

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Celecoxib Krka 100 mg kapseli, kova

Celecoxib Krka 200 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 100 mg selekoksibia.

Yksi kova kapseli sisältää 200 mg selekoksibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

	100 mg kapseli, kova	200 mg kapseli, kova
laktoosi	24 mg	47 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli)

100 mg: Kapseli on pituudeltaan 15,4 mm–16,2 mm ja siinä on valkoinen runko-osa ja kansi. Kapselit sisältävät valkoisia tai lähes valkoisia rakeita.

200 mg: Kapseli on pituudeltaan 18,9 mm–19,7 mm ja siinä on rusehtavankeltainen runko-osa ja kansi. Kapselit sisältävät valkoisia tai lähes valkoisia rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Celecoxib Krka on tarkoitettu aikuisille oireiden lievitykseen nivelrikon, nivelreuman ja selkärankareuman hoidossa.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Koska selekoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain, etenkin nivelrikkopotilailla (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Nivelrikko

Tavallinen suositeltu vuorokausiannos on **200 mg kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen**. Joillakin potilailla, joilla oireet eivät lieviy riittävästi, **200 mg kahdesti vuorokaudessa**

voi lisätä hoidon tehoa. Jos hoidosta saatava hyöty ei ole lisääntynyt kahden viikon jälkeen, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Nivelreuma

Suosittelun aloitusannos on **200 mg vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen**.

Tarvittaessa annoksen voi myöhemmin **suurentaa 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa**. Jos hoidosta saatava hyöty ei ole lisääntynyt kahden viikon jälkeen, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Selkärankareuma

Suosittelun vuorokausiannos on **200 mg kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen**.

Joillakin potilailla, joilla oireet eivät lieydy riittävästi, **annoksen suurentaminen 400 mg:aan kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen** voi lisätä hoidon tehoa. Jos hoidosta saatava hyöty ei ole lisääntynyt kahden viikon jälkeen, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Kaikissa käyttöaiheissa suurin suositeltu vuorokausiannos on 400 mg.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät

Kuten nuoremmilla aikuisilla, aloitusannos on 200 mg vuorokaudessa. Tarvittaessa annoksen voi myöhemmin suurentaa 200 mg:aan kahdesti vuorokaudessa. Erityistä varovaisuutta on noudatettava iäkkäillä potilailla, jotka painavat alle 50 kg (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (seerumin albumiini 25–35 g/l) hoito tulee aloittaa puolella suositusannoksesta. Kokemukset tällaisista potilaista rajoittuvat kirroottisiin potilaisiin (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kokemukset selekoksibin käytöstä lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ovat vähäisiä. Siksi tällaisia potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Selekoksibia ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsilla.

Hitaat CYP2C9-metaboloijat

Varovaisuutta on noudatettava selekoksibin annossa potilaille, joiden tiedetään tai epäillään olevan hitaita CYP2C9-metaboloijia genotyypimäärityksen tai aiempien tietojen/muihin CYP2C9-substraatteihin liittyvien aiempien kokemusten perusteella, koska tämä ominaisuus suurentaa annoksesta riippuvaisten haittavaikutusten riskiä. Tällaiselle potilaalle on harkittava annosta, joka on puolet pienimmästä suositusannoksesta (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Suun kautta

Kapselit on nieltävä kokonaisina veden kera.

Celecoxib Krka -kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tiedossa oleva sulfonamidilyherkkyys.

Aktiivisessa vaiheessa oleva peptinen haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Potilaat, joilla on ollut astmaa, akuuttia riniittia, polyyppejä nenässä, angioneuroottista edeemaa, urtikariaa tai muita allergiatyyppejä reaktioita asetyylisalisylihapon (aspiriinin) tai ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien), mukaan lukien COX-2-estäjien, käytön jälkeen.

Raskaus ja raskauden mahdollisuus naisilla, jotka eivät käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6). Selekoksiibin on todettu aiheuttavan epämuodostumia kahdelle tutkitulle eläinlajille (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Mahdollista raskaudenaikaista riskiä ihmiselle ei tunneta, mutta sitä ei voida poissulkea. Imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Vaikea maksan toimintahäiriö (seerumin albumiini <25 g/l tai Child-Pugh-pisteet ≥10).

Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on arviolta <30 ml/min.

Tulehduksellinen suolistosairaus.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV).

Todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikutukset maha-suolikanavaan

Selekoksiibilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt maha-suolikanavan yläosan komplikaatioita (perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoja), joista osa on johtanut kuolemaan. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin riski saada maha-suolikanavan komplikaatio ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeistä: iäkkäät potilaat; potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotakin muuta ei-steroidaalista tulehduskipulääkettä, asetyylisalisylihappoa tai glukokortikoideja, potilaat, jotka käyttävät alkoholia tai joilla on anamneesissa jokin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Maha-suolikanavan haittavaikutusten (maha-suolikanavan haavaumat tai muut maha-suolikanavan komplikaatiot) riski suurenee, jos selekoksiibi otetaan samanaikaisesti asetyylisalisylihapon kanssa (pieninäkin annoksina).

Kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa ei ole osoitettu merkittävää eroa maha-suolikanavan turvallisuudessa verrattaessa selektiivisten COX-2-estäjien ja asetyylisalisylihapon yhdistelmää ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja asetyylisalisylihapon yhdistelmään (ks. kohta 5.1).

Samanaikainen tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttö

Selekoksiibin ja ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (muut kuin asetyylisalisylihappo) samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Kardiovaskulaariset (CV) vaikutukset

Kun lumekontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa hoidettiin sporadisia adenomatoottisia polyyppeja selekoksiibiannostuksilla 200 mg x 2/vrk ja 400 mg x 2/vrk, vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien (pääasiassa sydäninfarktin) määrä lisääntyi verrattuna lumelääkkeeseen (ks. kohta 5.1).

Koska selekoksiibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. Tulehduskipulääkkeiden (NSAIDit), mukaan lukien COX-2-selektiiviset estäjät, pitkäaikaiseen käyttöön on liittynyt lisääntynyt sydän- ja verisuoni- sekä

tromboottisten haittatapahtumien riski. Kerta-annokseen liittyvän riskin tarkkaa suuruutta ei ole määritetty, eikä sitä minkä pituiseen hoitoon lisääntynyt riski tarkalleen liitty. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain, etenkin nivelrikkopotilailla (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Selekoksibia 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).

