

BILAGA I

**LISTA ÖVER NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR PÅ LÄKEMEDLEN,
ADMINISTRERINGSSÄTT OCH INNEHAVARE AV MARKNADSFÖRINGSTILLSTÅND I
MEDLEMSSTATERNA OCH NORGE OCH ISLAND**

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Prexige	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Prexige	200 mg	Filmdragerad tablett	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Prexige	400 mg	Filmdragerad tablett	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Lumiracoxib	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Lumiracoxib	200 mg	Filmdragerad tablett	Oral

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Lumiracoxib	400 mg	Filmdragerad tablett	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Frexocel	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Frexocel	200 mg	Filmdragerad tablett	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Frexocel	400 mg	Filmdragerad tablett	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Stellige	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral

<u>Medlems stat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Stellige	200 mg	Filmdragerad tablett	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Stellige	400 mg	Filmdragerad tablett	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Exforge	100 mg	Filmdragerad tablett	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Exforge	200 mg	Filmdragerad tablett	Oral
Storbritannien	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley Camberley Surrey GU16 7SR Storbritannien	Exforge	400 mg	Filmdragerad tablett	Oral

BILAGA II

**VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL FÖR ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN,
FRAMLAGDA AV EMEA**

SKÄL FÖR ÄNDRINGEN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

I september 2004 informerade innehavaren av godkännande för försäljning av rofecoxib (en selektiv COX-2-hämmare) EMEA om att det framkommit uppgifter om risk för trombotiska kardiovaskulära händelser från nya kliniska prövningsdata (APPROVe) avseende rofecoxib. Dessa uppgifter ledde till att innehavaren av godkännandet för försäljning drog in Vioxx (rofecoxib) från marknaden i hela världen den 30 september 2004 och att man ifrågasatte den kardiovaskulära säkerheten hos andra COX-2-hämmare.

Med anledning av diskussioner vid CHMP:s plenarmöte i oktober 2004 rekommenderade Europeiska kommissionen att denna folkhälsofråga om samtliga aspekter av kardiovaskulär säkerhet inklusive trombotiska och kardioresnala händelser faller under de hänskjutna gemenskapsärendena i artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, om ej centralt godkända läkemedel som innehåller celecoxib, etoricoxib och lumiracoxib och som granskas enligt artikel 18 i rådets förordning (EEG) nr 2309/93, i dess senaste lydelse, om centralt godkända produkter som innehåller celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) och valdecoxib (Bextra/Valdyn). Förfarandena inleddes i november 2004.

Frågan om kardiovaskulär säkerhet diskuterades vid CHMP:s möte i februari 2005. CHMP beslöt att det behövdes en brådskande begränsningsåtgärd avseende kardiovaskulär säkerhet för att införa nya kontraindikationer samt skärpa varningstexten och informationen om biverkningar i produktresumén. Den brådskande begränsningsåtgärden inleddes den 16 februari 2005 och avslutades den 17 februari 2005.

Den 7 april 2005 uppmanade FDA (Food and Drug Administration) och EMEA Pfizer att frivilligt ta bort Bextra (valdecoxib) från marknaden. Pfizer gick med på att tillsvidare upphöra med försäljning och marknadsföring av Bextra i hela världen i avvaktan på vidare diskussioner om det ofördelaktiga nytta/riskförhållandet till följd av uppgifter om allvarliga hudreaktioner.

Under en utfrågning den 20 april 2005 presenterade Pfizer data om allvarliga hudreaktioner av valdecoxib.

På begäran av Europeiska kommissionen utökades omfattningen av den pågående granskningen av läkemedelsgruppen till att omfatta bedömning av allvarliga hudreaktioner i tillägg till de kardiovaskulära säkerhetsaspekterna.

Mellan november 2004 och juni 2005 lämnade innehavaren av godkännandet för försäljning en muntlig förklaring till CHMP den 18 januari 2005 beträffande lumiracoxib och kardiovaskulära säkerhetsaspekter samt säkerhetsaspekter rörande hudpåverkan.

Den 23 juni 2005 konkluderade CHMP att:

- Med anledning av bedömningen av:
 - den nya information om rofecoxib som presenterats i den kliniska studien APPROVe, som visade på risk för trombotiska kardiovaskulära händelser,
 - uppgifterna om celecoxib i APC-studien, som tydde på en dosrelaterad riskökning för allvarliga kardiovaskulära händelser,
 - uppgifterna om valdecoxib och parecoxib i studierna CABG (Coronary Artery Bypass Graft) och CABG II, som visade på fler allvarliga kardiovaskulära trombotiska händelser i parecoxib-/valdecoxib-behandlingsgruppen jämfört med den patientgrupp som fick placebo,
 - uppgifterna om etoricoxib i EDGE-studien och poolade analyser av andra kliniska studier som tydde på ett samband med högre trombosrisk jämfört med naproxen,
 - uppgifterna från lumiracoxib-studien Target, som tydde på en liten ökning av trombotiska händelser (särskilt hjärtinfarkt) jämfört med naproxen,

alla tillgängliga uppgifter visar på en ökad risk för kardiovaskulära biverkningar för läkemedelsgruppen COX-2-hämmare och kommittén kom fram till att det finns ett samband mellan behandlingstid och dos för läkemedlet och sannolikheten att drabbas av en kardiovaskulär reaktion.

▪ Med anledning av bedömningen av uppgifterna om allvarliga hudreaktioner tycks det inte finnas något ovanligt stort antal rapporter om allvarliga hudreaktioner i samband med lumiracoxib. Inga fall av Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller erythema multiforme har rapporterats i samband med användning av lumiracoxib. Exponeringen är dock begränsad till kliniska försök.

CHMP bekräftade de ändringar i produktinformationen, vilka redan införts i samband med en typ-II-ändring som godkändes i maj 2005 och krävde ytterligare ändringar.

