

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVIL, POTI UPORABE IN
IMETNIKOV DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILI V DRŽAVAH ČLANICAH TER NA
NORVEŠKEM IN ISLANDIJI**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Lastniško ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Prexige	100 mg	filmsko obložena tableta	peroralno
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Prexige	200 mg	filmsko obložena tableta	peroralno
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Prexige	400 mg	filmsko obložena tableta	peroralno
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Lumiracoxib	100 mg	filmsko obložena tableta	peroralno
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Lumiracoxib	200 mg	filmsko obložena tableta	peroralno

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Lastniško ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Lumiracoxib	400 mg	filmsko obložena tableta	peroralno
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Frexocel	100 mg	filmsko obložena tableta	peroralno
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Frexocel	200 mg	filmsko obložena tableta	peroralno
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Frexocel	400 mg	filmsko obložena tableta	peroralno
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Stellige	100 mg	filmsko obložena tableta	peroralno

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Lastniško ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Stellige	200 mg	filmsko obložena tableta	peroralno
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Stellige	400 mg	filmsko obložena tableta	peroralno
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Exforge	100 mg	filmsko obložena tableta	peroralno
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Exforge	200 mg	filmsko obložena tableta	peroralno
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Velika Britanija	Exforge	400 mg	filmsko obložena tableta	peroralno

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, PREDSTAVLJENEGA S STRANI EVROPSKE AGENCIJE ZA
ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI ZA DOPOLNILO DOVOLJENJA ZA PROMET

Septembra 2004 je imetnik dovoljenja za promet z rofekoksibom (selektivnim zaviralcem Cox-2) obvestil Evropsko agencijo za zdravila, da so podatki iz novega kliničnega preizkušanja (APPROVe) rofekoksiba pokazali tveganje za trombotične kardiovaskularne dogodke. Zaradi teh podatkov je imetnik dovoljenja za promet dne 30. septembra 2004 z vseh svetovnih tržišč umaknil zdravilo Vioxx (rofekoksib), pojavila pa so se tudi vprašanja o kardiovaskularni varnosti drugih zaviralcev Cox-2.

V zvezi z razpravo Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) na plenarni seji oktobra 2004 je Evropska komisija priporočila, da se za to javno zdravstveno vprašanje o vseh vidikih kardiovaskularne varnosti, vključno s trombotičnimi dogodki in kardiorrenalnimi dogodki, sproži napotitveni postopek Skupnosti v skladu z 31. členom Direktive 2001/83/ES, z vsemi dodatki za zdravila, odobrena po decentraliziranem postopku in vsebujejo celekoksib, etorikoksib in lumirakoksib, ter revizijski postopek v skladu z 18. členom Uredbe Sveta (EGS) št. 2309/93 z vsemi dodatki za zdravila, odobrena po centraliziranem postopku in vsebujejo celekoksib (Onsenal), parekoksib (Dynastat/Rayzon) in valdekoksib (Bextra/Valdyn). Postopka ste se začela novembra 2004.

CHMP je o kardiovaskularni varnosti razpravljal na svoji seji februarja 2005. CHMP je soglasno ugotovil, da je potreben nujen varnostni ukrep (Urgent Safety Restriction, USR) v zvezi s kardiovaskularno varnostjo, da se dodajo nove kontraindikacije in okrepijo opozorila in podatki o neželenih učinkih v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (SPC). Nujen varnostni ukrep se je začel 16. februarja 2005 in zaključil 17. februarja 2005.

Dne 7. aprila 2005 sta FDA (Food and Drug Administration) in EMEA zaradi podatkov o hudih kožnih reakcijah zahtevali, da podjetje Pfizer prostovoljno umakne zdravilo Bextra (valdekoksib) iz prometa. Podjetje je soglašalo tudi, da po vsem svetu ustavi prodajo in trženje zdravila Bextra do nadaljne razprave o neugodnem razmerju med tveganjem in koristjo v zvezi s podatki o hudih kožnih reakcijah.

Dne 20. aprila 2005 je Pfizer med zaslišanjem predstavil podatke o hudih kožnih reakcijah pri uporabi valdekoksiba.

Na zahtevo Evropske komisije se je obseg revizije skupine zdravil v teku še razširil, tako da poleg vidikov kardiovaskularne varnosti zajema tudi vrednotenje hudih kožnih reakcij.

Med novembrom 2004 in junijem 2005 je imetnik dovoljenja za promet 18. januarja 2005 pred CHMP ustno obrazložil kardiovaskularne in kožne varnostne vidike za lumirakoksib.

Dne 23. junija je CHMP zaključil, da:

- v zvezi z vrednotenjem:
 - novih podatkov, ki jih je za rofekoksib prispevala klinična raziskava APPROVe in, ki kažejo tveganje za trombotične kardiovaskularne dogodke,
 - podatkov za celekoksib iz raziskave APC, ki so nakazali povečanje tveganja hudih kardiovaskularnih dogodkov, ki so odvisni od odmerka,
 - podatkov za valdekoksib in parekoksib iz raziskav CABG (Coronary Artery Bypass Graft) in CABG II, ki kažejo višjo stopnjo hudih kardiovaskularnih tromboembolijskih dogodkov v skupinah bolnikov, ki so se zdravili s parekoksibom/valdekoksibom, v primerjavi s skupino bolnikov, ki je prejela placebo,
 - podatkov za etorikoksib iz raziskave EDGE ter analiz združenih podatkov iz drugih kliničnih preizkušanj, ki nakazujejo povezavo z večjim tveganjem za trombotične dogodke v primerjavi z naproksenom;
 - podatkov za lumirakoksib iz raziskave Target, ki nakazujejo majhno povečanje trombotičnih dogodkov (zlasti miokardnega infarkta) v primerjavi z naproksenom,

vsi dostopni podatki kažejo povečano tveganje neželenih kardiovaskularnih reakcij pri skupini zaviralcev Cox-2 in soglašal, da obstaja povezava med trajanjem jemanja in odmerki ter verjetnostjo pojava kardiovaskularne reakcije.

▪ Po vrednotenju podatkov o hudih kožnih reakcijah, se ne zdi, da bi bil lumirakoksib povezan z neobičajno velikim številom poročil o hudih kožnih reakcijah. Ni bilo primerov Stevens-Johnsonovega sindroma, toksične epidermalne nekrolize ali multiformnega eritema, ki bi bili povezani z uporabo lumirakoksiba. Vendar pa je izpostavljenost omejena na klinična preizkušanja.

CHMP je potrdil spremembe Informacij o zdravilu, že vnešene z variacijo tipa II, sprejeto maja 2005 in zahteval še nadaljne spremembe.