COX-2-selektiiviset estäjät eivät korvaa asetyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa, koska niillä ei ole vaikutusta verihutaleisiin. Siksi verihutaleiden toimintaa estävää hoitoa ei saa lopettaa (ks. kohta 5.1).

Nesteretentio ja edeema

Kuten muidenkin prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden käytön yhteydessä selekoksibia käyttävillä potilailla on todettu nesteretentiotta ja edeemaa. Tästä johtuen selekoksibin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydämen vasemman kammion toimintahäiriö tai verenpainetauti, sekä potilailla, joilla on entuudestaan muusta syystä johtuvaa edeemaa, koska prostaglandiinien inhibitio saattaa aiheuttaa munuaisten toiminnan heikkenemistä ja nesteretentiotta. Varovaisuus on tarpeen myös diureetteja käyttävien tai muutoin hypovolemialle alttien potilaiden hoidossa.

Verenpainetauti

Kaikkien muidenkin ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden tavoin myös selekoksibin käyttö voi aiheuttaa verenpainetaudin ilmenemisen ensimmäistä kertaa tai pahentaa potilaalla jo olevaa verenpainetautiä. Kumpikin näistä voi myötävaikuttaa sydän- ja verisuonitapahtumien ilmaantumisen lisääntymiseen. Siksi verenpainetta on seurattava tarkoin selekoksibihoitoa aloitettaessa ja koko hoidon ajan.

Vaikutukset maksan ja munuaisten toimintaan

Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta ja erityisesti sydämen toimintahäiriöt ovat todennäköisempiä vanhuksilla, ja siksi heitä on seurattava lääketieteellisesti asianmukaisesti.

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, myös selekoksibi, voivat olla munuaistoksisia. Selekoksi- billa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu samankaltaisia munuaisvaikutuksia kuin vertailuaineina käytetyillä ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä. Munuaistoksisuuden riski on suurin niillä potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta, sydämen vajaatoiminta, maksan toimintahäiriö, diureetteja, ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin antagonisteja käyttävillä potilailla ja iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.5). Tällaisia potilaita on seurattava tarkoin selekoksibihoidon aikana.

Selekoksibin käytön yhteydessä on ilmoitettu joitakin vakavia maksareaktioita, kuten fulminantti hepatiitti (joskus kuolemaan johtaneita), maksanekroosi ja maksan vajaatoimintaa (joskus kuolemaan johtaneita tai maksansiirtoa vaatineita). Niissä tapauksissa, joissa ilmoitettiin haitan alkamisajankohta, suurin osa vakavista maksahaitoista kehittyi ensimmäisen kuukauden aikana selekoksibihoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.8)

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

CYP2D6-inhibitio

Selekoksibi estää CYP2D6-entsyymiä. Vaikka se ei ole tämän entsyymin vahva inhibiittori, yksilöllisesti annostitrittavien, CYP2D6:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.5).

Hitaat CYP2C9-metaboloijat

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan tiedetään olevan hidas CYP2C9-metaboloija (ks. kohta 5.2).

Ihoreaktiot ja systeemiset yliherkkyysoireet

Selekoksibin käytön yhteydessä on joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu vakavia joskus kuolemaan johtaneita, ihoreaktioita, mukaan lukien eksfoliativinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa: useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Selekoksiibia saavilla potilailla on raportoitu vakavia yliherkkyysoireita (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema ja lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS, yliherkkyysoireyhtymä) (ks. kohta 4.8). Vakavien ihoreaktioiden tai yliherkkyysoireiden riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt sulfonamidiallergiaa tai muuta lääkeallergiaa (ks. kohta 4.3). Selekoksiibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Yleistä

Selekoksiibi saattaa peittää kuumeen ja muut tulehduksen merkit.

Käyttö oraalisten antikoagulanttien kanssa

Samanaikaisesti varfariinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu vakavia, joskus kuolemaan johtavia verenvuotoja. Samanaikaisen hoidon yhteydessä on raportoitu pidentynyttä protrombiiniaikaa (INR). Siksi protrombiiniaikaa on seurattava tarkoin potilailla, jotka saavat varfariinin tai kumariinin tyypisiä oraalisia antikoagulantteja, erityisesti selekoksiibihoitoa aloitettaessa tai selekoksiibiannosta muutettaessa (ks. kohta 4.5). Antikoagulanttien ja tulehduskipulääkkeiden (NSAID) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Varovaisuutta on noudatettava selekoksiibin ja varfariinin tai muiden suun kautta otettavien antikoagulanttien, myös uusien antikoagulanttien (esim. apiksabaanin, dabigatranin ja rivaroksabaanin), yhteiskäytössä.

Apuaineet

Celecoxib Krka sisältää laktoosia ja natriumia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Antikoagulantit

Veren hyytymisaktiivisuutta tulee seurata erityisesti parin ensimmäisen päivän ajan selekoksiibihoidon aloittamisesta tai selekoksiibiannoksen muuttamisesta potilailla, jotka saavat varfariinia tai muita antikoagulantteja, koska tällaisten potilaiden verenvuotokomplikaatioiden riski on suurentunut. Siksi protrombiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin erityisesti parin ensimmäisen päivän aikana selekoksiibihoidon aloittamisen tai selekoksiibiannoksen muuttamisen jälkeen potilailla, jotka saavat suun kautta otettavia antikoagulantteja (ks. kohta 4.4). Pidentyneeseen protrombiiniaikaan liittyviä verenvuotoja, joista osa on johtanut kuolemaan, on raportoitu etupäässä iäkkäillä potilailla ja samanaikaisesti selekoksiibia ja varfariinia saaneilla potilailla.

Verenpainelääkkeet

Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit) saattavat vähentää verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden, kuten ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin antagonistien, diureettien ja beetasalpaajien, vaikutusta. Kuten ei-steroidaalisessa tulehduskipulääkityksessä, myös selekoksibihoidossa akuutin munuaisten vajaatoiminnan (tavallisesti korjaantuva) riski voi suurentua joillakin potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (esim. elimistön kuivumisen, diureettien käytön tai korkean iän vuoksi), silloin kun hoitoon yhdistetään ACE:n estäjä, angiotensiini II -reseptorin antagonisti ja/tai diureetti (ks. kohta 4.4). Siksi varovaisuutta on noudatettava tällaisen yhdistelmän annossa, erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaistoiminnan tutkimista on harkittava sekä tällaisen samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen että ajoittain sen jälkeen.

