

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PREXIGE 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 100 mg lumirakoksibia.

Apuaineet: Yksi tabletti sisältää 23,3 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Soikea, punainen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on ”NVR” ja toisella ”OB”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oireiden lievittäminen polvien ja lonkan nivelrikon hoidossa.

Selektiivisen COX-2-estäjän määräämisen tulee perustua arvioon kyseisen potilaan kokonaisriskeistä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

PREXIGE-tabletit otetaan suun kautta, joko ruoan kanssa tai ilman.

Koska lumirakoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit sekä maksatoksisuus saattavat lisääntyä, kun annosta suurennetaan tai hoidon kesto pitenee, hoidon keston tulee olla mahdollisimman lyhyt ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava säännöllisesti.

Suosittelun annos on 100 mg kerran vuorokaudessa. Annosta ei tulisi ylittää. Valmisteen käytöstä on saatavilla kliinisiä turvallisuustietoja vain 12 kuukauden ajalta.

Etniset erot: Annossuosituksukset ovat samoja aasialaisille ja musta- ja valkoihoisille (ks. kohta 5.2)

Iäkkäät potilaat: Kuten yleensä hoidettaessa iäkkäitä potilaita, annostelussa on noudatettava varovaisuutta. (Ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta: Lumirakoksibi on vasta-aiheinen potilailla, joilla on maksasairaus, aiemmin ilmennyt lääkkeen aiheuttama merkittävä transaminaasien kohoaminen yli kolme kertaa normaaliarvon ylärajan ($>3xULN$) sekä potilailla, joilla todetaan transaminaasiarvo $>1,5xULN$ ennen hoidon aloitusta tai $>3xULN$ hoidon aikana (Ks. myös kohta 4.3. ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta: Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 50 ml/min. Lumirakoksibi on vasta-aiheinen potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuma ≤ 50 ml/min) (Ks. kohdat 4.3, 4.4, 5.2).

Käyttö lapsille: Koska valmisteen käytöstä alle 18-vuotiaille lapsille ei ole kokemusta, PREXIGE on vasta-aiheinen alle 18-vuotiaille lapsilla (ks. kohta 4.3).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Potilaat, joilla on ollut astmaa, akuuttia riniittia, polyyppejä nenässä, angioedeemaa, urtikariaa tai muita allergiatyyppejä reaktioita asetyylisalisyylihapon (ASA) tai ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käytön jälkeen.
- Potilaat, joilla on aktiivisessa vaiheessa oleva peptinen haavauma tai ruoansulatuskanavan (GI) verenvuotoa.
- Potilaat, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus.
- Potilaat, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II-IV).
- Potilaat, joilla on todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.
- Potilaat, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min).
- Potilaat, joilla on jokin maksan toimintahäiriö.
- Potilaat, joilla on aiemmin ilmennyt kliinisesti merkittävä maksasairaus mukaan lukien lääkkeen aiheuttama merkittävä transaminaasien kohoaminen ($>3xULN$)
- Potilaat, joilla maksan transaminaasiarvot ovat $>1,5xULN$ ennen hoitoa tai $>3xULN$ hoidon aikana (ks. kohta 4.4)
- Potilaat, jotka käyttävät muita kliinisesti merkittävää maksatoksisuutta aiheuttavia lääkkeitä,
- Viimeinen raskauskolmannes (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).
- Alle 18-vuotiaat potilaat.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ruoansulatuskanavan vaikutukset

Lumirakoksibilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt ylempään ruoansulatuskanavan komplikaatioita [perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoa (PUB)], joista osa on johtanut kuolemaan. Kliinisissä lumirakoksibitutkimuksissa muutamalle potilaalle ($<0,4$ %) kehittyi perforaatioita, obstruktio tai vuotoja (POB) (ks. kohta 5.1).

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin riski saada ruoansulatuskanavan komplikaatioita ei-steroidisten tulehduskipulääkkeen käytön yhteydessä. Tähän ryhmään kuuluvat vanhukset, potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti muita ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä tai asetyylisalisyylihappoa, sekä potilaat, joilla on ollut aikaisemmin ruoansulatuskanavan sairaus, kuten haavaumia tai ruoansulatuskanavan verenvuotoa.

Ruoansulatuskanavan haittavaikutusten (ruoansulatuskanavan haavaumat tai muut ruoansulatuskanavan komplikaatiot) riski suurenee edelleen, kun lumirakoksibi otetaan samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa (pieninäkin annoksina). Kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa ei ole osoitettu merkittävää eroa ruoansulatuskanavan turvallisuudessa verrattaessa selektiivisten COX-2-estäjien ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmään (ks. kohta 5.1).