Spremembe Informacij o zdravilu v zvezi s kardiovaskularnim sistemom lahko povzamemo, kot sledi:

- dodana je izjava, da mora odločitev, da se predpiše selektiven zaviralec COX-2, temeljiti na vrednotenju celotnega tveganja posameznega bolnika;
- dodana je izjava, da naj predpisovalci zdravila uporabljajo najnižji učinkovit odmerek za najkrajši možni čas trajanja ter da je potrebo za lajšanje bolečin potrebno pogosto ponovno oceniti.
- dodani sta kontraindikaciji *Potrjena ishemična srčna bolezen in/ali cerebrovaskularno obolenje* ter *Periferna arterijska bolezen*;
- dodano je svarilo v zvezi z kliničnimi preizkušnji, ki navaja, da so selektivni zaviralci Cox-2 (v primerjavi s placebom in nekaterimi nestereoidnimi protivnetnimi zdravili) lahko povezani z večjim tveganjem trombotičnih dogodkov, predvsem z miokardnim infarktom in možgansko kapjo kot placebo in nekateri NSAID;
- dodano je opozorilo za bolnike z dejavniki tveganja za srčne bolezni, kot so hipertenzija, hiperlipidemija (visoke ravni holesterola), sladkorna bolezen in kajenje;
- dodano je opozorilo za predpisovalce zdravila, naj preučijo možnost prekinitve zdravljenja, če se med zdravljenjem bolniku poslabša katerakoli opisana funkcija organskih sistemov;
- dodano je opozorilo za predpisovalce zdravila, naj bodo previdni pri predpisovanju NSAID v kombinaciji z zaviralci ACE ali antagonisti receptorjev angiotensina II.

Spremembe Informacij o zdravilu, povezanih s hudimi kožnimi neželenimi reakcijami (Severe Cutaneous Adverse Reaction, SCAR), lahko povzamemo, kot sledi:

- dodano je opozorilo k poročilu, da se kožne reakcije v večini primerov pojavijo v prvem mesecu zdravljenja;
- dodano je opozorilo za bolnike z anamnezo alergije na katerokoli zdravilo;
- dodano je opozorilo, ki poudarja, da so se pri uporabi zaviralcev Cox-2 pojavile usodno hude kožne reakcije;
- dodan je podroben opis začetnih znakov kožnih reakcij, zaradi katerih se zdravljenje prekine.

PODLAGA ZA DOPOLNILO DOVOLJENJA ZA PROMET

Ob upoštevanju, da je CHMP

- mnenja, da razmerje med koristjo in tveganjem za zdravila, ki vsebujejo lumirakoksib za dogovorjene indikacije, ostaja ugodno in da se dovoljenja za promet ohranijo v skladu s popravljenimi Povzetki glavnih značilnosti zdravil (priloženih mnenju CHMP v Dodatku III),
- zaključil, da je treba kardiovaskularno varnost in hude kožne reakcije neprekinjeno in natančno spremljati in vrednotiti
- priporočil nadaljne ukrepe za raziskovanje varnosti lumirakoksiba v prihodnje.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Opomba: Ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila je bil priložen k odločbi Komisije v zvezi s tem postopkom, ki je bil sprožen v skladu s členom 31, za zdravila, ki vsebujejo lumirakoksib. Besedilo je bilo takrat veljavno.

Pristojne oblasti držav članic bodo podatke o izdelku posodobile v skladu z zahtevami, ko bo podana odločba Komisije. Zaradi tega ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila ne predstavlja nujno sedanjega besedila.

1. IME ZDRAVILA

{IZMIŠLJENO IME} 100 mg filmsko obložene tablete
{IZMIŠLJENO IME} 200 mg filmsko obložene tablete
{IZMIŠLJENO IME} 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 100-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lumirakoksiba.
Ena 200-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lumirakoksiba.
Ena 400-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg lumirakoksiba.

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

100 mg filmsko obložene tablete: ovalne, rdeče, tablete, na eni strani je vtisnjen napis "NVR", na drugi pa "OB".

200 mg filmsko obložene tablete: ovalne, rdeče, tablete, na eni strani je vtisnjen napis "NVR", na drugi pa "OC".

400 mg filmsko obložene tablete: ovalne, rdeče, tablete, na eni strani je vtisnjen napis "NVR", na drugi pa "OD".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje osteoartroze.

Za kratkoročno lajšanje zmerne do hude akutne bolečine, povezane s/z:

- primarno dismenorejo,
- stomatološkimi operacijami,
- ortopedskimi operacijami.

Odločitev, da se predpiše selektivni zaviralec COX-2, mora temeljiti na ocenitvi vseh tveganj za vsakega posameznega bolnika (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

{IZMIŠLJENO IME} filmsko obložene tablete so za peroralno uporabo in se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.

Osteoartroza

Priporočeni začetni odmerek je 100 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, ki se ne odzovejo, se lahko odmerek zveča na 200 mg na dan v enem ali dveh razdeljenih odmerkih. Bolniki ne smejo prekoračiti tega odmerka. Najdaljše trajanje zdravljenja v kliničnih študijah je bilo 12 mesecev.

Akutna bolečina

Priporočeni odmerek je 400 mg enkrat na dan. Bolniki tega odmerka ne smejo prekoračiti, trajanje zdravljenja pa ne sme preseči 5 dni.

Lajšanje akutne bolečine zaradi stomatološke operacije: najdaljše trajanje zdravljenja v kliničnih študijah je bilo 24 ur.

Lajšanje akutne bolečine zaradi ortopedske operacije: najdaljše trajanje zdravljenja v kliničnih študijah je bilo 5 dni.

Lajšanje akutne bolečine zaradi primarne dismenoreje: najdaljše trajanje zdravljenja v kliničnih študijah je bilo 3 dni.

Ker se tveganje za srčnožilna obolenja pri višjih odmerkih lumirakoksiba in daljši izpostavljenosti (zdravilu) lahko poveča, naj bo trajanje zdravljenja čim krajše, dnevni odmerek pa najnižji, ki je še učinkovit. Občasno je treba ponovno oceniti potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje, še posebej to velja pri bolnikih z osteoartritisom (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.8 in 5.1).

Rasne razlike: Priporočila za odmerjanje so za pripadnike rumene, črne in bele rase enaka (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki: Podobno kot pri drugih zdravilih, ki se uporabljajo pri starejših bolnikih, je pametno začeti zdravljenje z najmanjšim priporočenim odmerkom. Pri starejših bolnikih z osteoartritisom je pri zvečevanju dnevnega odmerka s 100 mg na 200 mg potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Osebe z upočasnjeno presnovo s CYP2C9: Pri osebah, za katere je znano, da imajo upočasnjeno presnovo s CYP2C9, ni potrebno prilagajanje odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Okvare jeter: Pri bolnikih z blagimi (ocena 5-6 po Child-Pughovi lestvici) do zmernimi (ocena 7-8 po Child-Pughovi lestvici) okvarami jeter ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Vendar je pri takih bolnikih pametno uvesti zdravljenje z najmanjšim priporočenim odmerkom (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Insuficienca ledvic: Pri bolnikih z očistkom kreatinina ≥ 50 ml/min ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Lumirakoksib je kontraindiciran pri bolnikih z zmernimi do težkimi okvarami ledvic (ocenjeni očistek kreatinina ≤ 50 ml/min) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Uporaba pri otrocih: Zdravila {IZMIŠLJENO IME} pri otrocih niso proučevali, zato je pri otrocih, mlajših od 18 let, kontraindicirano.