28 päivän kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaille, joilla oli lisinopriilillä hallinnassa oleva kohonnut verenpaine (luokka I ja II), annettiin selekoksibia 200 mg x 2/vrk: verenpaineen vuorokausirekisteröinnissä keskimääräinen päivittäinen systolinen tai diastolinen verenpaine ei kohonnut kliinisesti merkittävästi lumehoitoon verrattuna. Niistä potilaista, jotka saivat 200 mg x 2/vrk selekoksibia, 48 %:lla ei saavutettu vastetta lisinopriinillä viimeisellä vastaanottokäynnillä (määritelmä: mansetilla mitattu diastolinen verenpaine > 90 mmHg tai mansetilla mitattu diastolisen verenpaineen nousu > 10 % lähtötilanteeseen verrattuna) verrattuna 27 %:iin lumelääkkeellä hoidetuista potilaista; tämä ero oli tilastollisesti merkitsevä.

Siklosporiini ja takrolimuusi

Ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden ja siklosporiinin tai takrolimuusin samanaikainen käyttö saattaa lisätä siklosporiinin ja takrolimuusin munuaistoksisia vaikutuksia. Munuaisten toimintaa tulee seurata, kun selekoksibia ja edellä mainittuja lääkeaineita käytetään yhdessä.

Asetyyylisalisyylihappo

Selekoksibia voi käyttää yhdessä pieniannoksisen asetyyylisalisyylihapon kanssa, mutta sillä ei voi korvata asetyyylisalisyylihappoa sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa. Kuten muillakin ei-steroidaalisilla tulehduskipulääkkeillä, tutkimuksissa on todettu maha-suolikanavan haavaumien tai muiden maha-suolikanavan komplikaatioiden riskin suurenevan samanaikaisessa selekoksibin ja pieniannoksisen asetyyylisalisyylihapon annossa verrattuna pelkkään selekoksibihoitoon (ks. kohta 5.1).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Selekoksibin vaikutukset muihin lääkkeisiin

CYP2D6-inhibitio

Selekoksibi estää CYP2D6-entsyymiä. Sellaisten lääkeaineiden, jotka ovat tämän entsyymin substraatteja, pitoisuudet plasmassa saattavat nousta samanaikaisen selekoksibihoidon aikana. Lääkkeitä, jotka metaboloituvat CYP2D6:n välityksellä, ovat esimerkiksi masennuslääkkeet (trisykliset masennuslääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät), neuroleptit, rytmihäiriölääkkeet, jne. Yksilöllisesti annostitrittavien CYP2D6:n substraattien annosta saatetaan joutua pienentämään selekoksibihoidon alkaessa tai vastaavasti suurentamaan selekoksibihoidon päättyessä.

Kun selekoksibia annettiin 200 mg kaksi kertaa päivässä samanaikaisesti dekstrometorfaanin ja metoprololin (CYP2D6:n substraattien) kanssa, dekstrometorfaanin pitoisuus plasmassa suureni 2,6-kertaiseksi ja metoprololin 1,5-kertaiseksi. Nämä pitoisuuden nousut johtuvat selekoksibin CYP2D6-inhibitiovaikutuksesta CYP2D6-substraatin metaboliaan.

CYP2C19-inhibitio

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että selekoksibi saattaa jossain määrin pystyä estämään CYP2C19:n katalysoimaa metaboliaa. Tämän *in vitro* -havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. CYP2C19-välitteisesti metaboloituvia lääkeaineita ovat esimerkiksi diatsepaami, sitalopraami ja imipramiini.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Yhteisvaikutuksia koskevassa tutkimuksessa selekoksibilla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden (1 mg noretisteroni/35 mikrog etinyyliestradioli) farmakokinetiikkaan.

Glibenklamidi/tolbutamidi

Selekoksibi ei vaikuta tolbutamidin (CYP2C9-substraatti) tai glibenklamidin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävässä määrin.

Metotreksaatti

Selekoksibilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta metotreksaatin farmakokinetiikkaan (plasma- tai munuaispuhdistuma) nivelreumapotilailla, jotka saivat metotreksaattia reumanhoitoannoksina. Riittävää seuranta metotreksaattiin liittyvän toksisuuden varalta tulee kuitenkin harkita, jos näitä kahta lääkettä käytetään yhdessä.

Litium

Terveillä tutkimushenkilöillä, jotka saivat samanaikaisesti selekoksibia 200 mg kahdesti päivässä ja litiumia 450 mg kahdesti päivässä, litiumin huippupitoisuus (C_{max}) plasmassa suureni keskimäärin 16 % ja AUC-arvo 18 %. Siksi litiumhoitoa saavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti, kun selekoksibihoito aloitetaan tai lopetetaan.

Muiden lääkkeiden vaikutukset selekoksibiin

Hitaat CYP2C9-metaboloijat

Jos henkilö on hidas CYP2C9-metaboloija ja hänellä ilmenee suurentunutta systeemistä altistusta selekoksibille, samanaikainen hoito CYP2C9-estäjillä, kuten flukonatsolilla, voi suurentaa selekoksibialtistusta entisestään. Tällaista yhdistelmähoitoa tulee välttää henkilöillä, joiden tiedetään olevan hitaita CYP2C9-metaboloijia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

CYP2C9:n estäjät ja induktorit

Koska selekoksibi metaboloituu pääasiassa CYP2C9:n välityksellä, suositusannos on puolitettava potilaille, jotka saavat flukonatsolia. Käytettäessä samanaikaisesti selekoksibia 200 mg:n kertaannoksena ja 200 mg flukonatsolia (potentti CYP2C9-estäjä) kerran päivässä, selekoksibin huippupitoisuus (C_{max}) suureni keskimäärin 60 % ja AUC-arvo 130 %. Samanaikainen CYP2C9:ää indusoivien lääkeaineiden, kuten rifampisiinin, karbamatsepiinin ja barbituraattien, käyttö voi pienentää selekoksibin pitoisuuksia plasmassa.