Nedan ges en sammanfattning av de ändringar i produktinformationen, som har samband med de kardiovaskulära händelserna:

- Tillägg av beslut om att förskriva en selektiv COX-2-hämmare skall baseras på en individuell bedömning av patientens samtliga riskfaktorer.
- Tillägg av att förskrivande läkare skall använda den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga period och att behovet av smärtlindring skall omprövas ofta.
- Tillägg av kontraindikationerna *Etablerad ischemisk hjärtsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom och perifer kärlsjukdom*.
- Tillägg av en varning om att kliniska studier tyder på att selektiva COX-2-hämmare kan vara förenade med risk för trombotiska händelser (särskilt hjärtinfarkt och stroke) jämfört med placebo och vissa NSAID.
- Tillägg av en varning för patienter med riskfaktorer för hjärtsjukdomar, såsom hypertoni, hyperlipidemi (höga kolesterolnivåer), diabetes och rökning.
- Tillägg av en varning till förskrivande läkare att överväga att avbryta behandlingen om patientens tillstånd försämras under behandlingen vad gäller någon av de angivna händelserna.
- Tillägg av en varning till förskrivande läkare att vara försiktiga när de skriver ut NSAID tillsammans med ACE-hämmare eller angiotensin-II-receptorantagonister.

Nedan ges en sammanfattning av de ändringar i produktinformationen, som har samband med SCAR:

- Tillägg av en varning om att de flesta hudreaktionerna debuterar under den första månaden av behandlingen.
- Tillägg av en varning för patienter med någon form av läkemedelsallergi i anamnesen.
- Tillägg av en varning för att framhäva att det förekommit allvarliga hudreaktioner med dödlig utgång vid behandling med COX-2-hämmare.
- Tillägg av en ingående beskrivning av de första tecknen på hudreaktioner som gör att behandlingen skall avbrytas.

SKÄL FÖR ÄNDRINGEN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

CHMP

- anser att nytta/riskförhållandet för läkemedel som innehåller lumiracoxib vid de godkända indikationerna fortfarande är positivt och godkännandet för försäljning skall bibehållas i enlighet med de reviderade produktresuméerna (se bilaga III till CHMP:s yttrande),
- har beslutat att den kardiovaskulära säkerheten och de allvarliga hudreaktionerna skall övervakas och bedömas kontinuerligt och noggrant,
- har rekommenderat uppföljande åtgärder för att utreda säkerheten hos lumiracoxib ytterligare.

BILAGA III

PRODUKTRESUMÉ

Anmärkning. Denna produktresumé var bilagd till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 31 för lumiracoxib innehållande läkemedel. Texten var giltig vid detta tillfälle.

Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna att uppdatera produktinformationen som erfordrigt. Därför representerar denna produktresumé inte nödvändigtvis den nuvarande texten.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

{GIVET NAMN} 100 mg filmdragerad tablett
{GIVET NAMN} 200 mg filmdragerad tablett
{GIVET NAMN} 400 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 100 mg filmdragerad tablett innehåller 100 mg lumiracoxib.
Varje 200 mg filmdragerad tablett innehåller 200 mg lumiracoxib.
Varje 400 mg filmdragerad tablett innehåller 400 mg lumiracoxib.

Beträffande hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett/tablett

100 mg filmdragerade tabletter: Ovala, röda, tabletter märkta "NVR" på ena sidan och "OB" på den andra sidan.

200 mg filmdragerade tabletter: Ovala, röda, tabletter märkta "NVR" på ena sidan och "OC" på den andra sidan.

400 mg filmdragerade tabletter: Ovala, röda, tabletter märkta "NVR" på ena sidan och "OD" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk lindring vid behandling av artros.

För korttidsbehandling av måttlig till svår akut smärta i samband med:

- primär dysmenorré,
- tandkirurgi,
- ortopedisk kirurgi.

Beslut om att förskriva en selektiv COX 2-hämmare skall baseras på en individuell bedömning av patientens samtliga riskfaktorer (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

{Givet namn} filmdragerade tabletter ges peroralt och kan tas med eller utan föda.

Artros

Rekommenderad startdos är 100 mg en gång dagligen. Hos patienter som inte svarar på behandlingen, kan dosen ökas till 200 mg dagligen, att tas vid ett eller två tillfällen. Denna dos skall ej överskridas. Den maximala behandlingsperioden i kliniska studier var 12 månader.

Akut smärta

Rekommenderad dos är 400 mg en gång dagligen. Denna dos skall ej överskridas och behandlingsperioden skall inte överstiga 5 dagar.

Akut smärtlindring efter tandkirurgi: den maximala behandlingsperioden i kliniska studier var 24 timmar.

Akut smärtlindring efter ortopedisk kirurgi: den maximala behandlingsperioden i kliniska studier var 5 dagar.

Smärtlindring vid primär dysmenorré: den maximala behandlingsperioden i kliniska studier var 3 dagar.

Eftersom de kardiovaskulära riskerna med lumiracoxib kan öka med dos och behandlingstid, bör kortast möjliga behandlingstid eftersträvas och lägsta effektiva dygnsdos användas. Patientens behov av symtomlindring bör, liksom terapiväret, utvärderas regelbundet, speciellt hos patienter med artros.

Etniska skillnader: Dosrekommendationerna är desamma för asiater, svarta och kaukasier (se avsnitt 5.2).

Äldre: Liksom för andra läkemedel som ges till äldre, är det klokt att inleda behandlingen med lägsta rekommenderade dos. Försiktighet bör iakttas vid dosökning från 100 mg till 200 mg hos äldre patienter med artros (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Dåliga CYP2C9-metaboliserare: Dosjustering är inte nödvändig för patienter som är kända för att vara dåliga CYP2C9-metaboliserare (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion: Dosjustering är inte nödvändig för patienter med mild (Child-Pugh 5-6) till måttlig (Child-Pugh 7-9) nedsättning av leverfunktionen. Det är emellertid klokt att inleda behandlingen med den lägre rekommenderade dosen hos sådana patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion: Dosjustering är inte nödvändig för patienter med kreatininclearance ≥ 50 ml/minut. Lumiracoxib är kontraindicerat hos patienter med måttlig till svår nedsättning av njurfunktionen (uppskattat kreatininclearance ≤ 50 ml/minut) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Behandling av barn: {Givet namn} har inte studerats på barn och är således kontraindicerat hos barn under 18 år.

