

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Celecoxib STADA 100 mg kapseli, kova  
Celecoxib STADA 200 mg kapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Celecoxib Stada 100 mg  
Yksi kapseli sisältää 100 mg selekoksibia.

Celecoxib Stada 200 mg  
Yksi kapseli sisältää 200 mg selekoksibia.

#### Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi Celecoxib Stada 100 mg kapseli sisältää 24,875 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi Celecoxib Stada 200 mg kapseli sisältää 49,75 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

100 mg: kova valkoinen liivatekapseli, jossa on sininen pää ja se sisältää valkoista tai melkein valkoista kiteistä jauhetta.

200 mg: kova valkoinen liivate kapseli, jossa on keltainen pää ja se sisältää valkoista tai melkein valkoista kiteistä jauhetta.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Oireiden lievitys nivelrikon, nivelreuman ja selkärankareuman hoidossa.

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

Celecoxib Stada on tarkoitettu aikuisille.

#### 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 lieviydy 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*

Suosittelu 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.

#### *Iäkkäät potilaat (> 65-vuotiaat)*

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).

#### *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).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa pysyvästi 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).

#### *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).

#### *Pediatriset potilaat*

Selekoksibia ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille.

#### Antotapa

Celecoxib Stada -valmiste otetaan suun kautta. Kapselit voi ottaa joko ruuan kera tai tyhjiin mahaan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tiedossa oleva yliherkkyys sulfonamideille.

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 asetyyilisalisyylihapon tai tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien), mukaan lukien COX-2:n estäjien, käytön jälkeen.

Raskaus ja raskauden mahdollisuus naisilla, jotka eivät käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.5). 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 pois sulkea. Imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

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

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

Tulehduksellinen suolistosairaus.

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

Todettu iskeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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 tulehduskipulääkkeistä (eli NSAIDista); iäkkäät potilaat; potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotakin muuta tulehduskipulääkettä (eli NSAIDia) tai asetyylisalisyylihappoa 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 asetyylisalisyylihapon kanssa (pieninäkin annoksina).

Kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa ei ole osoitettu merkittävää eroa mahasuolikanavan turvallisuudessa verrattaessa selektiivisten COX-2-estäjien ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDia) ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmään (ks. kohta 5.1).

Selekoksiibin ja muiden tulehduskipulääkkeiden eli NSAIDien (muut kuin asetyylisalisyylihappo) samanaikaista käyttöä on vältettävä.

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. Potilaan oireiden lievityksen tarve ja hoitovaste on uudelleenarvioitava ajoittain, etenkin nivelrikkopotilailla (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Selekoksiibia 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).

Kuten muidenkin prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden käytön yhteydessä selekoksiibia käyttävillä potilailla on todettu nesteretenttiota ja edeemaa. Tästä johtuen selekoksiibin 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 inhibiitio saattaa aiheuttaa munuaisten toiminnan heikkenemistä ja nesteretenttiota. Varovaisuus on tarpeen myös diureetteja käyttävien tai muutoin hypovolemialle alttiiden potilaiden hoidossa.

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

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

Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit), myös selekoksibi, voivat olla munuaistoksisia. Selekoksibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu samankaltaisia munuaisvaikutuksia kuin vertailuaineina käytetyillä tulehduskipulääkkeillä (NSAIDit). 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.

Selekoksibilla on ilmoitettu joitakin vakavia maksahaittoja, 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.

Selekoksibi estää CYP2D6-entsyymiä. Vaikka se ei ole tämän entsyymin vahva inhibiittori, yksilöllisesti annostitettavien, CYP2D6:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.5). Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan tiedetään olevan hidas CYP2C9-metaboloija (ks. kohta 5.2).

Selekoksibin käytön yhteydessä on joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu vaikeita 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. Selekoksibia saavilla potilailla on raportoitu vaikeita yliherkkyysoireyhtymiä (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema ja iho-oireinen lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS, yliherkkyysoireyhtymä)) (ks. kohta 4.8). Vaikeiden ihoreaktioiden tai yliherkkyysoireyhtymien riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt sulfonamidiallergiaa tai muuta lääkeallergiaa (ks. kohta 4.3). Selekoksibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Selekoksibi saattaa peittää kuumeen ja muut tulehduksen merkit.