Ketokonatsoli ja antasidit

Ketokonatsolin tai antasidien ei ole havaittu vaikuttavan selekoksibin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläimillä (rotat ja kanit) tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta, mukaan lukien epämuodostumia (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Prostaglandiinisynteesin esto saattaa vaikuttaa haitallisesti 8 raskauteen. Epidemiologisten tutkimusten mukaan prostaglandiinisynteesin estäjien käyttöön raskauden alkuvaiheessa voi liittyä lisääntynyt keskenmenon vaara. Mahdollisia raskaudenaikaisia riskejä ihmisellä ei tunneta, mutta niitä ei voida poissulkea. Kuten muutkin prostaglandiinisynteesiä estävät lääkeaineet,

selekoksibi saattaa aiheuttaa kohdun inertiaa ja valtimotiehyeen ennenaikaisen sulkeutumisen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana.

Toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana tulehduskipulääkkeet (NSAIDit), selekoksibi mukaan lukien, saattavat aiheuttaa sikiöille munuaisten vajaatoimintaa, mikä saattaa johtaa lapsiveden määrän pienenemiseen tai vaikeassa tapauksessa lapsiveden niukkuutta. Tällaisia vaikutuksia voi esiintyä pian hoidon aloittamisen jälkeen ja ne ovat tavallisesti ohimeneviä.

Selekoksibi on vasta-aiheinen raskauden aikana ja naisilla, joilla on raskaaksitulon mahdollisuus (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Jos nainen tulee raskaaksi hoidon aikana, selekoksibihoito on keskeytettävä.

Imetys

Selekoksibi erittyy imettävän rotan maitoon, ja sen pitoisuus maidossa on samaa luokkaa kuin plasmassa. Kun selekoksibia annettiin pienelle joukolle imettäviä naisia, sitä siirtyi äidinmaitoon erittäin vähän. Selekoksibia käyttävien naisten ei tule imettää.

Hedelmällisyys

Vaikutusmekanismin perusteella tulehduskipulääkkeiden käyttö, mukaan lukien selekoksibi, voi hidastaa tai estää munarakkuloiden irtoamista, mikä on yhdistetty palautuvaan hedelmättömyyteen joillakin naisilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaiden, jotka tuntevat pyörrytystä, huimausta tai uneliaisuutta selekoksibihoidon aikana, ei tule ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty **taulukossa** elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin seuraavista lähteistä saatujen tietojen mukaan:

- Sellaiset raportoidut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys oli yli 0,01 % ja suurempi kun lumelääkkeellä nivelrikko- ja nivelreumapotilailla 12:ssa lumelääkkeellä ja/tai vaikuttavalla aineella kontrolloidussa enintään 12-viikkoisessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa selekoksibiannos oli 100–800 mg/vrk. Lisätutkimuksissa, joissa käytettiin vertailuaineina epäselektiivisiä ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä, noin 7 400 artriittipotilasta sai selekoksibia enintään 800 mg/vrk. Näistä potilaista noin 2 300 sai hoitoa vähintään 1 vuoden ajan. Näissä lisätutkimuksissa havaitut selekoksibin haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia **taulukossa 1** lueteltujen nivelrikko- ja nivelreumapotilailla todettujen haittavaikutusten kanssa.
- Sellaiset raportoidut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys ilmoitettiin selekoksibipotilailla (400 mg/vrk) suuremmaksi kuin lumelääkettä saaneilla enintään 3 vuoden polyypien estohoitotutkimuksissa (Adenoma Prevention with Celecoxib [APC] ja Prevention of Colorectal Sporadic Adenomatous Polyps [PreSAP]; ks. kohta 5.1 Sydän- ja verisuoniturvallisuus - Pitkäaikaistutkimukset potilailla, joilla oli sporadisia adenomatoottisia polyyppeja).
- Myyntiluvan myöntämisen jälkeen spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset ajanjaksolta, jonka aikana selekoksibihoitoa sai arviolta yli 70 miljoonaa potilasta (annokset, hoidon kesto ja käyttöaiheet vaihtelivat). Vaikka nämä tunnistettiin haittavaikutuksiksi markkinoille tulon jälkeisistä raporteista, esiintymistiheydet määriteltiin tutkimuksista saadun tiedon perusteella. Esiintymistiheydet perustuvat kumulatiiviseen meta-analyysiin, jossa on yhdistetty tutkimustiedot yhteensä 38102 potilaan altistuksesta.

Seuraava taulukko sisältää yhteenvedon selekoksibin haittavaikutuksista. Haittavaikutukset on ryhmitelty MedDRA-termistön ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
- Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Taulukko 1. Selekoksin kliinisissä tutkimuksissa ja haittavaikutusseurannassa ilmoitetut haittavaikutukset (MedDRA-termit)^{1,2}

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon (myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitetut) ³
Infektiot		Sinuiitti, ylähengitystieinfektio, nielutulehdus, virtsatieinfektio				
Veri ja imukudos			Anemia	Leukopenia, trombosytopenia	Pansytopenia ⁴	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys			anafylaktinen sokki ⁴ , anafylaktinen reaktio ⁴	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hyperkalemia			
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Ahdistus, masennus, väsymys	Sekavuustila, aistiharhat ⁴		
Hermosto		Heitehuimaus, liiallinen lihasjänteys (hypertonia), päänsärky ⁴	Aivoinfarkti ¹ , tuntoharhat (parestesia), uneliaisuus	Ataksia, dysgeusia	Kallonsisäinen verenvuoto (mukaan lukien kuolemaan johtava kallonsisäinen verenvuoto) ⁴ , aseptinen aivokalvontulehdus ⁴ , epilepsia (mukaan lukien epilepsian paheneminen) ⁴ , ageusia ⁴ , anosmia ⁴	
Silmät			Näön sumeneminen,	Silmän verenvuoto ⁴	Verkkokalvovaltimon tukos ⁴	