4.3 Kontraindikacije

- Znana preobčutljivost za lumirakoksib ali katerokoli pomožno snov.
- Bolniki, pri katerih so se po jemanju acetilsalicilne kisline ali NSAR-ov, pojavili astma, akutni rinitis, nosni polipi, angioedem, urtikarija ali druge alergijske reakcije.
- Bolniki z aktivno razjedo želodca ali krvavitvijo v prebavilih.
- Bolniki z vnetno boleznijo črevesa.
- Bolniki s kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA II-IV).
- Bolniki s potrjeno ishemično boleznijo srca, boleznijo perifernih arterij in/ali cerebrovaskularno boleznijo.
- Bolniki z zmerno do težko disfunkcijo ledvic (ocenjeni očistek kreatinina < 50 ml/min).
- Bolniki s hudim obolenjem jeter (ocena ≥ 9 po Child-Pughovi lestvici).
- Tretje trimesečje nosečnosti in dojenje (glejte poglavji 4.6 in 5.3).
- Bolniki, mlajši od 18 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na prebavila

Pri bolnikih, zdravljenih z lumirakoksibom, so se pojavljali zapleti v zgornjih prebavilih [perforacije, ulkusi ali krvavitve (PUK)]; nekateri so imeli smrtni izid. V kliničnih študijah so se perforacije,

obstrukcije ali krvavitve (POK) pojavile pri majhnem številu bolnikov (<0,3 %), ki so bili zdravljeni z lumirakoksibom.

Previdnost priporočamo pri zdravljenju bolnikov, pri katerih je nevarnost, da bo prišlo do zapletov na prebavilih pri zdravljenju z NSAR-i največja: starejši bolniki, bolniki, ki sočasno jemljejo kakšne druge NSAR ali acetilsalicilno kislino in bolniki, ki so kdaj imeli bolezen prebavil, kot sta razjeda ali krvavitev v prebavilih.

Obstaja večje tveganje za neželene učinke v prebavilih (razjeda v prebavilih ali drugi zapleti prebavil), kadar se lumirakoksib uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino (tudi če so njeni odmerki majhni). V dolgoročnih kliničnih raziskavah se ni pokazala signifikantna razlika glede varnosti prebavil ob kombinaciji selektivnih COX-2 zaviralcev in acetilsalicilne kisline v primerjavi s kombinacijo NSAR in acetilsalicilna kislina.

Učinki na ledvica

Možno je, da imajo ledvični prostaglandini kompenzacijsko vlogo pri vzdrževanju perfuzije ledvic. Zato v razmerah ogrožene perfuzije ledvic uporaba lumirakoksiba lahko zmanjša nastajanje prostaglandinov in s tem sekundarno pretok krvi skozi ledvica, s čimer zmanjša delovanje ledvic.

Bolniki, ki jih ta odziv najbolj ogroža, so tisti z obstoječo disfunkcijo ledvic, nekompenziranim popuščanjem srca ali cirozo in tisti, ki prejemajo diuretike ali zaviralce ACE. Pri takih bolnikih je treba pretehtati možnost spremljanja funkcije ledvic. Pri uvajanju zdravljenja z lumirakoksibom pri dehidriranih bolnikih je potrebna previdnost. Pred začetkom zdravljenja z lumirakoksibom je priporočljivo bolnike rehidrirati.

Hipertenzija in edemi

Tako kot pri drugih zdravilih, ki zavirajo sintezo prostaglandinov, so tudi pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih jemali lumirakoksib, opazili zadrževanje tekočine in edeme. Zato je treba lumirakoksib previdno uporabljati pri bolnikih, ki so kdaj imeli srčno popuščanje, disfunkcijo levega prekata ali hipertenzijo, ter pri bolnikih z obstoječimi edemi iz kakršnegakoli drugega vzroka. Če se pri teh bolnikih pojavijo klinični znaki poslabšanja stanja, so potrebni ustrezni ukrepi, vključno z ukinitvijo lumirakoksiba.

Pri uporabi lumirakoksiba pri starejših bolnikih in pri bolnikih z blago disfunkcijo ledvic, jeter ali srca je potreben ustrezen medicinski nadzor.

Učinki na jetra

V s placebom in aktivno kontroliranih kliničnih študijah 100-miligramskih in 200-miligramskih dnevnih odmerkov lumirakoksiba, ki so trajale do enega leta, so pri približno 1,2 % bolnikov poročali o zvišanju alanin aminotransferaze (ALT) in/ali aspartat aminotransferaze (AST), ki je preseglo trikratnik zgornje meje normalnih vrednosti ($>3 \times \text{ULN}$). Izrazito zvišanje ($>8 \times \text{ULN}$) so opazili pri 0,3 % bolnikov, ki so jemali po 100 mg enkrat ali dvakrat na dan, in pri 0,6 % bolnikov, ki so jemali po 200 mg enkrat na dan.

Dolgotrajna uporaba odmerka 400 mg na dan je bila povezana s pogostejšim in izrazitejšim zvišanjem ALT/AST. V dolgoročni kontrolirani študiji z lumirakoksibom v odmerku 400 mg na dan so poročali o redkih primerih hepatitisa (glejte poglavje 4.8).

Spremljati moramo vsakega bolnika, ki ima simptome in/ali znaki, ki kažejo na moteno delovanje jeter ali nenormalne teste jetrne funkcije. Če se pojavijo znaki jetrne insuficience ali trajno nenormalne vrednosti jetrnih testov (ALT ali $\text{AST} > 3 \times \text{ULN}$), moramo zdravljenje z lumirakoksibom ukiniti.

Učinki na srce in žilje

Selektivni zaviralci COX-2 pri preprečevanju srčnožilnih tromboembolijskih bolezni niso nadomestilo za acetilsalicilno kislino, ker nimajo učinka na trombocite. Zato antiagregacijskega zdravljenja ne smemo ukiniti (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Klinične raziskave kažejo, da je razred zdravil selektivnih zaviralcev COX-2 lahko povezan s tveganjem za trombotične dogodke (posebno za miokardni infarkt (MI) in možgansko kap) glede na placebo in nekatere NSAR-e. Ker se srčnožilno tveganje lumirakoksiba lahko poveča z odmerkom in trajanjem zdravljenja, mora biti trajanje zdravljenja najkrajše, uporabiti pa moramo najmanjši učinkovit dnevni odmerek. Občasno je treba ponovno oceniti potrebo bolnika po lajšanju simptomov in njegov odziv na zdravljenje, še posebej to velja pri bolnikih z osteoartrozo. (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.8 in 5.1).

Bolnike s pomembnimi dejavniki tveganja srčnožilnih dogodkov (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje) lahko z lumirakoksibom zdravimo le po skrbnem premisleku (glejte poglavje 5.1).