4.3 Kontraindikationer

- Tidigare överkänslighet mot lumiracoxib eller något av hjälpämnen.
- Patienter som fått astma, akut rinit, näspolyper, angioödem, urtikaria eller andra reaktioner av allergisk typ efter användning av acetylsalicylsyra eller NSAID.
- Patienter med aktivt ulcus eller aktiv gastrointestinal blödning.
- Patienter med inflammatorisk tarmsjukdom.
- Patienter med kronisk hjärtsvikt (NYHA II-IV).
- Patienter med etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom.
- Patienter med måttlig till svår njursjukdom (uppskattat kreatininclearance < 50 ml/minut).
- Patienter med svår leversjukdom (Child-Pugh ≥ 9).
- Sista trimestern av graviditeten samt under amning (se avsnitt 4.6 och 5.3).
- Patienter under 18 år.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Gastrointestinala effekter

Övre gastrointestinala komplikationer [perforationer, ulcus eller blödningar (PUB)], vissa med fatal utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med lumiracoxib. I kliniska studier, utvecklade ett fåtal patienter ($< 0,3$ %) som behandlats med lumiracoxib perforationer, obstruktioner eller blödningar (POB).

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter som löper stor risk att utveckla gastrointestinala komplikationer med NSAID: äldre patienter, patienter som samtidigt använder någon annan NSAID eller acetylsalicylsyra, och patienter med gastrointestinala sjukdomar såsom ulcerationer och gastrointestinala blödningar i anamnesen.

Risken för gastrointestinala biverkningar (gastrointestinala ulcerationer eller andra gastrointestinala komplikationer) ökar ytterligare när lumiracoxib tas tillsammans med acetylsalicylsyra (även vid låga doser). Kliniska långtidsstudier har inte visat någon signifikant skillnad för gastrointestinal säkerhet mellan selektiva COX 2-hämmare + acetylsalicylsyra jämfört med NSAID + acetylsalicylsyra (se avsnitt 5.1).

Renala effekter

Renala prostaglandiner kan spela en kompensatorisk roll vid upprätthållandet av renal perfusion. Därför kan behandling med lumiracoxib, vid nedsatt renal perfusion, orsaka en minskad prostaglandinbildning och, sekundärt, minskat renalt blodflöde, och därmed försämra njurfunktionen.

Patienter som löper störst risk för detta är de med tidigare njurdysfunktion, okompenserad hjärtsvikt eller cirros samt de som får diuretika eller ACE-hämmare. Kontroll av njurfunktionen hos dessa patienter bör övervägas. Försiktighet bör iakttas när behandling inleds med lumiracoxib till patienter med uttalad dehydrering. Det rekommenderas att rehydrera patienterna innan behandling med lumiracoxib inleds.

Hypertoni och ödem

I likhet med andra läkemedel som hämmar prostaglandinsyntesen, har vätskeretention och ödem setts hos patienter som behandlats med lumiracoxib i kliniska studier. Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion eller hypertoni i anamnesen, samt hos patienter med ödem av annan orsak i anamnesen. Om kliniska belägg för en försämring av tillståndet hos dessa patienter föreligger bör lämpliga åtgärder vidtas, inklusive avbrytande av behandlingen med lumiracoxib.

Lämplig medicinsk övervakning bör upprätthållas när lumiracoxib används av äldre samt patienter med lätt njur-, lever- eller hjärtdysfunktion.

Hepatiska effekter

Förhöjda värden av alaninaminotransferas (ALAT) och/eller aspartataminotransferas (ASAT), som är tre gånger eller mer över den övre normalgränsen ($>3 \times \text{ULN}$), har rapporterats hos cirka 1,2 % av patienterna som behandlats med 100 mg och 200 mg lumiracoxib en gång dagligen i upp till ett år i placebokontrollerade kliniska studier. Påtagliga förhöjningar ($>8 \times \text{ULN}$) har iakttagits hos 0,3 % vid behandling med 100 mg en eller två gånger dagligen och hos 0,6 % av patienterna vid behandling med 200 mg en gång dagligen.

Kronisk användning av 400 mg dagligen var förenat med mer frekventa och mer påtagliga förhöjningar av ALAT/ASAT-värdena. I en kontrollerad långtidsstudie med lumiracoxib 400 mg dagligen, har hepatit rapporterats i sällsynta fall (se avsnitt 4.8).

Patienter med symtom och/eller tecken på leverdysfunktion eller hos vilka ett onormalt leverfunktionsvärde har uppmätts bör kontrolleras. Om tecken på leverinsufficiens uppkommer eller om kvarstående onormala leverfunktionsvärden ($>3 \times \text{ULN}$) uppmäts bör lumiracoxib utsättas.

Kardiovaskulära effekter

Selektiva COX 2-hämmare kan inte ersätta acetylsalicylsyra som profylax mot kardiovaskulära tromboemboliska sjukdomar, eftersom de saknar trombocyttaggregationshämmande effekt. Trombocyttaggregationshämmande behandling skall därför inte avbrytas (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Kliniska studier antyder att läkemedelsklassen selektiva COX 2-hämmare kan förknippas med en risk för trombotiska händelser (framför allt hjärtinfarkt och stroke), jämfört med placebo och vissa NSAID. Då de kardiovaskulära riskerna med lumiracoxib kan öka med dos och behandlingstid, bör kortast

möjliga behandlingstid samt den lägsta effektiva dagliga dosen användas. Patientens behov av symtomatisk lindring samt terapivar bör utvärderas regelbundet, speciellt hos patienter med artros (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.8 och 5.1).

Patienter med betydande riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t ex hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) bör endast behandlas med lumiracoxib efter noggrant övervägande (se avsnitt 5.1).

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, vissa med fatal utgång, inklusive exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID och vissa selektiva COX-2 (cyklooxygenas-2)-hämmare under uppföljning efter lansering. Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionen debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden. Allvarliga överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaxi och angioödem) har rapporterats hos patienter som fått lumiracoxib. Vissa selektiva COX-2-hämmare har förknippats med en ökad risk för hudreaktioner hos patienter med läkemedelsinducerad allergi i anamnesen. Behandling med lumiracoxib bör avbrytas vid första tecken på uppkomst av hudutslag, slemhinneskada eller något annat tecken på överkänslighet.

Allmänt

Om patientens tillstånd försämras under pågående behandling vad gäller någon av ovan nämnda händelser, skall lämpliga åtgärder vidtas och avbrytande av behandling med lumiracoxib bör övervägas.