			silmän sidekalvotulehdus ⁴		, verkkokalvotulehdus ⁴	
Kuulo ja tasapainoelin			Korvien soiminen, kuulon äkillinen heikkeneminen ¹			
Sydän		Sydäninfarkti ¹	Sydämen vajaatoiminta, sydämentykyty s, takykardia	Rytmihäiriö ⁴		
Verisuonisto	Kohonnut verenpaine ¹ (mukaan lukien verenpainetaudin paheneminen)			Keuhkoembolia ⁴ , kuumeitus ja punoitus ⁴	Verisuonitulehdus ⁴	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Riniitti, yskä, hengenahdistus ¹	Bronkospasmi ⁴	Pneumoniitti ⁴		
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi ⁴ , vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, oksentelu ¹ , nielemishäiriö ¹	Ummetus, mahatulehdus, suutulehdus, mahasuolikanavan tulehdus (mukaan lukien mahasuolikanavan tulehduksen paheneminen), röyhtäily	Ruoansulatuskanavan verenvuoto ⁴ , pohjukaissuolihaava, mahahaava, ruokatorvihaava, ohutsuolihaava, paksusuolihaava, suolen puhkeaminen, ruokatorvitulehdus, veriulosteet, haimatulehdus, paksusuolitulehdus ⁴		
Maksa ja sappi			Epänormaali maksan toiminta, maksaentsyymi arvojen nousu (mukaan lukien suurentunut ASAT ja ALAT)	Hepatiitti ⁴	Maksan vajaatoiminta ⁴ (joskus kuolemaan johtava tai maksasiirtoa vaativa), fulminantti hepatiitti ⁴ (joskus kuolemaan johtava),	

					maksanekroosi ⁴ , kolestaattinen hepatiitti ⁴ , keltaisuus ⁴	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, kutina (mukaan lukien yleistynyt kutina)	Nokkosihottuma, mustelmat ⁴	Angioedeema ⁴ , hiustenlähtö, valoherkkyys	Hilseilevä ihotulehdus ⁴ , erythema multiforme ⁴ , StevensJohnsonin oireyhtymä ⁴ , toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁴ , lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS) ⁴ , akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) ⁴ , rakkulainen dermatiitti ⁴	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu ⁴	Lihaskouristukset (jalkakramppit)		Lihastulehdus ⁴	
Munuaiset ja virtsatiet			Suurentunut veren kreatiniini, suurentunut veren ureatyppi	Akuutti munuaisten vajaatoiminta ⁴ , hyponatremia ⁴	Tubulointerstitiaalinen nefriitti ⁴ , nefrootinen oireyhtymä ⁴ , vähämuutosten glomerulonefriitti ⁴	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				Kuukautishäiriö ⁴		Naisten hedelmättömyys (naisten heikentynyt fertiilitetti)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Influenssan kaltainen sairaus, perifeerinen edeema/nesterentio	Kasvojen edeema, rintakipu ⁴			
Vammat ja myrkytyk-		Vamma (loukkaantu-				

set	minen)
	¹ Haittavaikutukset, joita ilmeni kahdessa polyypin estohoitoa koskeneessa, enintään 3 vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa (APC ja PreSAP) potilailla, jotka saivat selekoksibia 400 mg/vrk. Taulukossa on lueteltu vain ne polyypin estohoitotutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset, jotka on aiemmin tunnistettu myyntiluvan jälkeisessä haittavaikutusseurannassa tai joita ilmeni enemmän kuin artriittitutkimuksissa.
	² Lisäksi näissä kahdessa polyypin estohoitoa koskeneessa, enintään 3 vuotta kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa (APC ja PreSAP) ilmeni seuraavia <i>aiemmin tuntemattomia</i> haittavaikutuksia potilailla, jotka saivat selekoksibia 400 mg/vrk: Yleiset: angina pectoris, ärtyvän suolen oireyhtymä, munuaiskivitauti, suurentunut veren kreatiniini, hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu, painonnousu. Melko harvinaiset: helikobakteeri-infektio, vyöruusu, ruusu, bronkopneumonia, sisäkorvatulehdus, ieninfektio, lipooma, lasiaiskellujat, silmän sidekalvon verenvuoto, syvä laskimotukos, dysfonia, vuotavat peräpukamat, tiheä ulostaminen, suun haavaumat, allerginen ihotulehdus, ganglioneurooma, yövirtsaus, verenvuoto emättimestä, rintojen kosketusarkuus, alaraajan murtuma, suurentunut veren natriumpitoisuus.
	³ Raskaaksi tuloa yrittävät naiset on suljettu pois kaikista tutkimuksista, joten tämän tapahtuman yleisyyttä ei ole tarkoituksenmukaista arvioida kliiniseen tietokantaan perustuen.
	⁴ Esiintymistiheydet perustuvat kumulatiiviseen meta-analyysiin, jossa on yhdistetty tutkimustiedot yhteensä 38102 potilaan altistuksesta.

APC- ja PreSAP-tutkimusten lopullisten tulosten (asiantuntija-arvioitu) mukaan potilailla, jotka saivat 400 mg/vrk selekoksibia enintään 3 vuoden ajan (yhdistetyt tulokset molemmista tutkimuksista; ks. yksittäisten tutkimusten tulokset kohdasta 5.1), ilmeni 1 000 potilasta kohti 7,6 sydäninfarktitaapahtumaa (melko harvinainen haittavaikutus) enemmän kuin lumelääkkeellä; sen sijaan aivohalvauksia (aivohalvaustyyppjä ei eritelty) ei ilmennyt enempää kuin lumelääkkeelläkään.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kliinistä kokemusta yliannostuksesta ei ole. Terveille tutkimushenkilöille on annettu enimmillään 1 200 mg:n kerta-annoksia ja 1 200 mg kahdesti päivässä 9 päivän ajan ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Hoito

Yliannostusta epäiltäessä tulee antaa asianmukaista tukihoidoa, esimerkiksi tehdä mahahuuhtelu, tarkkailla potilaan tilaa kliinisesti ja aloittaa tarvittaessa oireenmukainen hoito. Dialyysi ei todennäköisesti ole tehokas menetelmä lääkeaineen poistamiseksi, koska selekoksibi sitoutuu suuressa määrin proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: tulehduskipu- ja reumalääkkeet, koksibit, ATC-koodi: M01AH01