Munuaisvaikutukset

Munuaisten prostaglandiineilla saattaa olla kompensatorinen rooli munuaisperfuusion ylläpidossa. Siksi sairauksissa, joihin liittyy munuaisperfuusion heikkeneminen, lumirakoksibin anto voi vähentää prostaglandiinien muodostusta ja sekundaarisesti heikentää munuaisten verenkiertoa ja siten munuaisten toimintaa.

Tämän vaikutuksen riski on suurin potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö, kompensoimaton sydämen vajaatoiminta tai kirroosi, sekä potilailla, jotka saavat diureetteja tai angiotensiinikonvertaasientsyymien (ACE) estäjiä. Munuaistoiminnan seuranta tulee harkita näillä potilailla. Lumirakoksibihoidon aloittamisessa on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on nestehukka. Potilaan nestetasapainon korjaamista suositellaan ennen lumirakoksibihoidon aloittamista.

Hypertensio ja edeema

Samoin kuin muita tunnettuja prostaglandiinisynteesiä estäviä lääkkeitä käyttävillä potilailla, myös lumirakoksibia käyttävillä potilailla on kliinisissä tutkimuksissa havaittu nesteretentiota ja turvotusta. Tämän vuoksi lääkettä tulee antaa varoen potilaille, joilla on ollut sydämen vajaatoiminta, sydämen vasemman kammion toimintahäiriö tai kohonnut verenpaine, ja potilaille, joilla on ennestään turvotusta jostakin muusta syystä. Jos tällaisen potilaan kliininen tila huononee, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin, mm. lopetettava lumirakoksibilääkitys.

Annettaessa lumirakoksibia iäkkäille potilaille tai potilaille, joilla on vähäinen munuaisten tai sydämen toimintahäiriö, tulee potilasta seurata lääketieteellisesti sopivaksi katsotulla tavalla.

Maksavaikutukset

Alaniiniaminotransferaasin (ALAT) ja/tai aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) nousua yli kolminkertaiseksi normaaliarvon ylärajaan verrattuna ($> 3 \times \text{ULN}$) on havaittu plasebo/aktiivikontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa noin 1,0 %:lla potilaista, jotka saivat 100 mg lumirakoksibia vuorokaudessa enintään vuoden ajan. Huomattavaa nousua ($> 8 \times \text{ULN}$) havaittiin 0,2 %:lla potilaista, jotka saivat 100 mg kerran vuorokaudessa vuoden kestäneissä tutkimuksissa. Maksavaurioon viittaavien oireiden ilmaantumista tulee tarkkailla koko hoidon ajan.

Lumirakoksibin käytön yhteydessä on raportoitu maksavauriota. Vaikka suurin osa vaikeista maksatoksisuustapauksista on ilmennyt korkeammilla kuin 100 mg:n päivittäisillä annoksilla, potilaita tulee ohjata tarkkailemaan maksavaurioon viittaavien oireiden ilmaantumista (esim. anoreksia, pahoinvointi, oksentelu, vatskipu, väsymys, tumma virtsa, keltaisuus, kutina) hoidon aikana. Potilaan tulee lopettaa lumirakoksibihoito ja hakeutua välittömästi lääkärin hoitoon, jos jokin maksavaurioon viittaava oire ilmaantuu.

Potilaita tulee varoittaa liiallisesta alkoholin kulutuksesta lumirakoksibihoidon aikana, koska se voi pahentaa lääkkeeseen liittyviä maksavaikutuksia.

Maksan toiminnan seuranta

Seuraavia varotoimenpiteitä suositellaan:

Ennen hoidon aloitusta

Kaikkien potilaiden maksan toiminta tulee tutkia ennen hoidon aloittamista. Potilaiden, joiden transaminaasiarvot ovat $>1,5xULN$, ei tule aloittaa lumirakoksibihoitoa.

Seuranta hoidon aikana

Hoidon keston tulee olla lyhin mahdollinen, mutta jos hoito kuitenkin kestää yli 30 päivää, maksan toimintaa tulee seurata kuukauden välein (ks. tarvittavat toimenpiteet alla) ja potilas arvioidaan ennen hoidon jatkamista.

Muut samanaikaiset sairaudet

Jos potilaalla on maksavaurioon viittaavia systeemisiä oireita (ks. mahdolliset oireet edellä) lumirakoksibihoiton aikana, tulee maksan toiminta tutkia (ks. alla).

Jos hoidon aikana havaitaan kohonneita transaminaasiarvoja (ASAT tai ALAT):

Jos transaminaasiarvot kohoavat $>3xULN$, lumirakoksibihoito tulee keskeyttää välittömästi. Jos transaminaasiarvot kohoavat $>2xULN$, lumirakoksibihoitoa voidaan jatkaa, mutta maksan toimintatutkimukset tulee toistaa 7 päivän kuluttua.

