postnatálneho vývinu potkanov sa pozorovalo zvýšenie mŕtvonarodených mláďat a znížené prežívanie embryí/fétov pri ≥ 3 mg/kg, čo boli dávky toxické pre matky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**6.1 Zoznam pomocných látok****Filmom obalené tablety 100 mg:**

Jadro:

Mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, povidón, oxid titaničitý, magnéziumstearát

Obal:

Hypromelóza, makrogoly, mastenec, červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171)

Filmom obalené tablety 200 mg:

Jadro:

Mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy, povidón, oxid titaničitý, magnéziumstearát

Obal:

Hypromelóza, makrogoly, mastenec, červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171)

Filmom obalené tablety 400 mg:

Jadro:

Mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, povidón, magnéziumstearát

Obal:

Hypromelóza, makrogoly, mastenec, červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Žiadne zvláštne požiadavky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z bezfarebného PVC/hliníka v baleniach obsahujúcich 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 alebo 600 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a likvidáciu

Neaplikovateľné.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

PRÍLOHA IV
PODMIENKY UVEDENIA LIEKU NA TRH

Opatrenia na ďalšie sledovanie lieku, ktoré vykoná držiteľ rozhodnutia o registrácii

Na žiadosť CHMP držiteľ rozhodnutia súhlasil vykonať tieto následné opatrenia:

Oblasť	Popis
Klinický aspekt 1	Vypracovať a distribuovať <i>Physician Decision Treatment Guide</i> (Usmernenie pre rozhodnutia o liečbe), určené lekárom predpisujúcim lumirakoxib.
Klinický aspekt 2	Uskutočňovať prieskumy medzi lekármi s cieľom dohliadať na správne používanie lieku.
Klinický aspekt 3	Podporovať časté stretnutia odborných zdravotníckych pracovníkov vrátane predpisujúcich lekárov a lekárnikov.
Klinický aspekt 4	Vykonať štúdiu na sledovanie nežiaducich účinkov predpísaných liekov (<i>Prescription Event Monitoring study</i>).
Klinický aspekt 5	Vykonať štúdiu databázových údajov o používaní lumirakoxibu a iných nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) a COX-2 inhibítorov.
Klinický aspekt 6	Urýchlene hlásiť závažné nežiaduce účinky uvedené na schválenom zozname.
Klinický aspekt 7	Sledovať a hlásiť v rámci PSUR nežiaduce účinky uvedené na schválenom zozname.