Vaikutusmekanismi

Selekoksibi on suun kautta otettava selektiivinen syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2) estäjä kliinisinä annoksina (200–400 mg päivässä). Tilastollisesti merkitsevää COX-1-estoa (arvioituna *ex vivo* tromboksaani B₂:n [TxB₂] muodostumisen inhibitiolla) ei havaittu käytettäessä ko. annostusta terveillä vapaaehtoisilla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Prostaglandiinit muodostuvat syklo-oksigenaasin vaikutuksesta. Siitä on tunnistettu kaksi muotoa, COX-1 ja COX-2. COX-2 on entsyymien muoto, joka indusoituu tulehdustekijöiden vaikutuksesta ja jonka oletetaan olevan ensisijaisesti vastuussa kipua, tulehdusta ja kuumetta aiheuttavien prostanooidien synteesistä. COX-2 vaikuttaa myös ovulaatioon, alkion kiinnittymiseen ja valtimotiehyeen sulkeutumiseen, munuaisten toiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktio, kipuaistimus ja kognitiiviset toiminnot). Se saattaa myös osallistua haavojen paranemiseen. COX-2 on tunnistettu ihmisellä mahahaavaa ympäröivässä kudoksessa, mutta sen merkitystä haavojen paranemisessa ei ole vahvistettu.

Erolla, joka liittyy verihitaleiden aktiivisuuteen joidenkin COX-1:tä estävien ei-steroidaalisten 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 verihitaleiden tromboksaaniin.

Selekoksibi on diaryylisubstituoitu pyratsoli, kemiallisesti samankaltainen kuin muut nonaryyliamiinisulfonamidit (esim. tiatsidit, furosemidi), mutta erilainen kuin aryliamiinisulfonamidit (esim. sulfametoksatsoli ja muut sulfonamidiantibiootit).

Annoksesta riippuvaista vaikutusta TxB₂:n muodostumiseen on havaittu suurien selekoksibiannosten jälkeen. Kuitenkin terveillä tutkimushenkilöillä tehdyt pienet tutkimukset, joissa annettiin toistuvasti 600 mg kahdesti päivässä (kolminkertainen annos verrattuna suurimpaan suositusannokseen), selekoksibilla ei ollut vaikutusta verihitaleiden aggregaatioon eikä verenvuotoaikaan lumelääkkeeseen verrattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

Selekoksibilla on suoritettu useita kliinisiä tutkimuksia, joissa on vahvistettu sen teho ja turvallisuus nivelrikossa, nivelreumassa ja selkärankareumassa. Selekoksiibia arvioitiin polven ja lonkan nivelrikon aiheuttamien tulehduksen ja kivun hoidossa noin 4 200 potilaalle tehdyissä lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa tutkimuksissa, jotka kestivät enintään 12 viikkoa. Sitä arvioitiin myös nivelreuman aiheuttaman tulehduksen ja kivun hoidossa noin 2 100 potilaalle tehdyissä lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa tutkimuksissa, joiden kesto oli enintään 24 viikkoa. Päivittäiset 200 mg–400 mg:n selekoksibiannokset lievittivät kipua 24 tunnin sisällä annostelusta. Selekoksiibia on arvioitu selkärankareuman oireenmukaisessa hoidossa 896 potilaalla lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa tutkimuksissa, jotka kestivät pisimmillään 12 viikkoa. Näissä tutkimuksissa käytetyt selekoksibiannokset 100 mg x 2/vrk, 200 mg x 1/vrk, 200 mg x 2/vrk ja 400 mg x 1/vrk vähensivät merkittävästi selkärankareuman aiheuttamaa kipua ja sairauden kokonaisaktiivisuutta ja paransivat toimintakykyä.

Viiteen satunnaistettuun ja kontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen, mukaan lukien tutkimussuunnitelmaan kuuluneeseen maha-suolikanavan yläosan tähytystykseen, osallistui noin

4 500 potilasta, joilla ei ollut lähtötilanteessa haavaumaa (selekoksiibinannokset 50 mg–400 mg kahdesti vuorokaudessa). Kahdentoista viikon tähytystutkimuksissa selekoksiibiin (100–800 mg/vrk) liittyi merkitsevästi pienempi maha- ja pohjukaissuolihaavaumien riski kuin naprokseeniin (1 000 mg/vrk) ja ibuprofeeniin (2 400 mg/vrk). Tutkimustulokset olivat epäjohdonmukaisia verrattaessa diklofenaakkiin (150 mg/vrk). Kahdessa näistä 12 viikon tutkimuksista niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla todettiin tähytyksessä maha- tai pohjukaissuolihaavauma, ei eronnut merkitsevästi ryhmien välillä, joista yksi sai lumelääkettä, toinen 200 mg selekoksiibia kahdesti vuorokaudessa ja kolmas 400 mg selekoksiibia kahdesti vuorokaudessa.

Prospektiivisessa pitkäaikaisturvallisuutta selvittäneessä tutkimuksessa (kesto 6–15 kk, CLASS-tutkimus) annettiin 5 800 nivelrikkopotilaalle ja 2 200 nivelreumapotilaalle joko 400 mg selekoksiibia kahdesti vuorokaudessa (nelinkertainen annos verrattuna nivelrikon suositusannokseen ja kaksinkertainen verrattuna nivelreuman suositusannokseen), 800 mg ibuprofeenia kolmesti vuorokaudessa tai 75 mg diklofenaakkaa kahdesti vuorokaudessa (kahden viimeksi mainitun lääkeaineen annokset terapeutisia). Tutkimukseen otetuista potilaista 22 % sai samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa (≤ 325 mg/vrk), ensisijaisesti sydän- ja verisuonitautien estohoitoa. Ensisijaisen päätemuuttujan, eli komplisoituneiden haavaumien (määritelmä: maha-suolikanavan verenvuoto, perforaatio tai tukkeuma), suhteen selekoksiibi ei eronnut merkitsevästi pelkästä ibuprofeenista tai pelkästä diklofenaakista. Myöskään yhdistetyssä tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) ryhmässä ero komplisoituneissa haavaumissa ei ollut tilastollisesti merkitsevä (suhteellinen riski 0,77; 95 %:n luottamusvälillä 0,41–1,46, koko tutkimusajan perusteella).