Samanaikaisesti varfariinilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt vakavia verenvuotoja. Varovaisuutta on noudatettava selekoksibin ja varfariinin ja muiden suun kautta otettavien antikoagulanttien yhteiskäytössä (ks. kohta 4.5).

#### Apuaineet

Celecoxib Stada -kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Veren hyytymisaktiivisuutta tulee seurata erityisesti parin ensimmäisen päivän ajan selekoksibihoidon aloittamisesta tai selekoksibiannoksen 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 selekoksibihoidon aloittamisen tai selekoksibiannoksen 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 selekoksibia ja varfariinia saaneilla potilailla.

Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit), mukaan lukien selekoksibi, saattavat vähentää diureettien ja verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta. Tulehduskipulääkityksessä (NSAID), 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 tai angiotensiini II-reseptorin antagonisti (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 lievästi tai kohtalaisesti kohonnut verenpaine, 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.

Tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) ja siklosporiinin tai takrolimuusin samanaikaisen käytön on esitetty lisäävän siklosporiinin ja takrolimuusin munuaistoksisia vaikutuksia. Munuaisten toimintaa tulee seurata, kun selekoksibia ja edellä mainittuja lääkkeitä käytetään yhdessä.

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

##### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

###### *Selekoksibin vaikutukset muihin lääkkeisiin*

Selekoksibi estää CYP2D6-entsyymiä. Seleksibihoidon aikana CYP2D6:n substraatin dekstrometorfaanin pitoisuudet plasmassa nousivat 136 %. 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.

*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.

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

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

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

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*

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

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

Ketokonatsolin tai antasidien ei ole havaittu vaikuttavan selekoksibin farmakokinetiikkaan.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Selekoksibin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Eläimillä (rotat ja kanit) tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta, mukaan lukien epämuodostumia (ks. 4.3 ja 5.3). Mahdollisia raskaudenaikaisia riskejä ihmisellä ei tunneta, mutta niitä ei voida pois sulkea. Kuten muutkin prostaglandiinisynteesiä estävät lääkeaineet, selekoksibi saattaa aiheuttaa kohdun inertiaa ja valtimotiehyeen enneaikaisen sulkeutumisen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana. Seleksoksibi on vasta-aiheinen raskauden aikana ja naisilla, joilla on raskaaksitulon mahdollisuus (ks. kohdat 4.3). Jos nainen tulee raskaaksi hoidon aikana, selekoksibihoito tulee keskeyttää.

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. Seleksoksibia käyttävien naisten ei tule imettää.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Selekoksibiinilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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

## 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty **taulukossa 1** elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin seuraavista lähteistä saatujen tietojen mukaan:

- Sellaiset raportoidut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys oli yli 0,01 % ja suurempi kuin 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 tulehduskipulääkkeitä (eli NSAIDEja), 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 polyypin estohoitotutkimuksissa (APC ja PreSAP; ks. kohta 5.1, Farmakodynamiikka: Sydän- ja verisuoniturvallisuus: Pitkäaikaistutkimukset potilailla, joilla oli sporadisia adenomatoottisia polyyppeja).
- Myyntiluvan saamisen jälkeen spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset ajanjaksolta, jonka aikana selekoksibihoitoa sai arviolta yli 70 miljoonaa potilasta (annokset, hoidon kesto ja käyttöaiheet vaihtelivat). Koska kaikkia haittavaikutuksia ei ilmoiteta myyntiluvan haltijalle eikä siten tallenneta turvallisuustietokantaan, näiden haittavaikutusten esiintymistiheyksiä ei voida määrittää luotettavasti.

**Taulukko 1. Selekoksin kliinisissä tutkimuksissa ja haittavaikutusseurannassa ilmoitetut haittavaikutukset (MedDRA-termit)<sup>1,2</sup>**

