

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Celecoxib Orion 100 mg kovat kapselit  
Celecoxib Orion 200 mg kovat kapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

#### Celecoxib Orion 100 mg kovat kapselit

Yksi kapseli sisältää 100 mg selekoksibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi kapseli sisältää 20,33 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

#### Celecoxib Orion 200 mg kovat kapselit

Yksi kapseli sisältää 200 mg selekoksibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi kapseli sisältää 40,66 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

#### Celecoxib Orion 100 mg kovat kapselit

Valkoinen, kova gelatiinikapseli koko 4, sisältää valkoista tai luonnonvalkoista rakeista jauhetta, kapselissa siniset merkinnät, yläosassa 'Y' ja runko-osassa '100'.

#### Celecoxib Orion 200 mg kovat kapselit

Valkoinen, kova gelatiinikapseli koko 2, sisältää valkoista tai luonnonvalkoista rakeista jauhetta, kapselissa kullankävyiset merkinnät, yläosassa 'Y' ja runko-osassa '200'.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Celecoxib Orion 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 selekoksibiiniin liittyvät sydän- ja verisuonirisikit 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 lieviy 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.

## **Erityisryhmät**

### 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 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).

### 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).

### 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 lapsilla.

### Antotapa

Suun kautta.

Selekoksibin voi ottaa ruokailun yhteydessä tai ruokailujen välillä. Potilaille, joiden on vaikea niellä kapsleita, selekoksibikapselin sisältö voidaan sekoittaa omenasoseeseen, riisiveiliin, jogurttiin tai murskattuun banaaniin. Tätä varten kapselin koko sisältö on tyhjennettävä huolellisesti täyteen teelusikalliseen viileää tai huoneenlämpöistä omenasosetta, riisiveiliä, jogurttia tai murskattua banaania ja seos on nieltävä heti veden (240 ml) kanssa.

### 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 riniittiä, polyyppejä nenässä, angioneuroottista edeemaa, urtikariaa tai muita allergiatyyppejä reaktioita asetyylisalisylihapon (aspiriinin) tai muiden tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien), mukaan lukien COX-2:n estäjien, käytön jälkeen.

Raskaus ja raskauden mahdollisuus naisilla, jotka eivät käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6). Selekoksimin 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

Selekoksimilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt maha-suolikanavan ylä- ja alaosan 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 NSAIDsta): iäkkäät potilaat; potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotakin muuta tulehduskipulääkettä (eli NSAIDia) tai asetyylisalisylihappoa, glukokortikoideja, 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 selekoksimi otetaan samanaikaisesti asetyylisalisylihapon kanssa (pieninäkin annoksina).

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

#### Samanaikainen tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttö

Selekoksimin ja muiden tulehduskipulääkkeiden eli NSAIDien (muut kuin aspiriini) samanaikaista käyttöä on vältettävä.

#### Kardiovaskulaariset vaikutukset

Kun lumekontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa hoidettiin sporadisia adenomatoottisia polyyypeja selekoksibiannostuksilla 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 selekoksibiiniin liittyvät sydän- ja verisuonirikit saattavat suurentua, kun annosta suurennetaan tai altistuminen pitenee, hoidon tulee kestää mahdollisimman lyhyen aikaa ja hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta vuorokausiannosta. NSAIDien, mukaan lukien COX-2-estäjät, pitkäaikaikäyttöön on yhdistetty suurentunut riski saada haitallisia sydän- ja verisuonitapahtumia ja tromboottisia tapahtumia. Kerta-annokseen liittyvän riskin tarkkaa suuruutta ei ole määritetty. Myöskään suurentuneeseen riskiin liittyvän hoidon tarkkaa kestoa ei ole määritetty. 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 potilaalle, 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 nesteretentiota 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 nesteretentiota. Varovaisuus on tarpeen myös diureetteja käyttävien tai muutoin hypovolemialle alttiiden potilaiden hoidossa.

#### Verenpainetauti

Kaikkien muidenkin tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) tavoin myös selekoksibin käyttö voi aiheuttaa verenpainetaudin ilmenemisen ensimmäistä kertaa tai pahentaa potilaalla jo olevaa verenpainetauti. 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.

Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit), myös selekoksibi, voivat olla munuaistoksisia. Selekoksiibilla 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.

Selekoksiibilla 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.

#### CYP2D6-inhibitio

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).

#### 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 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. Selekoksiibia saavilla potilailla on raportoitu vaikeita yliherkkyysoireita (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema ja iho-oireinen lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita [DRESS] tai yliherkkyysoireyhtymä) (ks. kohta 4.8). Vaikeiden 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

Selekoksibi saattaa peittää kuumeen ja muut tulehduksen merkit.