Sydän- ja verisuonivaikutukset

Selektiiviset COX-2-estäjät eivät korvaa asetyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa, koska niillä ei ole vaikutusta verihiutaleisiin. Siksi verihiutaleiden toimintaa estävää hoitoa ei pidä lopettaa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Kliinisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että selektiivisiin COX 2-estäjiin kuuluvien lääkkeiden käyttöön voi liittyä tromboottisten tapahtumien (erityisesti sydäninfarkti ja aivohalvaus) riski, kun näitä lääkkeitä on verrattu plaseboon ja joihinkin ei-steroidisiin tulehduskipulääkkeisiin. Hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokkainta vuorokausiannosta, koska lumirakoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai kun altistuminen pitenee. Potilaan oireiden lievittämisen tarvetta ja hoitovastetta tulee määrääjain arvioida uudelleen erityisesti nivelrikkopotilailla (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Lumirakoksibia tulee käyttää vasta perusteellisen harkinnan jälkeen potilaille, joilla on merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esim. kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi (ks. kohta 5.1).

Ihovaikutukset

Vakavia ihoreaktioita, joista muutamien kuolemaan johtavia, mukaan lukien eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnson syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on raportoitu markkinoille tulon jälkeen hyvin harvoin ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ja joidenkin selektiivisten COX-2-estäjien käytön yhteydessä. Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa. Useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Lumirakoksibia saavilla potilailla on raportoitu vakavia yliherkkyysoireita (kuten anafylaksiaa ja angioedeemaa). Joidenkin selektiivisten COX-2-estäjien käyttöön on liittynyt lisääntynyt ihoreaktioiden vaara potilailla, joilla on aikaisemmin ollut jokin lääkeaineallergia.

Lumirakoksibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Yleistä

Jos jonkin edellä kuvatun elinjärjestelmän toiminta heikkenee hoidon aikana, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava lumirakoksibihoidon keskeyttämistä.

Kuten muitakaan lääkkeitä, joiden tiedetään estävän COX-2:ta, lumirakoksibia ei suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. kohta 4.6).

Kuten muutkin ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, lumirakoksibi saattaa peittää kuumereaktion ja muita tulehduksen tai infektion oireita.

Kalvopäällysteiset tabletit sisältävät 23,3 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosin-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Suun kautta otettavat antikoagulantit: Kun varfariinia saaville, hoitotasapainossa oleville terveille vapaaehtoisille annettiin lumirakoksibia 400 mg kerran vuorokaudessa 5 päivän ajan, protrombiiniaika piteni noin 15 %. Siksi antikoagulanttiaktiivisuutta tulee seurata varfariinia tai vastaavaa lääkettä käyttävillä potilailla etenkin ensimmäisinä päivinä lumirakoksibin aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen.

Diureetit: ACE:n estäjät ja angiotensiini II antagonistit: ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet saattavat heikentää diureettien ja verenpainelääkkeiden tehoa. Joillakin potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (esim. potilaat, joilla on nestehukka tai iäkkäämmät potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta) samanaikainen ACE:n estäjän tai angiotensiini II antagonistin ja syklo-oksigenaasin estäjien käyttö saattaa heikentää munuaisten toimintaa entisestään. Myös munuaisten äkillinen vajaatoiminta, joka on yleensä korjaantuva, on mahdollinen. Nämä yhteisvaikutukset tulee ottaa huomioon potilailla, jotka käyttävät lumirakoksibia samanaikaisesti ACE:n estäjän tai angiotensiini II antagonistien kanssa. Tämän vuoksi yhdistelmähoitoa annettaessa tulee noudattaa varovaisuutta erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaille tulee antaa nestettä riittävästi ja munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita yhdistelmähoitoa aloitettaessa ja ajoittain sen jälkeen.

Muut ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet: Lumirakoksibia voidaan käyttää samanaikaisesti pieniannoksisen asetyylisalisylihapon kanssa. Lumirakoksibin ja suuriannoksisen asetyylisalisylihapon, muiden ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden tai COX-2:n estäjien samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Siklosporiini ja takrolimuusi: Vaikka tätä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu lumirakoksibilla, niin siklosporiinin tai takrolimuusin ja jonkin ei-steroidisen tulehduskipulääkkeen samanaikainen käyttö saattaa voimistaa siklosporiinin tai takrolimuusin munuaistoksista vaikutusta. Munuaisten toimintaa on seurattava, jos lumirakoksibia käytetään samanaikaisesti siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimusten perusteella plasman proteiineihin sitoutumiseen liittyvillä yhteisvaikutuksilla ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä vaikutuksia lumirakoksibiin eikä sen kanssa samanaikaisesti annettuihin lääkkeisiin.