Yhdistetyn päätemuuttujan, eli komplisoituneiden ja oireisten haavaumien, suhteen ilmaantuu oli merkitsevästi pienempi selekoksiibiryhmässä kuin tulehduskipulääkkeitä (eli NSAIDeja) saaneessa ryhmässä (suhteellinen riski 0,66; 95 %:n luottamusvälillä 0,45–0,97), mutta ei selekoksiibi- ja diklofenaakkiryhmien välillä. Potilailla, jotka saivat selekoksiibia ja samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa, ilmeni komplisoituneita haavaumia 4 kertaa enemmän kuin niillä, jotka saivat pelkkää selekoksiibia. Toistuvissa mittauksissa vahvistettua kliinisesti merkittävää hemoglobiiniarvon pienenemistä (> 20 g/l) ilmeni selekoksiipotilailla merkitsevästi vähemmän kuin tulehduskipulääkkeitä (eli NSAIDeja) saaneilla potilailla (suhteellinen riski 0,29; 95 %:n luottamusvälillä 0,17–0,48). Tätä tapahtumaa ilmeni selekoksiibilla merkitsevästi vähemmän riippumatta siitä, saiko potilas samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa vai ei.

Prospektiiviseen, satunnaistettuun, 24 viikkoa kestäneeseen turvallisuustutkimukseen osallistui potilaita, jotka olivat vähintään 60-vuotiaita tai heillä oli aikaisemmin ollut maha-pohjukaissuolihaavaumia (asetyyilisalisyylihapon käyttäjät pois lukien). Tutkimuksessa niiden potilaiden osuus (%), joilla ilmeni oletettavasti tai tunnistetusti maha-suolikanavassa olevan syyn vuoksi hemoglobiini- (≥ 20 g/l) ja/tai hematokriittiarvon (≥ 10 %) pienenemistä, oli pienempi sellaisilla potilailla, jotka saivat 200 mg selekoksiibia x 2/vrk (n = 2 238) verrattuna niihin potilaisiin, jotka saivat 75 mg hitaasti liukenevaa diklofenaakki-valmistetta x 2/vrk ja 20 mg omepratsolia x 1/vrk (n = 2 246) (0,2 % vs. 1,1 %, p = 0,004 niillä, joilla syyn tunnistettiin olevan mahasuolikanavassa ja 0,4 % vs. 2,4 %, p = 0,0001 niillä, joilla syyn oletettiin olevan mahasuolikanavassa). Kliinisesti ilmeisiä mahasuolikanavan komplikaatioita, kuten perforaatioita, tukkeumia tai verenvuotoa, ilmeni hyvin vähän eikä hoitoryhmien välillä ollut eroja (4–5 per ryhmä).

Sydän- ja verisuoniturvallisuus – pitkäaikaistutkimukset potilailla, joilla oli sporadisia adenomatoottisia polyppeja

Selekoksiibilla on tehty kaksi tutkimusta tutkimushenkilöillä, joilla oli sporadisia adenomatoottisia polyppeja: APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) ja PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). APC-tutkimuksen kolmivuotinen selekoksiibihoito lisäsi yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus) (asiantuntija-arvioitu) ilmaantuvuutta annoksen mukaan lumelääkkeeseen verrattuna. PreSAP-tutkimuksessa saman päätetapahtuman riski ei suurentunut tilastollisesti merkitsevästi.

APC-tutkimuksessa yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus) (asiantuntija-arvioitu) suhteellinen riski oli lumelääkkeeseen verrattuna 3,4 (95 % CI 1,4–8,5), kun selekoksibiannostus oli 400 mg x 2/vrk, ja 2,8 (95 % CI 1,1–7,2), kun selekoksibiannostus oli 200 mg x 2/vrk. Tämän yhdistetyn päätetapahtuman kumulatiiviset esiintymistiheydet olivat edellä mainituissa selekoksibin annosryhmissä kolmen vuoden ajanjaksolla 3,0 % (20/671 tutkimushenkilöä) ja 2,5 % (17/685 tutkimushenkilöä) verrattuna lumelääkeryhmän 0,9 % :iin (6/679 tutkimushenkilöä). Esiintymistiheyksien suureneminen kummassakin selekoksibin annosryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna johtui pääasiassa sydäninfarktint esiintymistiheyden suurenemisesta.

PreSAP-tutkimuksessa tämän saman yhdistetyn päätetapahtuman suhteellinen riski (asiantuntija-arvioitu) oli lumelääkkeeseen verrattuna 1,2 (95 % CI 0,6–2,4), kun selekoksibiannostus oli 400 mg x 1/vrk. Tämän yhdistetyn päätetapahtuman kumulatiiviset esiintymistiheydet olivat kolmen vuoden ajanjaksolla 2,3 % (21/933 tutkimushenkilöä) selekoksibilla ja 1,9 % (12/628 tutkimushenkilöä) lumelääkkeellä. Sydäninfarktint esiintymistiheys (asiantuntija-arvioitu) oli 1,0 % (9/933 tutkimushenkilöä) selekoksibiannostuksella 400 mg x 1/vrk, ja 0,6 % (4/628) lumelääkkeellä.

Kolmannen pitkäaikaistutkimuksen (ADAPT, the Alzheimer’s Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) mukaan 200 mg x 2/vrk selekoksibia ei suurena sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna. Lumelääkkeeseen verrattuna saman päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) suhteellinen riski oli 1,14 (95 % CI 0,61–2,12), kun selekoksibiannostus oli 200 mg x 2/vrk. Sydäninfarktint esiintymistiheys oli 1,1 % (8/717 potilasta), kun selekoksibiannostus oli 200 mg x 2/vrk, ja 1,2 % (13/1 070 potilasta) lumelääkkeellä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Selekoksibi imeytyy hyvin ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan noin 2–3 tunnin kuluttua. Ruoka (runsasrasvainen ateria) aiheuttaa noin yhden tunnin viiveen selekoksibin imeytymisessä, mikä johtaa noin 4 tunnin T_{max} -aikaan ja suurentaa hyötyosuutta noin 20 %..

Terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla systeeminen kokonaisaltistus (AUC) selekoksibille oli samanlainen, kun selekoksibi annettiin ehjänä kapselina tai kun kapselin sisältö oli sekoitettu omenasoseeseen. C_{max} -, T_{max} - tai $T_{1/2}$ -arvot eivät muuttuneet merkittävästi sen jälkeen, kun kapselin sisältö annettiin omenasoseessa.

Jakautuminen

Selekoksibi sitoutuu terapeuttisina plasmapitoisuuksina noin 97-prosenttisesti plasmaproteiineihin, eikä se sitoudu ensisijaisesti veren punasoluihin.