Reakcije na koži

Med postmarketinškim spremljanjem so v zvezi z uporabo NSAR in nekaterih selektivnih zaviralcev COX-2 zelo redko poročali o hudih kožnih reakcijah, od katerih so bile nekatere smrtne, med drugim o eksfoliativnem dermatitisu, Stevens-Johnsonovem sindromu in toksični epidermalni nekrolizi. Kaže, da je tveganje za te reakcije največje kmalu po začetku zdravljenja: v večini primerov so reakcije nastopile v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, ki so prejeli lumirakoksib, so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah (na primer anafilaksiji in angioedemu). Nekateri selektivni zaviralci COX-2 so bili povezani s povečanim tveganjem neželenih učinkov na koži pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli alergijo na katerokoli zdravilo. Lumirakoksib moramo ukiniti ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, lezij na sluznicah ali kakršnegakoli drugega znaka preobčutljivosti.

Splošno

Če se med zdravljenjem poslabša delovanje kateregakoli organskega sistema opisanega zgoraj, je treba uvesti ustrezne ukrepe in razmisliti o ukinitvi zdravljenja z lumirakoksibom.

Uporabe lumirakoksiba, tako kot drugih zdravil, za katera je znano, da zavirajo COX-2, ne priporočajo pri ženskah, ki poskušajo zanositi (glejte poglavje 4.6).

Podobno kot drugi NSAR-I, lahko tudi lumirakoksib zakrije vročino in druge znake vnetja ali infekcije.

{IZMIŠLJENO IME} 100 mg in 200 mg filmsko obložene tablete vsebujejo laktozo (23,3 mg oziroma 46,6 mg). Bolniki z redkimi dednimi boleznimi: intoleranco galaktoze, laponskim pomanjkanjem laktaze ali glukozno-galaktozno malabsorpcijo ne smejo jemati 100-miligramskih in 200-miligramskih filmsko obloženih tablet. {IZMIŠLJENO IME} 400 mg filmsko obložene tablete ne vsebujejo laktoze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamske interakcije

Peroralni antikoagulant: V študiji interakcij med zdravili pri zdravih osebah, stabiliziranih na zdravljenju z varfarinom, je bila uporaba lumirakoksiba v odmerku 400 mg enkrat na dan pet dni dolgo povezana s približno 15-odstotnim podaljšanjem protrombinskega časa. Zato je treba pri bolnikih, ki jemljejo varfarin ali podobna sredstva, posebno prvih nekaj dni po uvedbi lumirakoksiba ali spremembi njegovega odmerka spremljati antikoagulantno aktivnost.

Diuretiki, zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II: NSAR lahko zmanjšajo učinek diuretikov in antihipertenzivnih zdravil. Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (npr. pri dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih z okvarjenimi funkcijami ledvic) lahko sočasna uporaba zaviralca ACE ali antagonista angiotenzina II in sredstev, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje ledvične funkcije, vključno z možno akutno ledvično odpovedjo, ki je navadno reverzibilna. Te reakcije je treba upoštevati pri bolnikih, ki jemljejo lumirakoksib sočasno z zaviralci ACE ali antagonisti angiotenzina II. Zato je treba to kombinacijo uporabljati zelo previdno, posebno

pri starejših bolnikih. Bolnike moramo zadostno hidrirati, pretehtati pa je treba tudi možnost spremljanja delovanja ledvic, in to po uvedbi kombiniranega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Drugi NSAR: Lumirakoksib se lahko uporablja z majhnimi odmerki aspirina. Sočasni uporabi lumirakoksiba z velikimi odmerki aspirina, drugimi NSAR ali zaviralci COX-2 se je treba izogibati.

Ciklosporin ali takrolimus: Čeprav te kombinacije z lumirakoksibom niso proučili, utegne sočasna uporaba ciklosporina ali takrolimusa in kateregakoli NSAR zvečati nefrotoksični učinek ciklosporina ali takrolimusa. Kadar uporabljamo v kombinaciji lumirakoksib in katero od teh dveh zdravil, moramo spremljati delovanje ledvic.

Farmakokinetične interakcije

Oksidativno presnovo lumirakoksiba posreduje predvsem CYP2C9. Študije *in vitro* kažejo, da lumirakoksib ni pomemben zaviralec drugih izoform citokroma P450, na primer CYP1A2, CYP2C8, CYP 2C19, CYP2D6, CYP2E1 in CYP3A4. Na podlagi teh študij se zdi, da ima lumirakoksib majhen potencial za interakcije s spojinami, ki se presnavljajo preko citokroma P450, razen CYP2C9, pri katerem obstaja možnost zmanjšane očistka sočasno uporabljenih substratov CYP2C9.

Študije *in vivo* kažejo, da ima lumirakoksib majhen potencial za interakcije s substrati CYP2C9. Vendar je potrebna previdnost, kadar lumirakoksib uporabljamo sočasno s substrati CYP2C9, ki imajo zelo majhno terapevtsko okno, na primer fenitoin in varfarin.

Na podlagi študij *in vitro* ne pričakujemo, da bi interakcije, v katere je vpletena vezava na plazemске beljakovine, imele klinično pomembne učinke na lumirakoksib ali sočasno uporabljana zdravila.

Vpliv lumirakoksiba na farmakokinetiko drugih zdravil

Varfarin: V študiji z varfarinom, ki velja za substrat CYP2C9, občutljiv za interakcije z drugimi zdravili, sočasna uporaba lumirakoksiba v odmerku 400 mg ni vplivala na plazemsko AUC, Cmax ali Tmax R-varfarina ali S-varfarina. V primerjavi s tistimi, ki so dobivali placebo, so pri osebah, zdravljenih z lumirakoksibom, prestregli v urinu okrog 25 % manj presnovka S-7-OH varfarina.

Metotreksat: Sočasna uporaba lumirakoksiba v odmerkih po 400 mg enkrat na dan ni klinično pomembno vplivala na plazemsko farmakokinetiko, vezavo na plazemске beljakovine ali izločanje v urinu metotreksata in njegovega presnovka 7-hidroksimetotreksata.

Peroralni kontraceptivi: Sočasna uporaba lumirakoksiba ni vplivala na farmakokinetiko v stanju ravnovesja ali na učinkovitost etinilestradiola in levonorgestrola. Zato ob sočasni uporabi lumirakoksiba ni potrebno spreminjanje peroralnega kontraceptiva.

Litij: NSAR-i so povzročili zvišanje plazemskih koncentracij litija in zmanjšanje ledvičnega očistka litija. Pri sočasni uporabi lumirakoksiba in litija moramo bolnike skrbno opazovati, da bi pravočasno opazili znake toksičnosti litija.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko lumirakoksiba

Flukonazol: Sočasna uporaba lumirakoksiba z močnim zaviralcem CYP2C9 flukonazolom ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko ali selektivnost za COX-2 lumirakoksiba.

Omeprazol: Omeprazol ni vplival na farmakokinetiko lumirakoksiba.

Antacidi: (aluminijev hidroksid/magnezijev hidroksid) niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko lumirakoksiba.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporabe lumirakoksiba, podobno kot drugih zdravil, ki zavirajo COX-2, ne priporočajo ženskam, ki poskušajo zanositi.