I likhet med andra läkemedel som hämmar COX-2, rekommenderas inte användning av lumiracoxib till kvinnor som önskar bli gravida (se avsnitt 4.6).

Lumiracoxib kan, i likhet med andra NSAID-preparat, maskera feber och andra tecken på inflammation eller infektion.

{Givet namn} 100 mg och 200 mg filmdragerade tabletter innehåller laktos (23,3 mg respektive 46,6 mg). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda 100 mg och 200 mg filmdragerade tabletter: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. {Givet namn} 400 mg filmdragerade tabletter innehåller dock inget laktos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Perorala antikoagulantia: I en interaktionsstudie på friska försökspersoner stabiliserade på warfarinbehandling, var tillförsel av 400 mg lumiracoxib en gång dagligen i fem dagar förenat med en ökning av protrombintiden med cirka 15 %. Därför bör effekten av antikoagulantia kontrolleras hos patienter som får warfarin eller liknande medel, särskilt under de första dagarna då behandling med lumiracoxib inleds eller dosen av lumiracoxib ändras.

Diuretika, ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister: NSAID kan reducera effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel. Hos vissa patienter med försämrad njurfunktion (t ex dehydrerade patienter eller äldre med nedsatt njurfunktion), kan samtidig användning av en ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonist och medel som hämmar cyklooxygenas orsaka ytterligare försämring av njurfunktionen, möjligen även akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Dessa interaktioner bör beaktas hos patienter som tar lumiracoxib samtidigt med ACE-hämmare eller angiotensin II-receptorantagonist. Kombinationen skall därför ges med försiktighet, särskilt till äldre. Patienten skall vara väl hydrerad och monitorering av njurfunktionen efter insättning av samtidig behandling, samt regelbundet därefter, bör övervägas.

Andra NSAID: Lumiracoxib kan användas tillsammans med acetylsalicylsyra i lågdos. Samtidig användning av lumiracoxib med höga doser av acetylsalicylsyra, andra NSAID eller COX-2-hämmare bör undvikas.

Ciklosporin eller takrolimus: Trots att denna interaktion inte har studerats med lumiracoxib, kan samtidig administrering av ciklosporin eller takrolimus och ett NSAID-preparat öka den nefrotoxiska effekten av ciklosporin eller takrolimus. Njurfunktionen bör övervakas när lumiracoxib kombineras med något av dessa läkemedel.

Farmakokinetiska interaktioner

Den oxidativa metabolismen av lumiracoxib är huvudsakligen CYP2C9-beroende. *In vitro*-studier indikerar att lumiracoxib inte är någon signifikant hämmare av andra cytokrom-P450-enzymen, inklusive CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 och CYP3A4. Baserat på dessa studier verkar lumiracoxib ha en låg potential för interaktioner med substanser som elimineras genom cytokrom P450, utom för CYP2C9, där det finns ett möjligt minskat clearance av substrat för CYP2C9 som används samtidigt.

In vivo-studier antyder att lumiracoxib har låg potential för interaktioner med CYP2C9-substrat. Försiktighet bör emellertid iakttas när lumiracoxib administreras tillsammans med CYP2C9-substrat med mycket snävt terapeutiskt index, såsom fenytoin och warfarin.

Baserat på *in vitro*-studier, förväntas inte plasmaproteinbindningsinteraktioner ha några kliniskt relevanta effekter på lumiracoxib och andra samtidigt administrerade läkemedel.

Effekten av lumiracoxib på farmakokinetiken för andra läkemedel

Warfarin: I en studie med warfarin, som anses vara ett CYP2C9-substrat som är känsligt för läkemedelsinteraktioner, hade samtidig administrering med lumiracoxib 400 mg ingen effekt på plasma-AUC, $C_{\max}$ eller $T_{\max}$ hos R-warfarin eller S-warfarin. Jämfört med placebobehandling, återfanns cirka 25 % mindre S-7-OH-warfarinmetabolit i urinen hos försökspersoner som behandlades med lumiracoxib.

Metotrexat: Samtidig administrering av lumiracoxib i doser om 400 mg en gång dagligen hade inga kliniskt signifikanta effekter på plasmafarmakokinetiken, plasmaproteinbindningen eller utsöndringen av metotrexat och 7-hydroximetotrexatmetaboliten i urin.

Perorala antikonceptionsmedel: Samtidig administrering av lumiracoxib påverkade inte steady state-farmakokinetiken eller effekten av etinylöstradiol och levonorgestrel. Ingen förändring behöver således göras vad gäller det perorala antikonceptionsmedlet vid samtidig användning av lumiracoxib.

Litium: NSAID ökar plasmakoncentrationerna av litium och minskar den renala utsöndringen av litium. När lumiracoxib och litium administreras samtidigt, bör således individerna övervakas noggrant avseende tecken på litiumtoxicitet.

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken för lumiracoxib

Flukonazol: Samtidig administrering av lumiracoxib med den potenta CYP2C9-hämmaren flukonazol hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken eller COX-2-selektiviteten hos lumiracoxib.

Omeprazol: Omeprazol hade ingen effekt på lumiracoxibs farmakokinetik.

Antacida: Aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid hade ingen kliniskt relevant effekt på lumiracoxibs farmakokinetik.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Liksom för alla läkemedelssubstanter som hämmar COX-2, rekommenderas inte användning av lumiracoxib till kvinnor som önskar bli gravida.

Användning av lumiracoxib är kontraindicerad under graviditetens sista trimester, eftersom det, liksom andra prostaglandinsynteshämmare, kan orsaka uterin inertia och prematur slutning av ductus arteriosus.

Inga adekvata och välkontrollerade kliniska studier har utförts vad gäller användning av lumiracoxib på gravida kvinnor, och därför bör lumiracoxib inte användas under de första två trimesterna av graviditet, såvida inte den potentiella nyttan för patienten överväger den potentiella risken för fostret.