Lumirakoksibin vaikutus muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Varfariini: Varfariinilla, jonka katsotaan olevan lääkeinteraktioille herkkä CYP2C9-substraatti, tehdyssä tutkimuksessa lumirakoksibin (400 mg) samanaikainen anto ei vaikuttanut AUC-, C_{max} - tai T_{max} -arvoihin mitattaessa R-varfariinin tai S-varfariinin pitoisuutta plasmassa. Plasebohoitoon verrattuna varfariinin S-7-OH-metaboliitin erittyminen virtsaan oli lumirakoksibia saaneilla potilailla noin 25 % vähäisempää. (Katso myös kohdasta Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset, yhteisvaikutukset suun kautta otettavien antikoagulanttien kanssa.)

Metotreksaatti: Kun samanaikaisesti annettiin lumirakoksibia 400 mg kerran päivässä ja metotreksaattia reuman hoitoon käytettävillä annoksilla, ei metotreksaatin ja metotreksaatin 7-hydroksimetaboliitin plasman farmakokinetiikassa, proteiineihin sitoutumisessa tai erittymisessä virtsaan ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta. Metotreksaatin toksisuuteen liittyvää asianmukaista seurantaa on kuitenkin harkittava, jos valmisteita käytetään samanaikaisesti.

Ehkäisytabletit: Samanaikainen lumirakoksibin anto ei vaikuttanut etinyyliestradiolin eikä levonorgestreelin vakaan tilan farmakokinetiikkaan eikä tehoon. Siten ehkäisytablettien annosta ei tarvitse muuttaa lumirakoksibihoidon yhteydessä.

Litium: ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet ovat suurentaneet litiumin pitoisuuksia plasmassa ja vähentäneet litiumin munuaispuhdistumaa. Siksi potilaita on seurattava tarkoin litiumtoksisuuden varalta silloin, kun lumirakoksibia annetaan samanaikaisesti litiumin kanssa.

Digoksiini: ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet voivat vähentää digoksiinin munuaispuhdistumaa. Kun samanaikainen hoito digoksiinilla ja ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä aloitetaan tai lopetetaan, on suositeltavaa seurata digoksiinin pitoisuuksia plasmassa.

In vivo -tutkimukset viittaavat siihen, että lumirakoksibin ja CYP2C9-substraattien välisten yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava, jos annetaan samanaikaisesti lumirakoksibia ja CYP2C9-substraatteja, joilla on hyvin kapea terapeutinen indeksi, kuten fenytoiinilla ja varfariinilla. **In vitro** -tutkimukset osoittavat, ettei lumirakoksibi estä merkittävästi muita sytokromi P450-isoformeja, mukaan lukien CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4.

Muiden lääkkeiden vaikutukset lumirakoksibin farmakokinetiikkaan

Lumirakoksibin metaboliaan liittyy useita mekanismeja, mukaan lukien glukuronisaatio ja oksidaatio. Oksidaatio tapahtuu pääasiallisesti CYP2C9 välitteisesti. Tämä mekanismi ei kuitenkaan ole pääasiallinen mekanismi, koska flukonatsolilla, joka on voimakas CYP2C9-estäjä, oli vain vähäinen vaikutus lumirakoksibin farmakokinetiikkaan. Niin ikään omepratsolilla, joka on CYP2C19-estäjä, ei ollut vaikutusta lumirakoksibin farmakokinetiikkaan.

Flukonatsoli: Lumirakoksibin ja voimakkaan CYP2C9:n estäjän, flukonatsolin, samanaikaisella annolla ei ollut kliinisesti relevanttia vaikutusta lumirakoksibin farmakokinetiikkaan eikä COX-2-selektiivisyyteen.

Omepratsoli: Omepratsoli ei vaikuttanut lumirakoksibin farmakokinetiikkaan.

Antasidit: (aluminiumhydroksidi/magnesiumhydroksidi) eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi lumirakoksibin farmakokinetiikkaan.

4.6 Raskaus ja imetys

Lumirakoksibin, kuten muidenkaan COX-2:ta estävien lääkkeiden käyttöä, ei suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Raskaus:

Lumirakoksibin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Perustuen kokemukseen muilla lääkkeillä, joiden tiedetään estävän prostaglandiinin synteesiä, lumirakoksibi voi aiheuttaa kohdun velttoutta ja aiheuttaa synnytyksen viivästymistä tai pitkittymistä sekä valtimotiehyen ennenaikaista sulkeutumista. Lumirakoksibi on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Eläinkokeissa on osoitettu vaikutuksia lisääntymiskykyyn (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Lumirakoksibia ei tule käyttää kahden ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ellei hoito ole kliinisesti perusteltua.

Imetys:

Ei tiedetä, erittyykö lumirakoksibi rintamaitoon ihmisellä. Eläintutkimuksissa lumirakoksibia on erittynyt maitoon. Lumirakoksibia käyttävien naisten ei tule imettää.