Uporaba lumirakoksiba je kontraindicirana v zadnjem trimesečju nosečnosti, ker, podobno kot druga zdravila, za katera je znano, da zavirajo sintezo prostaglandinov, lahko povzroča inertnost maternice in prezgodnje zapiranje duktusa arteriozusa.

Uporabe lumirakoksiba pri nosečnicah niso proučili v ustreznih in dobro kontroliranih kliničnih preskusih, zato ga v prvih dveh trimesečjih nosečnosti ne smemo uporabljati, razen če možna korist za bolnico upravičuje možno tveganje za plod.

Doječe matere

Ni znano, ali se lumirakoksib izloča v ženskem mleku. Lumirakoksib se izloča v mleku doječih podgan. Ženske, ki jemljejo lumirakoksib, ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu lumirakoksiba na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar naj bolniki, ki pri jemanju lumirakoksiba opazajo vrtoglavost, vrtoglavico ali zaspanost, ne upravljajo motornih vozil ali strojev.

4.8 Neželeni učinki

Lumirakoksib so ovrednotili glede varnosti v kliničnih preskusih na približno 7.000 bolnikih, med drugim na približno 4.000 bolnikih z OA in 2.100 bolnikih z RA (približno 1.100 bolnikov z OA ali RA so zdravili 6 mesecev, 530 bolnikov z OA pa 1 leto).

V kliničnih študijah so poročali o naslednjih neželenih učinkih, katerih incidenca je bila pri bolnikih z OA ali RA, zdravljenih z lumirakoksibom v odmerku 200 mg na dan do eno leto (približno 920 bolnikov tri mesece in približno 250 bolnikov eno leto), večja kot pri bolnikih na placebo.

[pogosti ($>1/100$, $<1/10$) občasni ($>1/1.000$, $<1/100$) redki ($>1/10.000$, $<1/1.000$) zelo redki ($<1/10.000$)]

Infekcijske bolezni

Pogoste: gripi podobni simptomi, okužbe dihal (n.pr. bronhitis), okužbe sečil.

Redke: kandidiaza, infekcije ušes, herpes simpleks, okužbe zob.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasna: anemija.

Redke: pancitopenija, nevtropenija, levkopenija.

Psihiatrične motnje

Redke: depresivnost, nespečnost, anksioznost.

Bolezni živčevja

Pogosti: vrtoglavost, glavobol.

Redke: sinkopa, hipestezija, migrena, parestezije, disgevizija, vrtoglavica, tinitus.

Očesne bolezni

Občasne: konjunktivitis, suho oko, motnje vida (n.pr. zamegljen vid).

Redka: keratitis.

Srčne bolezni

Občasne: palpitacije, miokardni infarkt*.

Redki: popuščanje srca, atrioventrikularni blok prve stopnje.

Žilne bolezni

Občasne: venska insuficienca, hipotenzija, cerebrovaskularni incident*.

Bolezni dihal

Pogosti: kašelj, faringitis.

Občasne: dispneja, epistaksa, rinitis, kongestija sinusov, astma.

Bolezni prebavil

Pogoste: bolečine v trebuhu, zapeka, driska, dispepsija, navzeja, bruhanje, vetrovi.

Občasne: gastroduodenalni ulkus, gastroduodenitis, ezofagitis, raztezanje trebuha, aftozni stomatitis, suha usta, disfagija, bolečine v epigastriju, kolcanje, bolezen gastroezofagealnega refluksa, gingivitis, hiperacidnost, zobobol.

Redka: gastrointestinalna krvavitev.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redke: holecistitis, holelitiaza, hepatitis.

Bolezni kože in podkožja

Občasne: kontuzija, eksantem, pruritus, izpuščaj, urtikarija.

Redka: angioedem.

Bolezni mišično-skeletnega sistema

Občasne: otekanje sklepov, mišični krči, artralgijska.

Bolezni sečil

Občasne: dizurija, pogosto uriniranje, cistitis.

Redki: kromaturija, ledvična odpoved.

Motnje reprodukcije in dojk

Redka: erektilna disfunkcija.

Splošne težave

Pogosti: utrujenost, edemi (n.pr. spodnjega uda).

Občasne: zvečan ali zmanjšan apetit, bolečina v prsih, rigor, žeja.

Redka: anafilaksija.

Preiskave

Občasne: zvišana alanin aminotransferaza, zvišana aspartat aminotransferaza, zvišan kreatinin v krvi, zvišana sečnina v krvi, zvišana gama-glutamilttransferaza, zvečana telesna teža.

Redki: zvišan bilirubin v krvi, zvišana glukoza v krvi.

* Glede na rezultate dolgoročnih, s placebom in drugim zdravilom primerjanih kliničnih raziskav so bili nekateri selektivni zaviralci COX-2 povezani s povečanim tveganjem za resne trombotične dogodke v arterijah, vključno z miokardnim infarktom in možgansko kapjo. Glede na obstoječe podatke je malo verjetno, da absolutno povečanje tveganja teh dogodkov preseže 1 % na leto (občasni).

Približno 1.100 bolnikov so zdravili z lumirakoksibom v kliničnih študijah analgezije (bolečine po operaciji zob, primarne dismenoreje in bolečine po ortopedskih operacijah). Profil neželenih učinkov je bil na splošno podoben tistemu, o katerem so poročali v študijah OA in RA. V študijah bolečin po ortopedskih operacijah so pogostejše poročali o anemiji, čeprav je bila njena pogostost podobna kot pri placebo.

O naslednjih redkih resnih neželenih učinkih so poročali v zvezi z uporabo NSAR-ov in jih ne moremo izključiti za lumirakoksib: nefrotoksičnost vključno z intersticijskim nefritisom in nefrotskim

sindromom in ledvično odpovedjo; hepatotoksičnost vključno z odpovedjo jeter in zlatenico; kožnosluznični neželeni učinki in hude kožne reakcije.

V primerjavi z dnevnim odmerkom 200 mg je dnevni odmerek 400 mg lumirakoksiba povezan z relativno večjo pogostostjo neželenih učinkov, povezanih z zdravilom, posebno gastrointestinalnih, nevroloških in psihiatričnih dogodkov.

4.9 Preveliko odmerjanje

S prevelikim odmerjanjem ni nobenih kliničnih izkušenj. Bolnikom z revmatoidnim artritisom so 4 tedne dolgo dajali večkratne odmerke lumirakoksiba po 1.200 mg enkrat na dan brez klinično pomembnih neželenih učinkov.

V primeru suma na prevelik odmerek je treba nuditi ustrezno podporno medicinsko oskrbo, na primer odstranitev želodčne vsebine, klinični nadzor, po potrebi pa tudi uvesti simptomatsko zdravljenje.

Zaradi velike vezave na beljakovine ni verjetno, da bi bila hemodializa učinkovita metoda odstranjevanja zdravila.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, koksibi, Oznaka ATC: M01 AH 06.

Način delovanja

Lumirakoksib je znotraj območja kliničnih odmerkov peroralni selektivni zaviralec ciklooksigenaze-2 (COX-2).