Ammande mödrar: Det är okänt om lumiracoxib utsöndras i bröstmjolk. Lumiracoxib utsöndras i mjölken hos diande råttor. Kvinnor som använder lumiracoxib skall inte amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende effekten av lumiracoxib på förmågan att köra bil eller använda maskiner har utförts. Patienter som upplever yrsel, vertigo eller sömnhet vid behandling med lumiracoxib bör dock avstå från att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

I kliniska studier utvärderades lumiracoxib avseende säkerhet hos cirka 7 000 patienter, inklusive cirka 4 000 patienter med artros och 2 100 patienter med RA (cirka 1 100 patienter med artros eller RA behandlades i 6 månader och 530 patienter med artros behandlades i 1 år).

I kliniska studier rapporterades följande biverkningar i större omfattning än med placebo hos patienter med artros eller RA som behandlades med 200 mg lumiracoxib dagligen i upp till ett år (cirka 920 patienter i tre månader och cirka 250 patienter i ett år).

[Vanlig (>1/100, <1/10) Mindre vanlig (>1/1 000, <1/100) Sällsynt (>1/10 000, <1/1 000) Mycket sällsynt (<1/10 000)]

Infektioner

Vanlig: Influensaliknande symtom, luftvägsinfektion (t ex bronkit), urinvägsinfektion

Mindre vanlig: Candidainfektion, öroninfektion, Herpes simplex, tandinfektion

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanlig: Anemi

Sällsynt: Pancytopeni, neutropeni, leukopeni

Psykiska störningar

Mindre vanlig: Depression, sömnlöshet, ångest

Centrala och perifera nervsystemet

Vanlig: Yrsel, huvudvärk

Mindre vanlig: Synkope, hypestesi, migrän, parestesi, förändring av smakkänsla, vertigo, tinnitus

Ögon

Mindre vanlig: Konjunktivit, ögontorrhet, synrubbningar (t ex dimsyn)

Sällsynt: Keratit

Hjärtat

Mindre vanlig: Hjärtklappning, hjärtinfarkt*

Sällsynt: Hjärtsvikt, AV-block av första graden

Blodkärl

Mindre vanlig: Venös insufficiens, hypotension, cerebrovaskulär händelse*

Andningsvägar:

Vanlig: Hosta, faryngit

Mindre vanlig: Dyspné, näsblödning, rinit, täppta bihålor, astma

Magtarmkanalen

Vanlig: Buksmäta, förstoppning, diarré, dyspepsi, illamående, kräkningar, flatulens

Mindre vanlig: Gastroduodenalt sår, duodenit, esofagit, bukspänning, aftös stomatit, muntorrhet, dysfagi, epigastrisk obehagskänsla, rapningar, gastroesofagal reflux, gingivit, hyperaciditet, tandvärk

Sällsynt: Gastrointestinal blödning

Lever och gallvägar

Sällsynt: Kolecystit, kolelitiasis, hepatit

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanlig: Kontusioner, exantem, pruritus, utslag, urtikaria

Sällsynt: Angioödem

Muskuloskeletala systemet

Mindre vanlig: Svullna leder, muskelkramper, artralgi

Njurar och urinvägar

Mindre vanlig: Dysuri, täta urinträngningar, cystit

Sällsynt: Kromaturi, njursvikt.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynt: Erekttil dysfunktion

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanlig: Trötthet, ödem (t ex nedre extremitet)

Mindre vanlig: Ökad eller minskad aptit, bröstsmärta, stelhet, törst

Sällsynt: Anafylaxi

Undersökningar

Mindre vanlig: Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjt kreatinin i blodet, förhöjt urea i blodet och förhöjt gammaglutamyltransferas samt viktökning

Sällsynt: Förhöjda bilirubin- och glukosvärden i blodet

* I analyser av placebokontrollerade och aktivt kontrollerade kliniska långtidsstudier har vissa selektiva COX 2-hämmare varit associerade med en ökad risk för allvarliga arteriella trombotiska händelser, inklusive hjärtinfarkt och stroke. Den absoluta riskökningen för sådana händelser överstiger troligen inte 1 % per år enligt tillgängliga data (mindre vanlig).

Cirka 1 100 patienter behandlades med lumiracoxib i kliniska analgesistudier (smärta efter tandkirurgi, primär dysmenorré och smärta efter ortopedisk kirurgi). Biverkningsprofilen var generellt likvärdig med den som rapporterats från artros- och RA-studierna. I studierna av smärta efter ortopedisk kirurgi rapporterades anemi mer frekvent, även om frekvensen liknade den hos placebo.

Följande sällsynta, allvarliga biverkningar har rapporterats i samband med användning av NSAID och kan inte uteslutas för lumiracoxib: nefrotoxicitet inklusive interstitiell nefrit och nefrotiskt syndrom samt njursvikt; hepatotoxicitet inklusive leversvikt och gulsot; mukokutana biverkningar och allvarliga hudreaktioner.

Jämfört med en daglig dos om 200 mg, är en daglig dos om 400 mg lumiracoxib förenat med en relativt sett högre frekvens av läkemedelsrelaterade biverkningar, särskilt gastrointestinala, neurologiska och psykiska händelser.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats i kliniska studier. Multipla doser av lumiracoxib 1 200 mg har getts en gång dagligen i 4 veckor till patienter med RA, utan kliniskt signifikanta biverkningar.

Vid misstänkt överdosering, bör gängse understödjande åtgärder vidtas, t ex avlägsnande av icke absorberat material från det gastrointestinala systemet, klinisk övervakning och, om nödvändigt, inledande av symptomatisk behandling.

Hemodialys torde inte vara tillräckligt för att avlägsna läkemedel, på grund av den höga proteinbindningen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska och antireumatiska medel, icke-steroida medel, coxiber, ATC-kod: M01AH06

Verkningsmekanism

Lumiracoxib är en peroralt aktiv, selektiv cyklooxygenas-2 (COX-2)-hämmare inom det kliniska dosintervallet.

Cyklooxygenas svarar för bildning av prostaglandiner. Två isoformer, COX-1 och COX-2, har identifierats. COX-2 är den isoform som visats induceras via pro-inflammatoriska stimuli och antas vara primärt involverad i bildningen av prostanoider som framkallar smärta, inflammation och feber. COX-2 är också involverat i ovulation, implantation och slutning av ductus arteriosus, reglering av njurfunktionen och CNS-funktion (feberinduktion, smärtupplevelse och kognitiv funktion). Det kan också ha en roll vid utläkning av ulcus. COX-2 har identifierats i vävnad runt magsår hos människa men dess relevans vid utläkning av ulcus har inte fastställts.