Biotransformaatio

Selekoksibi metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450 2C9:n välityksellä. Ihmisen plasmasta on tunnistettu kolme metaboliittia, jotka ovat inaktiivisia COX-1:n tai COX-2:n estäjinä: primäärinen alkoholi, vastaava karboksyylihappo ja sen glukuronidikonjugaatti.

Sytokromi P450 2C9 -aktiivisuus on vähäisempää yksilöillä, joilla on entsyymiaktiiviteetin vähenemistä aiheuttava geneettinen polymorfismi (esim. henkilöt, jotka ovat homotsygoottisia CYP2C9*3-polymorfismin suhteen).

Farmakokineettisessä tutkimuksessa annettiin 200 mg x 1/vrk selekoksibia terveille vapaaehtoisille, joiden genotyyppi oli todettu CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 tai CYP2C9*3/*3: muihin genotyypeihin verrattuna selekoksibin mediaani C_{max} -arvo oli noin nelinkertainen ja AUC 0–24 noin seitsenkertainen päivänä 7 tutkimushenkilöillä, joiden genotyyppi oli CYP2C9*3/*3. Kolmessa erillisessä kerta-annostutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 5 tutkimushenkilöä, joiden genotyyppi oli CYP2C9*3/*3,

kerta-annoksen AUC 0–24 -arvo noin kolminkertaistui verrattuna normaalisti metaboloiviin tutkimushenkilöihin. Homotsygoottisen *3/*3-genotyypin esiintymistiheys eri etnisissä ryhmissä on arviolta 0,3–1,0 %.

Varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden selekoksibihoidossa, joiden tiedetään tai epäillään olevan hitaita CYP2C9-metaboloijia aiempien tietojen tai muista CYP2C9-substraateista saatujen aiempien kokemusten perusteella (ks. kohta 4.2).

Selekoksibin farmakokineettisissä parametreissa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja iäkkäiden afroamerikkalaisten ja valkoihoisten välillä.

Iäkkäillä naisilla (yli 65-vuotiaat) selekoksibin pitoisuus plasmassa on lisääntynyt noin 100 % :lla.

Eliminaatio

Selekoksibi eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Selekoksiibialtistuksessa vaihtelu eri henkilöiden välillä on noin 10-kertainen. Selekoksibin 16 farmakokinetiikka on annoksesta ja ajasta riippumatonta terapeuttisella annosvälillä. Eliminaation puoliintumisaika on 8–12 tuntia. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan viidessä hoitopäivässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Selekoksibin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain vähän kokemusta. Selekoksibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta sen ei odoteta muuttuvan merkittävästi. Hoidettaessa munuaisten vajaatoimintapotilaita on noudatettava varovaisuutta. Vaikea munuaisten vajaatoiminta on käytön vasta-aihe.

Maksan vajaatoiminta

Verrattaessa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tutkimushenkilöihin, joilla maksan toiminta oli normaali, ensin mainituilla plasman selekoksibin huippupitoisuus lisääntyi keskimäärin 53 % ja AUC 26 %. Vastaavat arvot keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla olivat 41 % ja 146 %. Lievää tai keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla metabolinen kapasiteetti oli parhaiten verrannollinen heidän albumiiniarvoihinsa. Hoito tulee aloittaa puolikkaalla suositusannoksesta potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (seerumin albumiini 25–35 g/l). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (seerumin albumiini < 25 g/l) sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia, ja selekoksibi on vasta-aiheinen tälle potilasryhmälle.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisiin toistetun annoksen myrkyllisyys-, mutageenisuus- tai karsinogeenisuustutkimuksiin perustuen ei-kliinissä turvallisuustiedoissa ei havaittu muuta erityistä vaaraa ihmisille kuin mitä tämän valmisteyhteenvedon kohdissa 4.4, 4.6 ja 5.1 on esitetty.

Selekoksibi annettuna suun kautta annoksena ≥ 150 mg/kg/päivä (noin kaksi kertaa ihmisen altistuminen annoksella 200 mg kahdesti päivässä mitattuna AUC₀₋₂₄-arvolla) aiheutti harvinaisena haittavaikutuksena lisääntynyttä kammioväliseinäaukon esiintymistä ja sikiövaurioita, kuten yhteenkasvaneita kylkiluita, yhteenkasvaneita ja epämuodostuneita rintalastoja, kun kaneja hoidettiin koko organogeneesin ajan. Palleatyrän annosriippuvaista lisääntymistä havaittiin rotilla, joille annettiin selekoksibia suun kautta ≥ 30 mg/kg/päivä (noin kuusi kertaa ihmisen altistuminen annoksella 200 mg kahdesti päivässä mitattuna AUC₀₋₂₄-arvolla) koko organogeneesin ajan. Nämä vaikutukset ovat odotettavissa prostaglandiinisynteesin eston jälkeen. Rotilla selekoksiibialtistus varhaisalkiovaiheessa johti alkiokuolemiin sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen ja vähentyneeseen alkion/sikiön henkiinjäämiseen.

Selekoksibi erittyi rotan maitoon. Rotilla tehdyssä peri-/postnataalisessa tutkimuksessa havaittiin toksisia vaikutuksia poikasissa.

Kahden vuoden toksisuustutkimuksissa havaittiin, että suuret annokset lisäsivät urosrotilla trombooseja muualla kuin lisämunuaislaskimossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

100 mg kapseli, kova

Kapselin ydin:

laktoosimonohydraatti

povidoni K30

kroskarmelloosinatrium

natriumlauryylisulfaatti

magnesiumstearaatti (E470b)

Kapselin kuori:

liivate

titaanidioksidi (E171)

200 mg kapseli, kova

Kapselin ydin:

laktoosimonohydraatti

povidoni K30

kroskarmelloosinatrium

natriumlauryylisulfaatti

magnesiumstearaatti (E470b)

Kapselin kuori:

liivate

titaanidioksidi (E171)

keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Celecoxib Krka 100 mg ja 200 mg kovat kapselit:

Läpipainopakkaus (PVC/alumiini): 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90 ja 100 kovaa kapselia kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 31196 (100 mg)

MTnr: 31197 (200 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.7.2018