Ciklooksigenaza je odgovorna za tvorbo prostaglandinov. Identificirali so dve izoobliki, COX-1 in COX-2. COX-2 predstavlja izoobliko encima, za katero so je pokazalo, da jo inducirajo proinflammatory dražljaji in za katerega domnevajo, da je odgovoren predvsem za sintezo prostanoidnih mediatorjev bolečine, vnetja in vročine. COX-2 ima vlogo tudi pri ovulaciji, vgnezdjenje zarodka in zaprtju duktusa arteriozusa, regulaciji ledvične funkcije ter funkcije v centralnem živčnem sistemu (indukcija vročine, dožemanje bolečine in kognitivna funkcija). Mogoče ima vlogo tudi pri celjenju razjed. COX-2 so odkrili v tkivu okrog želodčnih razjed pri ljudeh, vendar njenega pomena celjenje razjed še niso dokazali.

Razlika v antiagregacijski aktivnosti med nekaterimi NSAR-i, ki zavirajo COX-1, in selektivnimi zaviralci COX-2 je lahko klinično pomembna pri bolnikih s tveganjem za tromboembolične reakcije. Selektivni zaviralci COX-2 zmanjšajo nastajanje sistemskega (in zato možno endotelijskega) prostaciklina, ne da bi vplivali na trombocitni tromboksan. Klinične pomembnosti tega odkritja niso dokazali. V kliničnofarmakoloških študijah je lumirakoksib povzročal od odmerka odvisno inhibicijo COX-2 v plazmi, brez inhibicije COX-1. Selektivna inhibicija COX-2 z lumirakoksibom povzroča protivnetne in analgetične učinke. Uporaba 100 mg, 200 mg ali 400 mg enkrat na dan povzroči >90 % največje inhibicije COX-2. Pri zdravih prostovoljcih do odmerka 800 mg ni signifikantne inhibicije COX-1 (ocenjene kot *ex vivo* inhibicija tromboksana B₂). Lumirakoksib v odmerku 800 mg na dan ni povzročil klinično pomembne inhibicije sinteze prostaglandinov v želodcu in ni vplival na funkcijo trombocitov.

Učinkovitost

Pri bolnikih z osteoartritozo je lumirakoksib v odmerkih do 200 mg enkrat na dan signifikantno izboljšal bolečine, otrdelost, funkcijo in bolnikovo oceno stanja bolezni. Ti koristni učinki so se vzdrževali do 52 tednov dolgo. Zvečanje odmerka na 400 mg na dan ne prinese dodatnih koristi.

V kliničnih raziskavah je lumirakoksib v odmerku 400 mg olajšal bolečine v akutnih analgetičnih modelih postoperativnega zobobola, bolečine po ortopedskih operacijah in primarne dismenoreje. V preskusih enkratnih odmerkov pri postoperativnem zobobolu je analgezija nastopila v 45 minutah in trajala do 24 ur po odmerjanju. V kratkoročnih kliničnih študijah večkratnih odmerkov pri bolečini po ortopedskih operacijah in bolečini zaradi primarne dismenoreje je bil lumirakoksib v odmerku 400 mg enkrat na dan učinkovit pri lajšanju bolečin.

Varnost

Preskus Terapevtska raziskava artritisa in gastrointestinalnih dogodkov (TARGET)

Študija TARGET, 12-mesečna dvojno slepa študija III. faze, je zajela 18.325 bolnikov z OA, randomiziranih na lumirakoksib 400 mg enkrat na dan (ta odmerek je dvakrat do štirikrat večji od priporočenega odmerka pri OA), naproksen 500 mg dvakrat na dan ali ibuprofen 800 mg trikrat na dan. TARGET je zajel bolnike, ki so jemali ASA v majhnih odmerkih (75-100 mg na dan) za primarno ali sekundarno preventivo koronarne bolezni srca. Randomizacija je bila stratificirana po uporabi ASA v majhnih odmerkih (24 % bolnikov v celotni populaciji študije) in po starosti.

Gastrointestinalni učinki v študiji TARGET (12-mesečna študija)

Primarno končno stanje je bil čas do dogodkovne distribucije definitivnih ali verjetnih komplikacij (POB) ulkusa zgornjih prebavil (UGIT).

- Pri populaciji, ki ni jemala aspirina v majhnih odmerkih, je bila incidenca POB 14/6950 bolnikov (0,2 %) za lumirakoksib proti 64/6968 bolnikov (0,92 %) za NSAR, s kvocientom tveganja (HR) 0,21 [95 % CI 0,12-0,37] $p < 0,0001$.
- V skupini z ASA v majhnih odmerkih je bila incidenca POB 15/2167 bolnikov (0,69 %) za lumirakoksib proti 19/2159 bolnikov (0,88 %) za NSAR, HR 0,79 [95 % CI 0,40-1,55] (statistično nesignifikantno).
- V celotni populaciji je bila incidenca POB 29/9117 bolnikov (0,32 %) za lumirakoksib proti 83/9127 bolnikov (0,91 %) za NSAR, s HR 0,34 [95 % CI 0,22-0,52] $p < 0,0001$.

Kardiovaskularni učinki v študiji TARGET (12-mesečna študija)

Primarno kardiovaskularno (CV) končno stanje, ki so ga proučevali, je bilo končno stanje po Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC): potrjen ali verjeten miokardni infarkt (klinični in tihi), možganska kap (ishemična ali hemoragična) in CV smrt. Med lumirakoksibom in NSAR ni bilo signifikantnih razlik. Vendar je bila frekvenca APTC dogodkov številčno večja pri lumirakoksibu kot pri naproksenu, a manjša kot pri ibuprofenu.

- V skupini, ki ni jemala aspirina v majhnih odmerkih, je bila incidenca APTC dogodkov 35/6950 bolnikov (0,50 %) za lumirakoksib proti 27/6968 bolnikov (0,39 %) za NSAR, s HR 1,22 [95 % CI 0,74-2,02] $p = 0,4343$. Ko so ga ločeno primerjali z ibuprofenom in naproksenom, je bil HR 0,94 [95 % CI 0,44-2,04] $p = 0,8842$ oziroma 1,49 [95 % CI 0,76-2,92] $p = 0,2417$.
- V skupini z ASA v majhnih odmerkih je bila incidenca APTC dogodkov 24/2167 bolnikov (1,11 %) za lumirakoksib proti 23/2159 bolnikov (1,07 %) za NSAR, s kvocientom tveganja (HR) 1,04 [95 % CI 0,59-1,84] $p = 0,8918$. Ko so ga ločeno primerjali z ibuprofenom in naproksenom, je bil HR 0,56 [95 % CI 0,20-1,54] $p = 0,2603$ oziroma 1,42 [95 % CI 0,70-2,90] $p = 0,3368$.
- V celotni populaciji je bila incidenca APTC dogodkov 59/9117 bolnikov (0,65 %) za lumirakoksib proti 50/9127 bolnikov (0,55 %) za NSAR, s HR 1,14 [95 % CI 0,78-1,66] $p = 0,5074$. Ko so ga ločeno primerjali z ibuprofenom in naproksenom, je bil HR 0,76 [95 % CI 0,41-1,40] $p = 0,3775$ oziroma 1,46 [95 % CI 0,89-2,37] $p = 0,1313$.