Skillnaden i trombocytaggregationshämmande effekt mellan vissa COX 1-hämmande NSAID och COX 2-selektiva hämmare kan ha klinisk betydelse hos patienter med risk för tromboemboliska händelser. COX 2-hämmare minskar bildningen av systemiskt (och därför möjligtvis endoteliskt) prostacyclin utan att påverka tromboxan i trombocyter. Den kliniska relevansen av dessa fynd har inte fastställts. Genomgående i de kliniska farmakologistudierna, gav lumiracoxib en dosberoende hämning av COX-2 i plasma utan hämning av COX-1. Selektiv hämning av COX-2 med lumiracoxib ger antiinflammatoriska och analgetiska effekter. Behandling med 100 mg, 200 mg eller 400 mg en gång dagligen ger >90 % topphämning av COX-2. Ingen signifikant hämning av COX-1 (bedömd som *ex vivo*-hämning av tromboxan B₂) noteras efter upp till 800 mg hos friska frivilliga. Lumiracoxib givet 800 mg dagligen gav ingen kliniskt betydelsefull hämning av gastrisk prostaglandinsyntes och hade ingen effekt på trombocytfunktion.

Effekt

Hos patienter med artros gav lumiracoxib i doser upp till 200 mg en gång dagligen signifikanta förbättringar av smärta, stelhet och rörlighet samt av patientutvärderingar av sjukdomsstatus. Dessa positiva effekter varade i upp till 52 veckor. Att öka dosen till 400 mg dagligen gav ingen ytterligare förbättring.

I kliniska studier lindrade 400 mg lumiracoxib smärtan vid studier av post-operativ dental smärta, smärta efter ortopedisk kirurgi och primär dysmenorré. Med en engångsdos av lumiracoxib 400 mg mot postoperativ smärta inträffade smärtlindringen efter 45 minuter och varade ända till 24 timmar efter dosintag. I korttidsstudier, med multipla doser, av smärta efter ortopedisk kirurgi och smärta från primär dysmenorré var 400 mg lumiracoxib en gång dagligen effektivt som smärtlindring.

Säkerhet

The Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET)

TARGET, en 12-månaders dubbelblind, fas III-studie, omfattade 18 325 artrospatienter som randomiserades till lumiracoxib 400 mg en gång dagligen (2 till 4 gånger den rekommenderade artrosdosen), naproxen 500 mg två gånger dagligen eller ibuprofen 800 mg tre gånger dagligen. TARGET omfattade patienter som använde lågdos acetylsalicylsyra (75-100 mg dagligen) för primär- eller sekundärprevention av kranskärlssjukdom. Randomiseringen stratifierades utifrån användningen av lågdos acetylsalicylsyra (24 % av patienterna i den totala studiepopulationen) och ålder.

Gastrointestinal effekt i TARGET (12-månadersstudie)

Primär endpoint var tiden för händelsefördelning för fastställda eller troliga komplikationer (POB) av ulcus i övre mag-tarmkanalen (UGIT).

- I den del av populationen, som inte använde lågdos acetylsalicylsyra var incidensen POB 14/6 950 patienter (0,2 %) för lumiracoxib jämfört med 64/6 968 patienter (0,92 %) för NSAID, med en riskkvot (hazard ratio, HR) på 0,21 [95 % CI 0,12-0,37] $p < 0,0001$.
- I gruppen med lågdos acetylsalicylsyra var incidensen POB 15/2 167 patienter (0,69 %) för lumiracoxib jämfört med 19/2 159 patienter (0,88 %) för NSAID, med HR 0,79 [95 % CI 0,40-1,55] (inte statistiskt signifikant).
- I den totala populationen var incidensen POB 29/9 117 patienter (0,32 %) för lumiracoxib jämfört med 83/9 127 patienter (0,91 %) för NSAID, med HR 0,34 [95 % CI 0,22-0,52] $p < 0,0001$.

Kardiovaskulär effekt i TARGET (12-månadersstudie)

Det primära kardiovaskulära (CV) effektmåttet som observerades var Antiplatelet Trialists' Collaboration- (APTC-) endpoint: bekräftad eller trolig hjärtinfarkt (klinisk eller tyst), stroke (ischemisk eller hemorragisk) och kardiovaskulär död. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan lumiracoxib och NSAID. Frekvensen APTC-händelser var dock numeriskt större för lumiracoxib än för naproxen, men mindre än för ibuprofen.

- I den del av populationen, som inte använde lågdos acetylsalicylsyra var incidensen APTC-händelser 35/6 950 patienter (0,50 %) för lumiracoxib jämfört med 27/6 968 patienter (0,39 %) för NSAID, med HR 1,22 [95 % CI 0,74-2,02] $p = 0,4343$. I separat jämförelse med ibuprofen och naproxen, var HR 0,94 [95 % CI 0,44-2,04] $p = 0,8842$ respektive 1,49 [95 % CI 0,76-2,92] $p = 0,2417$.
- I gruppen med lågdos acetylsalicylsyra var incidensen APTC-händelser 24/2 167 patienter (1,11 %) för lumiracoxib jämfört med 23/2 159 patienter (1,07 %) för NSAID, med HR 1,04 [95 % CI 0,59-1,84] $p = 0,8918$. I separat jämförelse med ibuprofen och naproxen, var HR 0,56 [95 % CI 0,20-1,54] $p = 0,2603$ respektive 1,42 [95 % CI 0,70-2,90] $p = 0,3368$.
- I den totala populationen var incidensen APTC-händelser 59/9 117 patienter (0,65 %) för lumiracoxib jämfört med 50/9 127 patienter (0,55 %) för NSAID, med HR 1,14 [95 % CI 0,78-1,66] $p = 0,5074$. I separat jämförelse med ibuprofen och naproxen, var HR 0,76 [95 % CI 0,41-1,40] $p = 0,3775$ respektive 1,46 [95 % CI 0,89-2,37] $p = 0,1313$.

Hjärtinfarktshändelser i TARGET (12-månadersstudie)

Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan lumiracoxib och NSAID avseende incidens av hjärtinfarkter (kliniska hjärtinfarkter och tysta hjärtinfarkter).