Mietittäessä pitäisikö imetystä vai lumirakoksibihoidoa jatkaa vai keskeyttää, on otettava huomioon imetyksen hyöty lapselle ja lumirakoksibihoidon jatkamisen merkitys äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia lumirakoksibin vaikutuksesta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita ei ole tehty. Potilaiden, joilla esiintyy hoidon aikana heitehuimausta, kierto- tai uneliaisuutta, tulee kuitenkin välttää ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa lumirakoksibin turvallisuutta arvioitiin noin 18 500 potilaalla, joista noin 15 850 kärsi nivelrikosta (noin 13 500 potilaalla hoidon kesto oli 3 kuukautta, 9 640 potilaalla hoidon kesto oli 6 kuukautta ja 6 650 potilaalla hoidon kesto oli yksi vuosi). Edellä mainituista noin 1 850 nivelrikkopotilasta sai lumirakoksibia 100 mg päivässä 3 kuukauden ajan ja 750 potilasta sai lumirakoksibia 100 mg päivässä 1 kuukauden ajan.

Kliinisissä tutkimuksissa vuoden kestäneessä lumirakoksibihoidossa seuraavia haittavaikutuksia ilmoitettiin enemmän kuin lumelääkettä saavien ryhmässä.

Haittavaikutukset on esitetty ryhmittäin, haitan esiintyvyyden mukaisesti alenevassa järjestyksessä
[Yleiset (> 1/100, < 1/10) Melko harvinaiset (> 1/1000, < 1/100) Harvinaiset (> 1/10000, < 1/1000)
Hyvin harvinaiset (< 1/10000)]

Infektiot:

Yleiset: influenssan kaltaiset oireet, hengitystieinfektio (esim. bronkiitti), virtsatieinfektio

Melko harvinaiset: kandidiaasi, korvatulehdus, herpes simplex, hammastulehdus

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset: anemia

Harvinaiset: pansytopenia, neutropenia, leukopenia

Psyykkiset haitat

Melko harvinaiset: masennus, unettomuus, levottomuus

Hermosto

Yleiset: heitehuimaus, päänsärky

Melko harvinaiset: pyörtyminen, tuntoaistin heikentyminen, migreeni, parestesia, makuhäiriöt, kiertoahuimaus, tinnitus

Silmät

Melko harvinaiset: sidekalvotulehdus, kuivat silmät, näköhäiriöt (esim. näön hämärtyminen)

Harvinaiset: sarveiskalvotulehdus

Sydän

Melko harvinaiset: sydämen tykytys, sydäninfarkti*

Harvinaiset: sydämen vajaatoiminta, ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos

Verisuonisto

Melko harvinaiset: laskimoiden vajaatoiminta, hypotensio, aivoverisuonitapahtuma*

Hyvin harvinaiset: hypertensiivinen kriisi

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: yskä, nielutulehdus

Melko harvinaiset: hengenahdistus, nenäverenvuoto, nuha, sivuonteloiden tukkoisuus, astma

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: vatskipu, ummetus, ripuli, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi, oksentelu, ilmavaivat

Melko harvinaiset: maha- tai pohjukaissuolihaava, mahalaukun ja pohjukaissuolen tulehdus, ruokatorvitulehdus, vatsan turvotus, aftainen suutulehdus, suun kuivuminen, nielemishäiriö, epigastriumien vaivat, röyhtäily, gastroesofageaalinen refluksitauti, ientulehdus, liikahappoisuus, hammassärky

Harvinaiset: ruoansulatuskanavan verenvuoto

Maksa ja sappi

Harvinaiset: sappirakkotulehdus, sappikivitauti, (akuutti) hepatiitti, maksan vajaatoiminta (joskus kuolemaan johtava), keltaisuus.

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinaiset: ruhjeet, eksanteema, kutina, ihottuma, urtikaria

Harvinaiset: angioedeema

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: nivelturvotus, lihaskouristukset, nivelkipu

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinaiset: dysuria, tihentynyt virtsaamistarve, kystiitti

Harvinaiset: kromaturia, munuaisten vajaatoiminta

Sukupuolielimet ja rinnat

Harvinaiset: erektiohäiriöt

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: väsymys, edeema (esim. alaraajoissa)

Melko harvinaiset: ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen, rintakipu, jäykkyys, jano

Harvinaiset: anafylaksia

Tutkimukset

Melko harvinaiset: ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, veren kreatiniinipitoisuuden nousu, veren ureapitoisuuden nousu, gammaglutamyyli transferaasipitoisuuden nousu, painonnousu.