Haittavaikutuksen esiintymistiheys					
Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin) <sup>3</sup>
<b>Infektiot</b>		Sinuiitti, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio			
<b>Veri ja imukudos</b>			Anemia	Leukopenia, trombosytopenia	Pansytopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>		Allergian paheneminen			Vakavat allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki, anafylaksia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			Hyperkalemia		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Unettomuus	Ahdistus, masennus, väsymys	Sekavuus	Aistiharhat
<b>Hermosto</b>		Heitehuimaus, liiallinen lihasjänteys (hypertonია)	Tuntoharhat (parestesiat), uneliaisuus, aivoinfarkti <sup>1</sup>	Ataksia, makuaistin muutos	Päänsärky, epilepsian paheneminen, aseptinen aivokalvotulehdus, ageusia, anosmia, hengenvaarallinen kallonsisäinen verenvuoto
<b>Silmät</b>			Näön sumeneminen		Silmän sidekalvotulehdus, silmän verenvuoto, verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukos
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>			Korvien soiminen,		

			kuulon äkillinen heikkeneminen <sup>1</sup>		
<b>Sydän</b>		Sydäninfarkti <sup>1</sup>	Sydämen vajaatoiminta sydämentykytys, takykardia		Sydämen rytmihäiriöt
<b>Verisuonisto</b>	Kohonnut verenpaine <sup>1</sup>		Verenpaine-taudin paheneminen		Kuumoitus ja punoitus, verisuonitulehdus, keuhkoembolia
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Nielutulehdus, riniitti, yskä, hengenahdistus <sup>1</sup>			Bronkospasmi
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>		vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, oksentelu <sup>1</sup> , nielemishäiriö <sup>1</sup>	Ummetus, röyhtäily, mahatulehdus, suutulehdus, maha-suolikanavan tulehduksen paheneminen	Pohjukais-suolen, mahalaukun, ruokatorven, ohutsuolen ja paksusuolen haavautuminen, suolen puhkeaminen, ruokatorvitulehdus, veriulosteet, haimatulehdus	Pahoinvointi, ruoansulatuskanavan verenvuoto, paksusuolitulehdus / paksusuolitulehduksen paheneminen
<b>Maksa ja sappi</b>			Epänormaali maksan toiminta, suurentuneet ASAT ja ALAT	Suurentuneet maksaentsyymit	Maksan vajaatoiminta (joskus kuolemaan johtava tai maksasiirtoa vaativa), fulminantti hepatiitti (joskus kuolemaan johtava), maksanekroosi, hepatiitti, keltaisuus
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		Ihottuma, kutina	Nokkosihottuma	Hiustenlähtö, valoherkkyys	Mustelmat, rakkulamuodostus, hilseilevä ihotulehdus, erythema multiforma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Jalkakramppit		Nivelkipu, lihastulehdus
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Suurentunut kreatiini, suurentunut veren ureatyyppi		Akuutti munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinen nefriitti, hyponatremia
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>					Määrittämätön kuukautishäiriö



<b>Yleisoireet ja antopaikasta todettavat haitat</b>		Vilustumista muistuttavat oireet, perifeerinen edeema / neste-retentio			Rintakipu
<p><sup>1</sup>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.</p> <p><sup>2</sup>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: <b>Yleiset:</b> angina pectoris, ärtyvän suolen oireyhtymä, munuaiskivitauti, suurentunut veren kreatiniini, hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu, painonnousu. <b>Melko harvinaiset:</b> helikobakteeri-infektio, vyöruusu, ruusu, bronkopneumonia, sisäkorvatulehdus, ieninfektio, lipooma, lasiaiskellujat, silmän sidekalvon verenvuoto, syvä laskimotukos, dysfonia, vuotavat peräpukamat, tiheä ulostaminen, suun haavaumat, allerginen ihotulehdus, ganglioneurooma, yövirtaisuus, verenvuoto emättimestä, rintojen kosketusarkuus, alaraajan murtuma, suurentunut veren natrium.</p> <p><sup>3</sup>Turvallisuustietokantaan spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset ajanjaksolta, jonka aikana selekoksibihoitoa sai arviolta yli 70 miljoonaa potilasta (annokset, hoidon kesto ja käyttöaiheet vaihtelivat). Siksi näiden reaktioiden esiintymistiheyksiä ei voida määrittää luotettavasti. Tässä on lueteltu vain sellaiset myyntiluvan saamisen jälkeen selekoksibia käyttäneillä henkilöillä ilmoitetut haittavaikutukset, joita ei ole jo ilmoitettu artriitti- tai polyypin estohoitotutkimusten kohdalla.</p>					

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 sijaa aivohalvauksia (aivohalvaustyyppiä ei eritelty) ei ilmennyt enempää kuin lumelääkkeelläkään.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
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. Yliannostusta epäiltäessä tulee antaa asianmukaista tukihoidoa, esimerkiksi tehdä mahahuuhtelu, tarkkailla potilaan tilaa kliinisesti ja aloittaa tarvittaessa oireenmukainen hoito. Dialyysi ei todennäköisesti ole tehokas menetelmä lääkkeen poistamiseksi, koska selekoksibi sitoutuu suuressa määrin proteiineihin.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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 B<sub>2</sub>:n TxB<sub>2</sub> muodostumisen inhibitiolla) ei havaittu käytettäessä ko. annostusta terveillä vapaaehtoisilla.