- I den del av populationen, som inte använde lågdos acetylsalicylsyra var incidensen hjärtinfarkter 14/6 950 patienter (0,20 %) för lumiracoxib jämfört med 9/6 968 patienter (0,13 %) för NSAID, med HR 1,47 [95 % CI 0,63-3,39] $p = 0,3706$. I separat jämförelse med ibuprofen och naproxen, var HR 0,75 [95 % CI 0,20-2,79] $p = 0,6669$ respektive 2,37 [95 % CI 0,74-7,55] $p = 0,1454$.
- I gruppen med lågdos acetylsalicylsyra var incidensen hjärtinfarkter 9/2 167 patienter (0,42 %) för lumiracoxib jämfört med 8/2 159 patienter (0,37 %) för NSAID, med HR 1,14 [95 % CI 0,44-2,95] $p = 0,7899$. I separat jämförelse med ibuprofen och naproxen, var HR 0,47 [95 % CI 0,04-5,14] $p = 0,5328$ respektive 1,36 [95 % CI 0,47-3,93] $p = 0,5658$.
- I den totala populationen var incidensen hjärtinfarkter 23/9 117 patienter (0,25 %) för lumiracoxib jämfört med 17/9 127 patienter (0,19 %) för NSAID, med HR 1,31 [95 % CI 0,70-

2,45] $p=0,4012$. I separat jämförelse med ibuprofen och naproxen, var HR 0,66 [95 % CI 0,21-2,09] $p=0,4833$ respektive 1,77 [95 % CI 0,82-3,84] $p=0,1471$.

Den kardiovaskulära säkerheten för lumiracoxib vid längre tids användning än 1 år har inte fastställts.

Kardiorenal effekt i TARGET (12-månadersstudie)

För systoliskt blodtryck var medeländringen från normalvärde +0,4 mm Hg för lumiracoxib och +2,1 mm Hg för NSAID ($p<0,0001$). För diastoliskt blodtryck var medeländringen från normalvärde -0,1 mm Hg för lumiracoxib och +0,5 mm Hg för NSAID ($p<0,0001$). Det var ingen signifikant skillnad i antal patienter som lämnade TARGET på grund av ödem mellan lumiracoxib (43) och NSAID (55). Det var heller ingen signifikant skillnad i antal som lämnade studien på grund av händelser relaterade till blodtryckshöjning mellan lumiracoxib (37) och NSAID (52).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Lumiracoxib absorberas snabbt efter peroral administrering. 15 minuter efter en dos om 400 mg nådde plasmakoncentrationen 0,6 µg/ml, vilket är tillräckligt högt för att nå mer än 90 % hämning av COX-2. Median- T_{max} uppträder cirka 2 timmar efter dosintaget. Inom dosområdet 25 till 800 mg ökar exponeringen (AUC) proportionellt mot dosen, och den högsta plasmakoncentrationen (C_{max}) var ungefär dosproportionerlig. Efter administrering av 400 mg en gång dagligen var C_{max} cirka 9 µg/ml och AUC cirka 31 µg h/ml.

Lumiracoxibs absoluta biotillgänglighet är cirka 74 %.

Föda hade ingen signifikant effekt på vare sig C_{max} eller AUC hos lumiracoxib, när 200 mg eller 400 mg av {Givet namn} filmdragerade tabletter gavs tillsammans med en fettrik måltid. {Givet namn} filmdragerade tabletter kan administreras utan hänsyn till måltiderna.

Distribution

Lumiracoxib är i hög grad bundet till plasmaproteiner, (≥ 98 %), och bindningen är koncentrationsoberoende inom intervallet 0,1 till 100 µg/ml.

Distributionsvolymen (V_{ss}) är 9 l.

Cirka 5 timmar efter dosintag var koncentrationen av lumiracoxib i ledvätskan hos RA-patienter högre än i plasma och förblev väsentligt högre under resten av dosintervallet (AUC₁₂₋₂₄ i ledvätskan var 2,6 gånger högre än i plasma). Ingen skillnad sågs vad gäller lumiracoxibs proteinbindning i ledvätska jämfört med plasma.

Lumiracoxib passerar placentan hos råtta och kanin.

En timme efter peroral administrering av ^{14}C -märkt lumiracoxib på en råttmodell med inflammation, var andelen radioaktivitet som upptäcktes vid inflammationsstället jämfört med den som upptäcktes i blodet 2:1, och fyra timmar efter dosintaget var den 8:1. Detta indikerar att lumiracoxib och/eller dess metaboliter huvudsakligen distribueras och hålls kvar i inflammerad vävnad.

Biotransforming

Hos människa genomgår lumiracoxib omfattande hepatisk metabolism. Den oxidativa metabolismen av lumiracoxib är huvudsakligen CYP2C9-beroende.

Av den totala mängden läkemedelsrelaterat material i plasma, är oförändrat lumiracoxib huvudkomponenten. Tre större metaboliter identifierades i plasma: 4'-hydroxylumiracoxib, 5-karboxylumiracoxib och 4'-hydroxi-5-karboxylumiracoxib. Dessutom bildas olika konjugat (glukuronider och sulfater) av dessa metaboliter. 4'-hydroximetaboliten har liknande potens och COX-2-selektivitet som lumiracoxib.

Koncentrationen av 4'-hydroximetabolit i plasma och ledvätska är låg. Den torde därför inte medverka till effekten. Övriga metaboliter är inte aktiva COX-1- eller COX-2-hämmare.

Eliminering

Lumiracoxib elimineras huvudsakligen via hepatisk metabolism. Efter administrering av en engångsdos av lumiracoxib 400 mg till friska försökspersoner, utsöndrades 54 % läkemedelsrelaterat material i urin och 43 % i feces. Bara cirka 5 % av den administrerade dosen återfanns i exkret som oförändrat lumiracoxib.

Plasmaclearance är 7,7 l/timme.

Den genomsnittliga halveringstiden för lumiracoxib i plasma är cirka 4 timmar. Lumiracoxib ackumuleras inte i plasma vid administrering en eller två gånger dagligen, och steady state uppnås under den första administreringsdagen utan höjning av C_{max} eller AUC efter förlängd dosering.