Harvinaiset: veren bilirubiinin nousu, verensokerin nousu

*Pitkäkestoisten plasebo- ja aktiivaine-kontrolloitujen kliinisten tutkimusten analyysien perusteella, selektiivisiin COX 2-estäjiin liittyy lisääntynyt vakavien tromboottisten valtimotapahtumien, mukaan lukien sydän- ja aivoinfarktin vaara. Tämänhetkisten tutkimustietojen mukaan tällaisten haittavaikutusten absoluuttisen riskin lisääntyminen ei todennäköisesti ole yli 1 %/vuosi (melko harvinaiset).

Seuraavia harvinaisia vakavia haittavaikutuksia on ilmoitettu NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä, eikä niiden mahdollisuutta voida sulkea pois lumirakoksibihoidon yhteydessä: munuaistoksisuus, mukaan lukien interstitiaalinfriitti, nefrootinen oireyhtymä ja munuaisten vajaatoiminta; ihon ja limakalvojen haittavaikutukset ja vaikeat ihoreaktiot.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Yliannostusta epäiltäessä tulee antaa asianmukaista tukihoitoa, esimerkiksi tehdä mahahuhtelu, tarkkailla potilaan tilaa kliinisesti ja aloittaa tarvittaessa oireenmukainen hoito.

Hemodialyysi ei todennäköisesti ole tehokas menetelmä lumirakoksibin poistamiseksi lääkeaineen korkeasta proteiineihin sitoutumisasteesta johtuen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduskipu- ja reumalääkkeet, koksibit
ATC-koodi: M01AH06

Vaikutusmekanismi

Lumirakoksibi on suun kautta otettava selektiivinen syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2) estäjä kliinisellä annosalueella.

Syklo-oksigenaasi osallistuu prostaglandiinien muodostukseen. Entsyymistä tunnetaan kaksi isoentsyymiä: COX-1 ja COX-2. COX 2-isoentsyymien on osoitettu indusoituvan tulehdusta edistävien ärsykkeiden vaikutuksesta, ja sen on esitetty olevan avainasemassa kipua, tulehdusta ja kuumetta välittävien prostanoidien synteesissä. COX-2 vaikuttaa myös ovulaatioon, munasolun kiinnittymiseen ja ductus arteriosuksen sulkeutumiseen sekä munuaistoiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktioon, kivun aistimiseen ja kognitiivisiin toimintoihin). COX-2:lla saattaa olla myös merkitystä haavaumien paranemisessa. COX-2 :ta on löydetty ihmisen mahalaukun haavaumia ympäröivästä kudoksesta, mutta sen merkitystä haavaumien paranemisessa ei ole tutkimuksin vahvistettu.

Erolla, joka liittyy verihutaleiden aktiivisuuteen joidenkin COX-1:tä estävien ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ja COX-2-selektiivisten estäjien välillä, voi olla kliinistä merkitystä potilaille, joilla on tromboembolisten reaktioiden riski. COX-2-estäjät vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihutaleiden tromboksaaniin. Kliinisten farmakologisten tutkimusten ajan lumirakoksibi esti annosriippuvaisesti plasmassa COX-2:tä estämättä COX-1:tä.

Teho

Lumirakoksibiannoksella 100 mg kerran vuorokaudessa parannettiin merkittävästi polven nivelrikkoon liittyvää kipua, jäykkyyttä ja toimintakykyä sekä potilaiden omaa arviota taudintilasta 13 viikkoa kestävässä plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa. Yhdessä vertailevassa tutkimuksessa teho säilyi 52 viikkoon asti. Annoksen suurentamista 200 mg:aan vuorokaudessa ei suositella, koska se ei lisää lääkkeellä saavutettavaa hyötyä. Lumirakoksibin tehoa annoksella 100 mg vuorokaudessa muissa kuin polven nivelrikkotapauksissa ei ole vahvistettu, lukuun ottamatta yhtä 4 viikon pituista tutkimusta pienellä joukolla potilaita, jotka kärsivät lonkan nivelrikosta.

Turvallisuus

Terapeuttisessa artriitti- ja ruoansulatuskanavan tapahtumatutkimuksessa (TARGET) 12-kuukauden kaksoissokkoutetussa faasi III tutkimuksessa oli 18 325 nivelrikkopotilasta satunnaistettuna kolmeen ryhmään, joissa annostuksena oli lumirakoksibia 400 mg kerran vuorokaudessa (nelinkertainen

suositeltu annos nivelrikossa), naprokseenia 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai ibuprofeenia 800 mg kolme kertaa vuorokaudessa. TARGET-tutkimuksessa oli mukana potilaita, jotka ottivat pienen annoksen asetyylisalisylihappoa (75 - 100 mg vuorokaudessa) sydän- ja verisuonitautien primaari- tai sekundaariseen. Satunnaistaminen oli stratifioitu pieniannoksisen asetyylisalisylihapon käytön (potilaita 24 % tutkimuksen kokonaisjoukosta) ja iän mukaan.