#### Käyttö oraalisten antikoagulanttien kanssa

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

Celecoxib Orion 100 mg ja 200 mg kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

##### Antikoagulantit

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, samanaikaisesti selekoksibia ja varfariinia saaneilla potilailla.

### Verenpainelääkkeet

Tulehduskipulääkkeet (eli NSAIDit) saattavat vähentää verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden, kuten ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorien antagonistien, diureettien ja beetasalpaajien vaikutusta. Kuten tulehduskipulääkityksessä (NSAID), 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 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.

### Siklosporiini ja takrolimuusi

Tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) ja siklosporiinin tai takrolimuusin samanaikainen käyttö saattaa lisätä siklosporiinin tai takrolimuusin munuaistoksisia vaikutuksia. Munuaisten toimintaa tulee seurata, kun selekoksibia ja edellä mainittuja lääkkeitä käytetään yhdessä.

### Asetyyylisalisyylihappo

Selekoksibia voi käyttää yhdessä pieniannoksisen asetyyylisalisyylihapon kanssa, mutta sillä ei voi korvata asetyyylisalisyylihappoa 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 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-substraattien 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.

#### *Metotreksaatti*

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.

#### *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.

#### *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.

#### 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-metabolojia (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 ( $C_{max}$ ) plasmassa 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 aikuisilla 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 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.

NSAIDien, mukaan lukien selekoksibi, käyttö toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöitä, mikä voi johtaa lapsiveden määrän vähenemiseen tai vaikeissa tapauksissa lapsiveden niukkuuteen. Tällaiset vaikutukset voivat ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen ja ne ovat tavallisesti palautuvia.

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 tulee keskeyttää.

#### 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. Selekoksiibia käyttävien naisten ei tule imettää.

#### Hedelmällisyys

Vaikutusmekanismin perusteella tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien) 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 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 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 saamisen 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 38 102 potilaan altistuksesta.

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



<b>Haittavaikutuksen esiintymistiheys</b>					
Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<b>Infektiot</b>					
	Sinuiitti, ylähengitystie- infektio, nielutulehdus, virtsatieinfektio				
<b>Veri ja imukudos</b>					
		Anemia	Leukopenia, trombosytopenia	Pansytopenia <sup>4</sup>	
<b>Immuunijärjestelmä</b>					
	Yliherkkyys-			Anafylaktinen sokki <sup>4</sup> , anafylaktinen reaktio <sup>4</sup>	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>					
		Hyperkalemia			
<b>Psyykkiset häiriöt</b>					
	Unettomuus	Ahdistus, masennus, väsymys	Sekavuustila, aistiharhat <sup>4</sup>		
<b>Hermosto</b>					
	Heitehuimaus, liiallinen lihaskäntäys (hypertonia), päänsärky <sup>4</sup>	Aivoinfarkti <sup>1</sup> , tuntoharhat (parestesia), uneliaisuus	Ataksia, dysgeusia	Kallonsisäinen verenvuoto (mukaan lukien johtava kallonsisäinen verenvuoto) <sup>4</sup> , aseptinen aivokalvon- tulehdus <sup>4</sup> , epilepsia (mukaan lukien epilepsian paheneminen) <sup>4</sup> , ageusia <sup>4</sup> , anosmia <sup>4</sup>	
<b>Silmät</b>					
		Näön sumeneminen, silmän sidekalvo- tulehdus <sup>4</sup>	Silmän verenvuoto <sup>4</sup>	Verkkokalvo- valtimon tukos <sup>4</sup> , verkkokalvo- laskimon tukos <sup>4</sup>	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>					
		Korvien soiminen, huonokuuloi- suus <sup>1</sup>			
<b>Sydän</b>					
	Sydäninfarkti <sup>1</sup>	Sydämen vajaatoiminta, sydämentykytys, takykardia	Rytmihäiriö <sup>4</sup>		