Prostaglandiinit muodostuvat syklo-oksigenaasin vaikutuksesta. Siitä on tunnistettu kaksi muotoa, COX-1 ja COX-2. COX-2 on entsyymin muoto, joka indusoituu tulehdustekijöiden vaikutuksesta ja jonka oletetaan olevan ensisijaisesti vastuussa kipua, tulehdusta ja kuumetta aiheuttavien prostanoidien 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 verihituleiden aktiivisuuteen joidenkin COX-1:tä estävien tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) 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) prostasykliinin muodostumista vaikuttamatta verihituleiden tromboksaaniin.

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

Annoksesta riippuvaista vaikutusta TxB<sub>2</sub>:n muodostumiseen on havaittu suurien selekoksibiannosten jälkeen. Terveillä tutkimushenkilöillä tehdyissä pienissä tutkimuksissa, joissa annettiin toistuvasti 600 mg kahdesti päivässä (kolminkertainen annos verrattuna suurimpaan suositusannokseen), selekoksibilla ei kuitenkaan ollut vaikutusta verihituleiden aggregaatioon eikä verenvuotoaikaan lumelääkkeeseen verrattuna.

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 täyhystykseen, osallistui noin 4 500 potilasta, joilla ei ollut lähtötilanteessa haavaumaa (selekoksibiannokset 50 mg–400 mg kahdesti vuorokaudessa). Kahdentoista viikon täyhystystutkimuksissa selekoksibiin (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 täyhystyksessä maha- tai pohjukaissuolihaavauma, ei eronnut merkitsevästi ryhmien välillä, joista yksi sai lumelääkettä, toinen 200 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa ja kolmas 400 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa.

Prospektiivisessä pitkäaikaisturvallisuutta selvittäneessä tutkimuksessa (kesto 6–15 kk, CLASS-tutkimus) annettiin 5 800 nivelrikkopotilaalle ja 2 200 nivelreumapotilaalle joko 400 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa (nelinkertainen annos verrattuna nivelrikon suositusannokseen ja kaksinkertainen verrattuna nivelreuman suositusannokseen), 800 mg ibuprofeenia kolmesti vuorokaudessa tai 75 mg diklofenaakkia

kahdesti vuorokaudessa (kahden viimeksi mainitun lääkeaineen annokset terapeuttisia). Tutkimukseen otetuista potilaista 22 % sai samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisylihappoa ( $\leq 325$  mg/vrk), ensisijaisesti sydän- ja verisuonitautien estohoitona. Ensisijaisen päätemuuttujan, eli komplisoituneiden haavaumien (määritelmä: mahasuolikanavan verenvuoto, perforaatio tai tukkeuma), suhteen selekoksibi 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 ilmaantuvuus oli merkitsevästi pienempi selekoksibiryhmässä kuin tulehduskipulääkkeitä (eli NSAIDeja) saaneessa ryhmässä (suhteellinen riski 0,66; 95 %:n luottamusvälillä 0,45–0,97), mutta ei selekoksibi- ja diklofenaakkiryhmien välillä. Potilailla, jotka saivat selekoksibia ja samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisylihappoa, ilmeni komplisoituneita haavaumia 4 kertaa enemmän kuin niillä, jotka saivat pelkkää selekoksibia. Toistuvissa mittauksissa vahvistettua kliinisesti merkittävää hemoglobiiniarvon pienenemistä ( $> 2$  g/dl) ilmeni selekoksibipotilailla merkitsevästi vähemmän kuin tulehduskipulääkkeitä (eli NSAIDeja) saaneilla potilailla (suhteellinen riski 0,29; 95 %:n luottamusvälillä 0,17–0,48). Tätä tapahtumaa ilmeni selekoksibilla merkitsevästi vähemmän riippumatta siitä, saiko potilas samanaikaisesti asetyylisalisylihappoa vai ei.