MI dogodki v študiji TARGET (12-mesečna študija)

Med lumirakoksibom in NSAR glede incidence MI (klinični MI in tihi MI) ni bilo statistično signifikantne razlike.

- V skupini, ki ni jemala aspirina v majhnih odmerkih, je bila incidenca MI dogodkov 14/6950 bolnikov (0,20 %) za lumirakoksib proti 9/6968 bolnikov (0,13 %) za NSAR, s HR 1,47 [95 % CI 0,63-3,39] $p = 0,3706$. Ko so ga ločeno primerjali z ibuprofenom in naproksenom, je bil HR 0,75 [95 % CI 0,20-2,79] $p = 0,6669$ oziroma 2,37 [95 % CI 0,74-7,55] $p = 0,1454$.
- V skupini z ASA v majhnih odmerkih je bila incidenca MI dogodkov 9/2167 bolnikov (0,42 %) za lumirakoksib proti 8/2159 bolnikov (0,37 %) za NSAR, s HR 1,14 [95 % CI 0,44-2,95]

- p=0,7899. Ko so ga ločeno primerjali z ibuprofenom in naproksenom, je bil HR 0,47 [95 % CI 0,04-5,14] p=0,5328 in 1,36 [95 % CI 0,47-3,93] p=0,5658.
- V celotni populaciji je bila incidenca MI 23/9117 bolnikov (0,25 %) za lumirakoksib proti 17/9127 bolnikov (0,19 %) za NSAR, s HR 1,31 [95 % CI 0,70-2,45] p=0,4012. Ko so ga ločeno primerjali z ibuprofenom in naproksenom, je bil HR 0,66 [95 % CI 0,21-2,09] p=0,4833 oziroma 1,77 [95 % CI 0,82-3,84] p=0,1471.

Kardiovaskularne varnosti lumirakoksiba za čas uporabe, daljši od enega leta, niso ugotovili.

Kardioresenalni učinki v študiji TARGET (12-mesečna študija)

Za sistolični krvni tlak je bila povprečna sprememba od izhodne vrednosti +0,4 mmHg pri lumirakoksibu in +2,1 mmHg pri NSAR (p<0,0001). Za diastolični krvni tlak je bila povprečna sprememba od izhodne vrednosti -0,1 mmHg pri lumirakoksibu in +0,5 mmHg pri NSAR (p<0,0001). Število prekinitev zdravljenja v študiji TARGET zaradi edemov se med lumirakoksibom (43) in NSAR (55) ni signifikantno razlikovalo. Število prekinitev zdravljenja zaradi dogodkov, povezanih s hipertenzijo, se med lumirakoksibom (37) in NSAR (52) tudi ni signifikantno razlikovalo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Lumirakoksib se po peroralni uporabi hitro absorbira. 15 minut po 400-miligramskem odmerku je plazemska koncentracija dosegla 0,6 µg/ml, ki zadostuje za preko 90-odstotno inhibicijo COX-2. Mediani t_{max} je okrog 2 uri po odmerku. V mejah med 25 in 800 mg se obseg izpostavljenosti (AUC) zvečuje sorazmerno odmerku, najvišja koncentracija v plazmi (C_{max}) je bila približno sorazmerna odmerku. Po odmerjanju 400 mg enkrat na dan je bila C_{max} okrog 9 µg/ml, AUC pa okrog 31 µg h/ml.

Absolutna biološka uporabnost lumirakoksiba je približno 74 %.

Hrana ni pomembno vplivala niti na C_{max} niti na AUC lumirakoksiba, če so jemali bodisi 200-miligramske bodisi 400-miligramske filmske obložene tablete zdravila {IZMIŠLJENO IME} z mastnim obrokom. {IZMIŠLJENO IME} filmske obložene tablete se lahko jemljejo brez ozira na čas obrokov.

Porazdelitev

Lumirakoksib se v veliki meri veže na plazemske beljakovine (≥98 %), vezava pa je v mejah med 0,1 in 100 µg/ml neodvisna od koncentracije.

Porazdelitveni prostor (V_{ss}) je 9 l.

Približno 5 ur po odmerku so bile koncentracije lumirakoksiba v človeški sinovialni tekočini bolnikov z revmatoidnim artritisom višje kot v plazmi in so ostale znatno višje v času do naslednjega odmerka (AUC₁₂₋₂₄ v sinovialni tekočini je bila 2,6-krat višja kot v plazmi). Razlik v obsegu vezave lumirakoksiba na beljakovine v sinovialni tekočini in v plazmi niso opazili.

Lumirakoksib pri podganah in kuncih prehaja placento.

Eno uro po peroralni aplikaciji lumirakoksiba, označenega s ^{14}C , v podganjem modelu vnetja je bilo razmerje radioaktivnosti, izmerjene na mestu vnetja, in tiste, izmerjene v krvi, 2:1, štiri ure po odmerku pa 8:1. To kaže, da se lumirakoksib in/ali njegovi presnovki prednostno porazdeljujejo in zadržujejo v vnetem tkivu.

Biotransformacija

Pri ljudeh se lumirakoksib intenzivno presnavlja v jetrih. Oksidativno presnovo lumirakoksiba večinoma posreduje CYP2C9.

Od vseh snovi v plazmi, ki so povezane z zdravilom, je poglavitna sestavina nespremenjeni lumirakoksib. V plazmi so identificirali tri glavne presnovke: 4'-hidroksi-lumirakoksib, 5-karboksi-

lumirakoksib in 4'-hidroksi-5-karboksi-lumirakoksib. Poleg tega nastajajo različni konjugati (glukuronidi in sulfati) teh presnovkov. 4'-hidroksi presnovek ima podobno potenco in selektivnost za COX-2 kot lumirakoksib.

Koncentracija 4'-hidroksi presnovka v plazmi in sinovialni tekočini je nizka, zato ni verjetno, da bi ta presnovek prispeval k učinkovitosti zdravila. Drugi presnovki niso aktivni kot zaviralci COX-1 ali COX-2.

Odstranjevanje iz telesa

Lumirakoksib se odstranjuje iz telesa pretežno s presnovo v jetrih. Po aplikaciji posameznega 400-miligramskega odmerka lumirakoksiba zdravim osebam se je 54 % z zdravilom povezanih snovi izločilo v urinu in 43 % v blatu. Le okrog 5 % danega odmerka so prestregli iz izločkov v obliki nespremenjenega lumirakoksiba.

Plazemski očistek je 7,7 l/h.

Povprečni razpolovni čas lumirakoksiba v plazmi je približno 4 ure. Lumirakoksib se pri jemanju enkrat ali dvakrat na dan ne kopiči v plazmi. Stanje ravnovesja se doseže prvega dne uporabe, po dolgotrajnejšem odmerjanju se niti C_{max} niti AUC ne zvišata.

Značilnosti pri bolnikih

Spol:

Pri moških in ženskah se izpostavljenost lumirakoksibu ne razlikuje.