Tutkittu primaarivaste oli selvän tai todennäköisen ylemmän ruoansulatuskanavan haavauman (UGIT) komplikaation (POB) ilmentyminen. Potilailta, jotka eivät käyttäneet pieniannoksista asetyylisalisylihappoa, POB-komplikaatioiden esiintymistiheys oli lumirakoksibilla 14/6 950 potilasta (0,2 %) verrattuna ei-sterdoidisia tulehduskipulääkkeitä saaneisiin 64/6 968 potilaisiin (0,92 %). Riskisuhde (HR) oli 0,21 [95 % luottamusväli 0,12-0,37] ($p < 0,0001$). Ryhmä, joka käytti pieniannoksista asetyylisalisylihappoa, lumirakoksibin ja ei-sterdoidisten tulehduskipulääkkeiden välillä ei ollut merkittävää eroa.

Tutkittu kardiovaskulaarinen primaarivaste oli APTC-vaste (Antiplatelet Trialists` Collaboration): vahvistettu tai todennäköinen sydäninfarkti (kliininen tai kivuton), aivohalvaus (iskeeminen tai vertavuotava) tai sydän- ja verisuonikuolema. Lumirakoksibin ja ei-sterdoidisten tulehduskipulääkkeiden välillä ei ollut merkitsevää eroa. Sydäninfarktin (kliininen tai kivuton) esiintymistiheydessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa lumirakoksibin ja ei-sterdoidisten tulehduskipulääkkeiden välillä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lumirakoksibi imeytyy nopeasti suun kautta annettuna. Mediaani t_{max} on noin 2 tuntia annoksen jälkeen. Annoksilla 25–800 mg altistuksen aste (AUC) suurenee annoksesta riippuvalla tavalla ja huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli suurin piirtein annoksesta riippuvainen.

Lumirakoksibin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 74 %.

Ruoka ei vaikuttanut merkitsevästi lumirakoksibin C_{max} - eikä AUC-arvoon, kun PREXIGE 200 mg tabletit otettiin runsasrasvaisen aterian yhteydessä. PREXIGE tabletit voidaan ottaa aterioista riippumatta.

Jakautuminen

Lumirakoksibi sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin (≥ 98 %), eikä sitoutuminen riipu pitoisuudesta alueella 0,1–100 mikrog/ml.

Jakautumistilavuus (V_{ss}) on 9 l.

Noin 5 tunnin kuluttua annostelusta lumirakoksibin pitoisuudet nivelreumapotilaiden nivelvoiteessa olivat korkeammat kuin plasmassa ja pysyivät huomattavasti korkeampina annosvälin loppuun asti (AUC₁₂₋₂₄ nivelvoiteessa oli 2,6-kertainen plasmassa verrattuna). Lumirakoksibin sitoutumisessa proteiineihin ei havaittu eroja nivelvoiteen ja plasman välillä.

Biotransformaatio

Ihmisellä lumirakoksibi metaboloituu pääasiassa maksassa. On havaittu, että lumirakoksibin metaboliaan osallistuu useita entsyymejä mukaan lukien glukuronosyyliitransferaasi ja sytokromi P450-entsyymit. P450-entsyymeistä CYP2C9:n todettiin olevan aktiivisin, CYP1A2 ja CYP2C19 olivat vähemmän aktiivisia.

CYP2C9-metaboliamekanismi ei kuitenkaan ole pääasiallinen eliminaatioreitti *in vivo*, koska samanaikaisesti annetulla CYP2C9-estäjällä (flukonatsoli) oli vain vähäinen vaikutus lumirakoksibiin. Vaikuttavan aineen pääkomponentti on plasmassa muuttumattomassa muodossa oleva lumirakoksibi. Plasmasta todettiin kolme pääasiallista metaboliittia: 4'-hydroksilumirakoksibi, 5-karboksilumirakoksibi ja 4'-hydroksi-5-karboksilumirakoksibi. Lisäksi näistä metaboliiteista muodostuu useita konjugaatteja (glukuronideja ja sulfaatteja). 4'-hydroksimetaboliitin voimakkuus ja COX-2-selektiivisyys ovat kolmasosa verrattuna lumirakoksibiin.

Eliminaatio

Lumirakoksibi eliminoituu pääasiassa maksametaboloitumalla. Kun terveille tutkimushenkilöille annettiin 400 mg kerta-annos lumirakoksibia, 54 % lääkkeestä erittyi virtsaan ja 43 % ulosteeseen. Vain noin 5 % annoksesta erittyi muuttumattomana lumirakoksibina.

Plasmapuhdistuma on 7,7 l/h.

Lumirakoksibin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin 4 tuntia. Lumirakoksibi ei kumuloidu plasmassa, kun lääke annetaan kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Vakaa tila saavutetaan ensimmäisenä antopäivänä, eikä jatkuva anto suurena C_{max} - eikä AUC-arvoja.