Prospektiiviseen, satunnaistettuun, 24 viikkoa kestäneeseen siedettävyystutkimukseen osallistui potilaita, jotka olivat vähintään 60-vuotiaita tai heillä oli aikaisemmin ollut mahapohjukaissuolihaavaumia (asetyyliäsalisylihapon käyttäjät pois lukien). Tutkimuksessa niiden potilaiden osuus (%), joilla ilmeni oletettavasti tai tunnistetusti maha-suolikanavassa olevan syyn vuoksi hemoglobiini- ( $\geq 2$  g/dl) ja/tai hematokriittiarvon ( $\geq 10$  %) pienenemistä, oli pienempi sellaisilla potilailla, jotka saivat 200 mg selekoksibia 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**

Selekoksibilla 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 selekoksibihoito 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 sydäninfarktin 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. Sydäninfarktin esiintymistiheys (asiantuntija-arvioitu) oli 1,0 % (9/933 tutkimushenkilöä) selekoksibiannostuksella 400 mg x 1/vrk, ja 0,6 % (4/628) lumelääkkeellä.

Kolmannen pitkäaikaistutkimuksen (ADAP, 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 päätapahtuman (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. Sydäninfarktin 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 Farmakokineetiikka

Selekoksibi imeytyy hyvin ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan noin 2-3 tunnin kuluttua. Ruoka (runsasrasvainen ateria) aiheuttaa noin yhden tunnin viiveen imeytymisessä.

Selekoksibi eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Selekoksibialistuksessa vaihtelu eri henkilöiden välillä on noin 10-kertainen. Selekoksibin farmakokineetiikka on annoksesta ja ajasta riippumatonta terapeuttisella annosvälillä. Selekoksibi sitoutuu terapeuttisina plasmapitoisuuksina noin 97-prosenttisesti plasmaproteiineihin, eikä se sitoudu ensisijaisesti veren punasoluihin. Eliminaation puoliintumisaika on 8-12 tuntia. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan viidessä hoitopäivässä. Ainoastaan lähtöaine on farmakologisesti aktiivinen. Verenkierrossa tavattavilla päämetaboliiteilla ei ole havaittavaa COX-1- tai COX-2- aktiivisuutta.

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.

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 keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (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.

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa havaittiin annoksesta riippuvaisia palleatyrätapauksia rotan sikiöillä ja kardiovaskulaarisia epämuodostumia kanin sikiöillä, kun vapaan lääkeaineen pitoisuus verenkierrassa oli noin viisinkertainen (rotta) tai kolminkertainen (kani) verrattuna pitoisuuksiin, jotka saavutetaan suurimmalla ihmiselle suositellulla vuorokausiannoksella (400 mg). Palleatyrää esiintyi myös rotilla tehdyssä peri-/postnataalisessa toksisuustutkimuksessa, johon sisältyi altistus organogeneettisessä vaiheessa. Tässä tutkimuksessa pienin systeeminen altistus, jolla tämä anomalia esiintyi yksittäisessä eläimessä, vastasi arviolta kolminkertaista suurinta suositeltua vuorokausiannosta ihmisellä.

Selekoksin altistus eläimillä varhaisalkiovaiheessa johti alkiokuolemiin sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen. Tämä on prostaglandiinisynteesin eston odotettavissa oleva vaikutus.

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

Tavanomaisissa genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu muuta erityistä vaaraa ihmiselle kuin mitä toisaalla tässä valmisteyhteenvedossa on esitetty. Kahden vuoden toksisuustutkimuksissa havaittiin, että suuret annokset lisäsivät urosrotilla trombooseja muualla kuin lisämunuaislaskimossa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kapselin sisältö:

Laktoosimonohydraatti  
Kroskarmelloosinatrium  
Povidoni K 30  
Natriumlauryylisulfaatti  
Magnesiumstearaatti

#### Kapselikuori:

Kapseli 100 mg  
Titaanioksidi (E171)  
Liivate  
Indigokarmiini (E132)  
Kapseli 200 mg  
Titaanidioksidi (E171)  
Liivate  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/alumiini- tai PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkaus

Pakkauskoot: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 90, 100, 120, 150, 160, 180

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Saksa

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

100 mg : 30884

200 mg : 30885

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.3.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.11.2018 (100 mg), 21.5.2018 (200 mg)

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.11.2019