Speciella patientgrupper

Kön:

Exponeringen för lumiracoxib skiljer sig inte mellan män och kvinnor.

Äldre:

Hos äldre försökspersoner (över 65 år), iaktogs en ökning av AUC om 15 %, jämfört med yngre försökspersoner. Dosjustering är inte nödvändig hos äldre.

Ras:

Lumiracoxibs farmakokinetik är likvärdig hos asiater, svarta och kaukasier.

CYP2C9-polymorfism:

På grundval av både plasmaexponeringen för lumiracoxib och farmakogenetisk analys, finns inga belägg för att exponeringen för lumiracoxib ökar hos individer med CYP2C9-genotyper som ger minskat metaboliskt clearance. Dosjustering är inte nödvändig hos patienter som är kända för att vara dåliga metaboliserare av CYP2C9.

Leverinsufficiens:

Jämfört med friska försökspersoner, förändrades inte exponeringen för lumiracoxib hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 7-9). Ingen skillnad sågs i plasmaproteinbindning mellan de två grupperna. Således är dosjustering inte nödvändigt hos patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion. Lumiracoxibs farmakokinetik har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh ≥ 9).

Njurinsufficiens:

När lumiracoxib administrerades till patienter med terminal njursjukdom, sågs en sänkning av lumiracoxibs C_{max} med 33 % och en sänkning av AUC med 27 %, jämfört med friska försökspersoner. Den genomsnittliga exponeringen för den aktiva 4'-hydroxylumiracoxibmetaboliten var i hög grad opåverkad. Plasmaproteinbindningen för lumiracoxib var likvärdig hos friska försökspersoner och hos patienter med terminal njursjukdom. Dialys har ingen effekt på patientens exponering för lumiracoxib eller dess aktiva metabolit. Sålunda är dosjustering inte nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Trots att njurinsufficiens inte signifikant påverkar farmakokinetiken hos lumiracoxib och dess aktiva metabolit, är användning av lumiracoxib på patienter med måttlig till svår njurinsufficiens kontraindicerat, på grund av risk för ytterligare försämring av njurfunktionen till följd av cyklooxigenashämning (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Patienter med högt blodtryck:

Lumiracoxib påverkade inte blodtryckskontrollen hos hypertensiva patienter, och skilde sig inte heller från placebo beträffande nyligen inträffad hypertoni i kliniska studier.

Behandling av barn:

Lumiracoxibs farmakokinetik hos barn har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska studier har lumiracoxib visats vara varken mutagen eller karcinogen. Kromosomavvikelse inducerades hos V79-celler vid höga, cytotoxiska koncentrationer av lumiracoxib, vilka inte anses ha biologisk relevans för människa. Det fanns ingen indikation på eventuell gentoxicitet i tre *in vivo*-studier på råttor (mikrokärntester på benmärg och lever samt comet test på lever).

I upprepade dosetoxicitetsstudier på råttor och apa, var målorganen mag-tarmkanalen och njurarna. Den systemiska exponeringen som inte gav några biverkningar från dessa målorgan hos råttor (26-veckorsstudie) och apa (39-veckorsstudie) var 6,5 respektive 22 gånger högre än nivåerna hos människa efter en terapeutisk dos om 200 mg.

Lumiracoxib var inte teratogen i reproduktionstoxikologiska studier som utförts på råttor och kanin vid doser som gav en systemisk exponering som var 10,4 (råttor) och 38 (kanin) gånger större än den terapeutiska nivån hos människa efter en dos om 200 mg. Hos råttor ökade incidensen av pre-implantatorisk förlust vid en dos om 100 mg/kg (10,4 gånger större än den terapeutiska exponeringen hos människa efter en dos på 200 mg), vilken orsakade maternell toxicitet.

Incidensen av fosterabsorption hos kanin ökade vid cirka 9 gånger större exponering än hos människa efter en dos på 200 mg. Vid nivån utan effekt på embryo/foster, var den systemiska exponeringen 8,6 (råttor) och 2,2 (kanin) gånger större än den hos människa efter en terapeutisk dos. I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor, sågs en ökning av dödfödda avkomor och minskad embryonal/fetal överlevnad vid maternellt toxiska doser ≥ 3 mg/kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Filmdragerade tabletter 100 mg

Kärna:

Mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, povidon, titandioxid, magnesiumstearat.

Filmhölje:

Hypromellos, makrogol, talk, röd järnoxid (E 172), svart järnoxid (E 172) och titandioxid (E 171).

Filmdragerade tabletter 200 mg

Kärna:

Mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, povidon, titandioxid, magnesiumstearat.

Filmhölje:

Hypromellos, makrogol, talk, röd järnoxid (E 172), svart järnoxid (E 172) och titandioxid (E 171).

Filmdragerade tabletter 400 mg

Kärna:

Mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, povidon, magnesiumstearat.

Filmhölje:

Hypromellos, makrogol, talk, röd järnoxid (E 172), svart järnoxid (E 172) och titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar PVC/aluminiumblister, i förpackningar innehållande 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 eller 600 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Ej relevant.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

BILAGA IV
VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Uppföljningsåtgärder som innehavaren av godkännandet för försäljning skall vidta

På CHMP:s begäran har innehavaren av godkännandet för försäljning gått med på att vidta nedanstående uppföljningsåtgärder:

Område	Beskrivning
Klinisk aspekt 1	Ta fram och sprida en behandlingsvägledning för läkare (Physician Decision Treatment Guide) som förskriver lumiracoxib.
Klinisk aspekt 2	Genomföra undersökningar bland läkare för att kontrollera att läkemedlet används rätt.
Klinisk aspekt 3	Bidra till ett flertal mötesplatser för vårdpersonal, inklusive förskrivande läkare och farmaceuter.
Klinisk aspekt 4	Göra en PEM-studie (Prescription Event Monitoring).
Klinisk aspekt 5	Göra en databasstudie av användningen av lumiracoxib och andra NSAID och COX-2-hämmare som finns på marknaden.
Klinisk aspekt 6	Påskyndad rapportering enligt lista över fastställda allvarliga oönskade händelser.
Klinisk aspekt 7	Övervaka och rapportera enligt lista över fastställda oönskade händelser inom ramen för periodiska säkerhetssammanställningar (PSUR).