Verisuonisto					
Kohonnut verenpaine <sup>1</sup> (mukaan lukien verenpainetaudin paheneminen)			Keuhkoembolia <sup>4</sup> , kuumotus ja punoitus <sup>4</sup>	Verisuonitulehdus <sup>4</sup>	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					
	Riniitti, yskä, hengenahdistus <sup>1</sup>	Bronkospasmi <sup>4</sup>	Pneumoniitti <sup>4</sup>		
Ruoansulatuselimistö					
	Pahoinvointi <sup>4</sup> , vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat, oksentelu <sup>1</sup> , nielemishäiriö <sup>1</sup>	Ummetus, mahatulehdus, suutulehdus, mahasuolikanavan tulehdus (mukaan lukien mahasuolikanavan tulehduksen paheneminen), röyhtäily	Ruoansulatuskanavan verenvuoto <sup>4</sup> , pohjukais-suolihaava, mahahaava, ruokatorvihaava, ohutsuolihaava, paksusuolihaava, suolen puhkeaminen, ruokatorvitulehdus, veriulosteet, haimatulehdus, paksusuolitulehdus <sup>4</sup>		
Maksa ja sappi					
		Epänormaali maksan toiminta, maksientsyymiarvojen nousu (mukaan lukien suurentunut ASAT ja ALAT)	Hepatiitti <sup>4</sup>	Maksan vajaatoiminta <sup>4</sup> (joskus kuolemaan johtava tai maksasiirtoa vaativa), fulminantti hepatiitti <sup>4</sup> (joskus kuolemaan johtava), maksanekroosi <sup>4</sup> , kolestaasi <sup>4</sup> , kolestaattinen hepatiitti <sup>4</sup> , keltaisuus <sup>4</sup>	
Iho ja ihonalainen kudus					
	Ihottuma, kutina (mukaan lukien yleistynyt kutina)	Nokkosihottuma, mustelmat <sup>4</sup>	Angioedeema <sup>4</sup> , hiustenlähtö, valoherkkyys	Hilseilevä ihotulehdus <sup>4</sup> , erythema multiforme <sup>4</sup> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>4</sup> , toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>4</sup> , lääkeaine-reaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja	

				systemisiä oireita (DRESS) <sup>4</sup> , akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) <sup>4</sup> , rakkulainen dermatiitti <sup>4</sup>	
Luusto, lihakset ja sidekudos					
	Nivelkipu <sup>4</sup>	Lihaskouristukset (jalkakrampit)		Lihastulehdus <sup>4</sup>	
Munuaiset ja virtsatiet					
		Suurentunut kreatiniini, suurentunut veren ureatyyppi	Akuutti munuaisten vajaatoiminta <sup>4</sup> , hyponatremia <sup>4</sup>	Tubulointerstitiaalinen nefriitti <sup>4</sup> , nefroottinen oireyhtymä <sup>4</sup> , vähämuutoksinen glomerulonefriitti	
Sukupuolielimet ja rinnat					
			Kuukautishäiriö <sup>4</sup>		Naisten hedelmättömyys (naisten heikentynyt fertiilitesti) <sup>3</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					
	Influenssan kaltainen sairaus, perifeerinen edeema/neste-retentio	Kasvojen edeema, rintakipu <sup>4</sup>			
Vammat ja myrkytykset					
	Vamma (loukkaantuminen)				
<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 kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa (APC ja PreSAP) ilmeni seuraavia <i>aiemmin tuntemattomia</i> haittavaikutuksia potilailla, jotka saivat selekoksibia 400 mg/vrk:</p> <p><b>Yleiset:</b> angina pectoris, ärtyvän suolen oireyhtymä, munuaiskivitauti, suurentunut veren kreatiniini, hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvu, painonnousu.</p> <p><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, yövirtsaus, verenvuoto emättimestä, rintojen kosketusarkuus, alaraajan murtuma, suurentunut veren natrium.</p> <p><sup>3</sup> Raskaaksi tuloa yrittävät naiset on suljettu pois kaikista tutkimuksista, joten tämän tapahtuman yleisyyttä ei ole tarkoituksenmukaista arvioida kliiniseen tietokantaan perustuen.</p> <p><sup>4</sup> Esiintymistiheydet perustuvat kumulatiiviseen meta-analyysiin, jossa on yhdistetty tutkimustiedot yhteensä 38 102 potilaan altistuksesta.</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 sydäninfarktitapahtumaa

(melko harvinainen haittavaikutus) enemmän kuin lumelääkkeellä; sen sijaan aivohalvauksia (aivohalvaustyyppisiä ei eritelty) ei ilmennyt enempää kuin lumelääkkeelläkään.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon 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

#### Vaikutusmekanismi

Selekoksibi on suun kautta otettava selektiivinen syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2:n) 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 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 verihiihtaleiden 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) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihiihtaleiden tromboksaaniin.

Selekoksibi on diaryylisubstituoitu pyratsoli, kemiallisesti samankaltainen kuin muut nonaryyliamiinisulfonamidit (esim. tiatsidit, furosemidi), mutta erilainen kuin aryyliamiinisulfonamidit (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 verihitulehduksen 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 (selekoksibiannokset 50 mg–400 mg kahdesti vuorokaudessa). Kahdentoista viikon tähytystutkimuksissa 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 tähytystyksessä 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 terapeutisia). Tutkimukseen otetuista potilaista 22 % sai samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa ( $\leq 325$  mg/vrk), ensisijaisesti sydän- ja verisuonitautien estohoitona. Ensisijaisen päätemuuttujan, eli komplisoituneiden haavaumien (määritelmä: maha-suolikanavan 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 luottamusväillä 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 luottamusväillä 0,45-0,97), mutta ei selekoksibi- ja diklofenaakkiryhmien välillä. Potilailla, jotka saivat selekoksibia ja samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa, ilmeni komplisoituneita haavaumia 4 kertaa enemmän kuin niillä, jotka saivat pelkkää selekoksibia. Toistuvissa mittauksissa vahvistettua kliinisesti merkittävää hemoglobiiniarvon pienenemistä ( $> 20$  g/l) ilmeni