Starejši bolniki:

Pri starejših osebah (starejših od 65 let) so opazili 15-odstotno zvečanje AUC v primerjavi z mlajšimi osebami. Prilagajanje odmerjanja pri starejših osebah ni potrebno.

Rasa:

Farmakokinetika lumirakoksiba je pri pripadnikih rumene, črne in bele rase podobna.

Polimorfizem CYP2C9:

Niti na podlagi plazemske izpostavljenosti lumirakoksibu niti s farmakogenetsko analizo niso našli dokazov, ki bi kazali, da se izpostavljenost lumirakoksibu zveča pri osebah s tistimi genotipi CYP2C9, ki so povezani z manjšim presnovnim očistkom. Pri osebah z upočasnjeno presnovo CYP2C9 ni potrebno prilagajanje odmerjanja.

Insuficienca jeter:

V primerjavi z zdravimi osebami se izpostavljenost lumirakoksibu ni spremenila pri bolnikih z zmernimi okvarami jeter (ocena 7-8 po Child-Pughovi lestvici). Med obema skupinama niso ugotovili razlik v vezavi na plazemske beljakovine. Zato pri bolnikih z blagimi ali zmernimi okvarami jeter ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Pri bolnikih s hudim obolenjem jeter (ocena ≥ 9 po Child-Pughovi lestvici) farmakokinetike lumirakoksiba niso proučevali.

Insuficienca ledvic:

Ko so lumirakoksib dali bolnikom z boleznijo ledvic v končnem stadiju, so ugotovili 33-odstotno znižanje C_{max} lumirakoksiba in 27-odstotno zmanjšanje AUC v primerjavi z zdravimi osebami. Povprečna izpostavljenost aktivnemu presnovku 4'-hidroksi-lumirakoksibu je bila večinoma nespremenjena. Vezava lumirakoksiba na plazemske beljakovine je bila pri zdravih osebah in bolnikih z boleznijo ledvic v končnem stadiju podobna. Dializa ne vpliva na izpostavljenost bolnikov lumirakoksibu ali njegovemu glavnemu presnovku. Zato pri bolnikih z okvarami ledvic ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Medtem ko ledvična insuficienca ne vpliva pomembno na farmakokinetiko lumirakoksiba in njegovega aktivnega presnovka, je uporaba lumirakoksiba pri bolnikih z zmerno do težko ledvično insuficienco kontraindicirana zaradi možnega nadaljnjega poslabševanja ledvične funkcije zaradi inhibicije ciklooksigenaze (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Hipertenzivni bolniki:

Lumirakoksib pri hipertenzivnih bolnikih ni vplival na vzdrževanje krvnega tlaka. Prav tako se v kliničnih študijah ni razlikoval od placeba glede pojavnosti novo odkrite hipertenzije.

Pediatrični bolniki:

Farmakokinetike lumirakoksiba pri pediatričnih bolnikih niso proučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so dokazali, da lumirakoksib ni niti mutagen niti kancerogen. V celicah V79 so povzročili kromosomske aberacije z visokimi, citotoksičnimi koncentracijami lumirakoksiba, za katere menimo, da za ljudi nimajo biološkega pomena. V treh študijah *in vivo* na podganah (mikronukleusna testa v kostnem mozgu in jetrih in jetrni kometni preskus) niso našli znakov genotoksičnega potenciala.

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na podganah in opicah so bili tarčni organi prebavila in ledvica. Sistemska izpostavljenost, pri kateri pri podganah (26-tedenska študija) oziroma opicah (39-tedenska študija) v teh tarčah ni bilo neželenih učinkov, je bila 6,5-krat oziroma 22-krat večja od sistemske izpostavljenosti pri človeku po 200-miligramskem terapevtskem odmerku.

V študijah toksičnosti za razmnoževanje, opravljenih na podganah in kuncih z odmerki, ki so predstavljali sistemsko izpostavljenost, ki je bila 10,4-krat (podgana) oziroma 38-krat (kunec) večja od terapevtske ravni pri človeku po 200-miligramskem odmerku, lumirakoksib ni bil teratogen. Pri podganah se je incidenca izgube plodov pred ugnezditvijo zvečala pri odmerku 100 mg/kg/dan (ki je 10,4-krat večji od terapevtske izpostavljenosti pri človeku po 200-miligramskem odmerku), ki je povzročil toksičnost za mater.

Incidenca resorpcije se je zvečala pri kuncih pri izpostavljenosti, ki je bila približno 9-krat večja od izpostavljenosti pri človeku po 200-miligramskem odmerku. Pri ravni, ki ni vplivala na zarodek/plod, je bila sistemska izpostavljenost 8,6-krat (podgana) oziroma 2,2-krat (kunec) večja kot pri človeku po 200-miligramskem terapevtskem odmerku. V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah so ugotovili zvečanje incidence mrtvorojenih mladičev in zmanjšano preživetje zarodkov/plodov pri odmerkih ≥ 3 mg/kg, ki so bili toksični za mater.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

100 mg filmsko obložene tablete:

Sredica:

Mikrokristalna celuloza, natrijeva kroskarmeloza, monohidrat laktoze, povidon, titanov dioksid, magnezijev stearat.

Prevleka:

Hipromeloza, makrogol, smukec, rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172) in titanov dioksid (E171).

200 mg filmsko obložene tablete:

Sredica:

Mikrokristalna celuloza, natrijeva kroskarmeloza, monohidrat laktoze, povidon, titanov dioksid, magnezijev stearat.

Prevleka:

Hipromeloza, makrogol, smukec, rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172) in titanov dioksid (E171).

400 mg filmsko obložene tablete:

Sredica:

Mikrokristalna celuloza, natrijeva kroskarmeloza, povidon, magnezijev stearat.

Prevleka:

Hipromeloza, makrogol, smukec, rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172) in titanov dioksid (E171).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorni pretisni omoti iz PVC/aluminija v škatlah, ki vsebujejo po 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 ali 600 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom in odlaganje

Navedba smiselno ni potrebna.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DODATEK IV
POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Nadaljnji ukrepi imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

Glede na zahteve CHMP se je imetnik dovoljenja za promet strinjal, da bo izvedel nadaljnje ukrepe kot so navedeni spodaj

Področje	Opis
Klinični vidik 1	Da bo za vse, ki predpisujejo lumirakoksib, pripravil in jim posredoval Vodnik za zdravnike o izbiri zdravljenja
Klinični vidik 2	Da bo izvajal nadzor nad zdravniki in spremljal primernost uporabe zdravila.
Klinični vidik 3	Da se bo zavzel za to, da se poklicni zdravstveni delavci vključno s predpisovalci in farmacevti, večkrat srečajo.
Klinični vidik 4	Da bo izvedel študijo o spremljanju predpisovanja zdravil.
Klinični vidik 5	Da bo izvedel študijo zbirke podatkov o uporabi zdravila lumirakoksib in drugih odobrenih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs) in zaviralcev COX-2.
Klinični vidik 6	Hitrejše sporočanje seznama potrjenih resnih neželenih učinkov (SAE).
Klinični vidik 7	Spremljanje in sporočanje seznama potrjenih neželenih učinkov v okviru PSUR.