Potilasominaisuudet

Sukupuoli:

Lumirakoksibialtistuksessa ei ole eroja miesten ja naisten välillä.

Iäkkäät potilaat:

Iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiailla) AUC-arvo suureni 15 % nuorempiin henkilöihin verrattuna. Annoksen muuttaminen iäkkäille ei ole tarpeen.

Rotu:

Lumirakoksibin farmakokinetiikka on samankaltainen aasialaisilla ja musta- ja valkoihoisilla.

Maksan vajaatoiminta:

Terveisiin henkilöihin verrattuna lumirakoksibialtistus ei muuttunut potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-pisteet 7 - 8). Näiden kahden ryhmän välillä ei havaittu eroja lääkeaineen sitoutumisessa plasman proteiineihin. Lumirakoksibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh pisteet ≥ 9). (Ks. myös kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 4.8)

Munuaisten vajaatoiminta:

Kun lumirakoksibia annettiin potilaille, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti, lumirakoksibin C_{max} -arvo pieneni 33 % ja AUC-arvo pieneni 27 % terveisiin henkilöihin verrattuna. Keskimääräinen altistus aktiiviselle 4'-hydroksi-lumirakoksibimetaboliitille ei juurikaan muuttunut.

Lumirakoksibin sitoutuminen plasman proteiineihin oli samankaltainen terveillä henkilöillä ja potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaistauti. Dialyysi ei vaikuta potilaiden lumirakoksibialtistukseen eikä sen aktiivisen metaboliittiin. (Ks. myös kohdat 4.2, 4.3, 4.4 ja 4.8).

Lapsipotilaat:

Lumirakoksibin farmakokinetiikkaa lapsilla ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, ettei lumirakoksibi ole mutageeninen eikä karsinogeeninen.

Rotalla ja apinalla tehdyillä toistuvaisannosten toksisuustutkimuksissa, tutkittuja kohde-elimiä olivat maha-suolikanava ja munuaiset. Systeeminen altistus tasolla, jolla näihin elimiin ei kohdistunut haittavaikutuksia, oli rotalla (26 viikkoa kestänyt tutkimus) 3,6-kertainen ja apinalla (39 viikkoa kestänyt tutkimus) 12-kertainen verrattuna systeemiseen altistukseen ihmisellä 400 mg terapeuttilisän jälkeen. Kahden vuoden karsinogeenisuustutkimuksissa systeeminen altistus tasolla, jolla ruuansulatuskanavan haavaumia ei todettu, oli rotilla 0,9 ja hiirillä 0,1 verrattuna altistukseen ihmisellä 400 mg terapeuttilisän jälkeen.

Eläimillä prostaglandiinisynteesin estäjien on todettu lisäävän keskenmenoja ennen ja jälkeen implantaation ja aiheuttavan alkiokuolemia. Rotilla lumirakoksibi lisäsi preimplantaatiovaiheen keskenmenoja annoksella ≥ 30 mg/kg/vrk, jolla ei ollut toksisia vaikutuksia emoon (4,7 kertainen altistus verrattuna kliiniseen 400 mg annokseen AUC arvoilla mitattaessa).

Pre- ja postnataalista kehitystä arvioineessa tutkimuksessa rotalla havaittiin synnytyshäiriöitä ja kuolleena syntyneiden jälkeläisten määrän lisääntymistä ja heikentyneitä alkion/sikiön eloonjäämistä 0 - 4 vuorokauden sisällä ≥ 3 mg/kg/vrk annoksilla, jotka olivat emolle toksisia (0,8 kertainen altistus verrattuna kliiniseen 400 mg annokseen AUC arvoilla mitattaessa).

Kaneilla annoksella 60 mg/kg/vrk, joilla oli emoon kohtalainen toksinen vaikutus, havaittiin lisääntyneitä varhaisen ja myöhäisen vaiheen resorptiota, alkion toimintakyvyn heikkenemistä ja viivästyneitä rintalastan ja sormi- ja varvasluiden luunmuodostumista (4,9 kertainen altistus verrattuna kliiniseen 400 mg annokseen AUC-arvoilla mitattaessa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin:

mikrokiteinen selluloosa

kroskarmelloosinatrium

laktoosimonohydraatti

povidoni K30

titaanidioksidi (E 171).

magnesiumstearaatti

Päällyste:

Hypromelloosi

makrogoli 4000

talkki

punainen rautaoksidi (E 172)

musta rautaoksidi (E 172)

titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä valmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkkaat tai läpinäkymättömät PVC/Al-läpipainopakkaukset pakkauksissa, jotka sisältävät 2, 4, 5, 6, 10, 20, 30, 50, 100 tai 600 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

22106

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.1.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.10.2007