selekoksiibipotilailla 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 siedettävyytutkimukseen osallistui potilaita, jotka olivat vähintään 60-vuotiaita tai heillä oli aikaisemmin ollut maha-pohjukaissuolihaavaumia (asetyylisalisyylihapon käyttäjät pois lukien). Tutkimuksessa niiden potilaiden osuus (%), joilla ilmeni oletettavasti tai tunnistetusti maha-suolikanavassa olevan syyn vuoksi hemoglobiini- ( $\geq 20$  g/l) ja/tai hematokriittiarvon ( $\geq 10$  %) 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 polyyppjeja**

Selekoksiibilla on tehty kaksi tutkimusta tutkimushenkilöillä, joilla oli sporadisia adenomatoottisia polyyppjeja: 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 selekoksiibiannostus oli 400 mg x 2/vrk, ja 2,8 (95 % CI 1,1-7,2), kun selekoksiibiannostus oli 200 mg x 2/vrk. Tämän yhdistetyn päätetapahtuman kumulatiiviset esiintymistiheydet olivat edellä mainituissa selekoksiibin 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 selekoksiibin 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 selekoksiibiannostus oli 400 mg x 1/vrk. Tämän yhdistetyn päätetapahtuman kumulatiiviset esiintymistiheydet olivat kolmen vuoden ajanjaksolla 2,3 % (21/933 tutkimushenkilöä) selekoksiibilla ja 1,9 % (12/628 tutkimushenkilöä) lumelääkkeellä. Sydäninfarktin esiintymistiheys (asiantuntija-arvioitu) oli 1,0 % (9/933 tutkimushenkilöä) selekoksiibiannostuksella 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 selekoksiibia 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 selekoksiibiannostus oli 200 mg x 2/vrk. Sydäninfarktin esiintymistiheys oli 1,1 % (8/717 potilasta), kun selekoksiibiannostus oli 200 mg x 2/vrk, ja 1,2 % (13/1 070 potilasta) lumelääkkeellä.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### **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 karboksyylihapo 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 roturyhmissä on arviolta 0,3–1,0 %.

Varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden selekoksibihoitossa, 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 ( $C_{max}$ ) 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 albumiinarvoihinsa. 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.

Selekoksibin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain vähän kokemusta. Seleksoksin 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.

### Eliminaatio

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Tavanomaisiin toistetun annoksen myrkyllisyys-, mutageenisuus- tai karsinogeenisuustutkimuksiin perustuen ei-kliniisissä 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  $\geq 150$  mg/kg/päivä (noin kaksi kertaa ihmisen altistuminen annoksella 200 mg kahdesti päivässä mitattuna  $AUC_{0-24}$ -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 selekoksiibia suun kautta  $\geq 30$  mg/kg/päivä (noin kuusi kertaa ihmisen altistuminen annoksella 200 mg kahdesti päivässä mitattuna  $AUC_{0-24}$ -arvolla) koko organogeneesin ajan. Nämä vaikutukset ovat odotettavissa prostaglandiinisynteesin eston jälkeen. Rotilla selekoksiibialtistus varhaisalkiovaiheessa johti alkionkuolemiin 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**

#### Kapseli sisältää

Laktoosimonohydraatti  
Hydroksiipropyyliselloosa  
Krospovidoni (tyyppi B) (E1202)  
Natriumlauryylisulfaatti (E487)  
Povidoni (K-30) (E1201)  
Natriumstearyylifumaraatti

#### Kapselikuori sisältää

Titaanidioksidi (E171)  
Liivate (E441)

#### Painoväri sisältää

Sellakka (E904)  
Indigokarmiini (E132) (vain 100 mg:n kapseli)  
Rautaoksidi (E172) (vain 200 mg:n kapseli)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**



Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kirkas PVC/alumiiniläpipainopakkaus ja valkoinen läpikuultamaton HDPE-purkki, jossa polypropyleenisuljin.

#### **Pakkauskoot:**

*Läpipainopakkaus:* 10, 20, 30, 50, 60, 90 ja 100 kapselia.

*HDPE-purkki:*

100 mg: 60, 100, 250 ja 500 kapselia.

200 mg: 30, 100, 250 ja 500 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Aurobindo Pharma (Malta) Limited  
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1913  
Malta

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

100 mg: 32990

200 mg: 32991

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

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.8.2020