

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CELEBREX® 100 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Selekoksib 100 mg

Yardımcı maddeler:

Laktöz monohidrat (sıgır kaynaklı) 149,7 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

CELEBREX, beyazla kırık-beyaz arası bir renkte granülasyon içeren sert jelatin kapsüldür. Beyaz opak gövde üzerindeki mavi mürekkepli bantta beyaz "100", beyaz opak kapak üzerindeki mavi mürekkepli bantta beyaz "7767" baskısı bulunmalıdır. Her iki mavi bant da kapsülün hemen hemen tamamını çevreler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CELEBREX, osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilitin belirti ve bulgularının tedavisi ile akut kas iskelet sistemi ağrıları, post operatif ağrı ve dismenore tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Selekoksib kullanımı ile ortaya çıkabilecek olan kardiyovasküler (KV) risk, doz ve kullanım süresiyle birlikte artabileceği için, mümkün olan en düşük etkili doz, yine mümkün olan en kısa süre ile uygulanmalıdır. Özellikle osteoartriti olan hastalarda, hastanın iyileşme ihtiyacı ve tedaviye yanıtı periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.3, Bölüm 4.4, Bölüm 4.8 ve Bölüm 5.1).

Bütün endikasyonlar için önerilen maksimum günlük doz 400 mg'dır.

Osteoartrit: Önerilen günlük doz, tek doz ya da ikiye bölünmüş olarak uygulanan 200 mg'dır. İyileşmenin yetersiz olduğu bazı hastalarda, dozun günde iki kez 200 mg'a çıkarılması etkinliği arttırabilir. Doz artışından iki hafta sonra terapötik faydada bir artış görülmemesi durumunda, diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Romatooid Artrit: Önerilen günlük başlangıç dozu, ikiye bölünmüş olarak uygulanan 200 mg'dır. Gerekirse doz daha sonra günde iki kez 200 mg'a artırılabilir. Doz artışından iki hafta sonra terapötik faydada bir artış görülmemesi durumunda, diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Ankilozan Spondilit: Önerilen günlük doz, tek doz ya da ikiye bölünmüş olarak uygulanan 200 mg'dır. İyileşmenin yetersiz olduğu bazı hastalarda, günde bir kez 400 mg ya da 2x200 mg etkinliği artırabilir. Doz artışından iki hafta sonra terapötik faydada bir artış görülmemesi durumunda, diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Günde iki defa uygulanan 400 mg'lık dozlara kadar güvenilirlik gösterilmiştir.

Akut kas iskelet sistemi ve post operatif ağrılar: İlk gün gerekli olduğu durumlarda başlangıçta 400 mg devamında ilave 200 mg ile başlanması önerilir. Devam eden günlerde gerekli ise günde 2 kere 200 mg'dır.

Dismenore: İlk gün gerekli olduğu durumlarda başlangıçta 400 mg devamında ise ilave 200 mg ile başlanması önerilir. Devam eden günlerde gerekli ise günde 2 kere 200 mg'dır.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

CELEBREX yemeklerle veya tek başına alınabilir. Kapsülü yutma güçlüğü çeken hastalar için kapsül içeriği elma püresi, pirinç unu çorbası, yoğurt veya püre haline getirilmiş muzun içine eklenebilir. Bunu yapmak için kapsül içeriği bir çay kaşığı soğuk ya da oda sıcaklığında elma püresi, pirinç unu çorbası, yoğurt veya püre haline getirilmiş muzun içine dikkatli bir şekilde boşaltılıp 240 ml su ile hemen alınmalıdır. Kapsül içeriği katılmış püre haline getirilmiş muz buzdolabında saklanmamalı ve hemen tüketilmelidir. Kapsül içeriği katılmış elma püresi, pirinç unu çorbası, yoğurt 6 saat boyunca buzdolabında (2-8°C) stabildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda selekoksib ile deneyim sınırlıdır, bu nedenle, bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3, Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Serum albümini 25-35 g/l olan, orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda tedavi, önerilen dozun yarısıyla başlatılmalıdır. Bu hastalardaki deneyim sirotik hastalarla sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.3, Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Selekoksib, çocuklarda endike değildir.

Geriatrik popülasyon:

Tedaviye, genç erişkinlerde olduğu gibi günlük 200 mg ile başlanmalıdır. Doz, gerektiğinde 2x200 mg'a çıkarılabilir. Vücut ağırlığı 50 kg'dan az olan hastalara özel dikkat gösterilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

CYP2C9 metabolizmasının zayıf olduğu bilinen hastalar:

Zayıf CYP2C9 metabolizması genotiplemeye veya CYP2C9 substratlarıyla (varfarin, fenitoin gibi) önceki hikayesine/deneyimine dayanılarak CYP2C9 metabolizmasının zayıf olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda selekoksib dikkatle uygulanmalıdır. Bu hastalarda doza bağlı advers etki riski arttığından, önerilen en düşük dozun yarısının uygulanması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- CELEBREX, selekoksibe veya yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda (bkz. Bölüm 6.1)
- CELEBREX, sülfonamidlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları göstermiş olan hastalarda
- Daha önce NSAİİ tedavisi ile ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü olan hastalarda
- Aktif peptik ülserasyon veya GI kanaması olan hastalarda
- CELEBREX, daha önce asetilsalisilik asit (aspirin) ya da COX-2 spesifik inhibitörler dahil diğer non-steroid antiinflatuvar ilaçları (NSAİİ) aldıktan sonra astım, akut rinit, nazal polip, anjiyönotik ödem, ürtiker ya da diğer alerjik tipte reaksiyonlar görülen hastalarda kontrendikedir. Bu hastalarda, NSAİİ'lere karşı şiddetli, nadiren fatal, anafilaktoid reaksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).
- Gebelik döneminde ve etkin bir kontraseptif yöntemi kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6). Çalışılan iki hayvan türünde selekoksibin malformasyona sebep olduğu görülmüştür (bkz. Bölüm 4.6 ve Bölüm 5.3). Gebelik dönemindeki risk potansiyeli bilinmemekle birlikte, dışlanamaz.
- Emzirme döneminde kullanımı (bkz. Bölüm 4.6 ve Bölüm 5.3)
- Şiddetli karaciğer yetmezliği (serum albumin <25 g/l veya Child-Pugh skoru ≥ 10) olan hastalarda
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dk olan hastalar)
- İnflatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda
- Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda (NYHA II-IV)
- Koroner arter by-pass greft operasyonu geçirenlerde ameliyat öncesi ve sonrası ağrı kesici olarak kullanılması (bkz. Bölüm 4.4)
- Bilinen iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kardiyovasküler Risk

- NSAİİ'ler ciddi kardiyovasküler trombotik olaylar, miyokard enfarktüsü ve inme risklerinde ölümcül olabilecek artışlara sebep olabilirler. Bu risk kullanım süresiyle birlikte artabilir. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalıkla ilgili risk faktörü taşıyan hastalarda bu risk en yüksek düzeydedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
- CELEBREX koroner arter by-pass greft operasyonu geçirenlerde ameliyat öncesi ve sonrası ağrı kesici olarak kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Gastrointestinal Risk

- NSAİİ'ler, kanama, ülser, mide ya da bağırsak perforasyonu gibi ciddi gastrointestinal advers etkilerle ilgili riskte ölümcül olabilecek artışlara sebep olabilir. Bu etkiler, kullanım sırasında her an, uyarıcı semptomlar göstermeden ortaya çıkabilir. Ciddi gastrointestinal etkiler için yaşlılar en büyük risk grubunu oluşturur.

Kardiyovasküler trombotik etkiler:

200 mg BID ve 400 mg BID dozlarında selekoksib ile tedavi edilen sporadik adenomatöz polipleri olan hastalar ile gerçekleştirilen uzun dönemli plasebo kontrollü bir çalışmada özellikle miyokard enfarktüsü (MI) olmak üzere, plaseboya göre artmış sayıda ciddi KV olay saptanmıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Selekoksib kullanımı sırasında görülen KV risk; doz ve tedavi süresi ile ilişkili olarak artabileceğinden mümkün olan en düşük etkili doz, mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Daha önce KV belirtiler yaşanmamış olsa dahi, hekimler ve hastalar bu tür olayların ortaya çıkmasına karşı tetikte olmalıdır. Ciddi yan etkiler herhangi bir belirti göstermeden ortaya çıkabileceğinden hastalar göğüs ağrısı, nefes kesilmesi, halsizlik, konuşmada bozukluk bulgu ve belirtileri konusunda uyarılmalı ve bahsi geçen belirti veya bulguları gözlemlemeleri durumunda medikal tavsiye almalıdırlar. Hastalar takibin önemi konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1). COX-2 seçici inhibitörleri dahil olmak üzere NSAİİ'ler, uzun süre alındığında kardiyovasküler ve trombotik advers olaylar açısından risk artışı ile ilişkili bulunmuştur. Tek bir doza ilişkin riskin kesin büyüklüğü ile artmış riskle ilişkili tam tedavi süresi belirlenmemiştir. Özellikle osteoartriti olan hastalarda, hastanın iyileşme ihtiyacı ve tedaviye yanıtı periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.3, Bölüm 4.8 ve Bölüm 5.1).

KV olaylar açısından ciddi riski olan hastalarda (örn; hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, sigara kullanımı) selekoksib dikkatli bir değerlendirmeden sonra kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Bazı selektif COX-2 inhibitörleri ve non-selektif nonsteroid antiinflamatuvarlarla yapılmış yaklaşık 3 yıl süren klinik çalışmalarda ciddi kardiyovasküler trombotik olayların, miyokard enfarktüsü ve inme riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu advers etkilerin bazen fatal seyredebileceği de bildirilmiştir.

COX-2 inhibitörü reçete edilecek hastaların trombotik vasküler hastalıklar açısından risk grubu net olarak belirlenmelidir. Buna göre;

- Aktif trombozu olmayan ancak kalıtsal ya da kazanılmış trombotik risk faktörleri bulunan hastalarda COX-2 inhibitörleri reçete edildiğinde koruyucu dozda antiagregan tedavi (düşük doz asetil salisilik asit), gastrointestinal (Gİ) sistem yan etkileri de dikkate alınmak kaydıyla eklenebilir ve/veya trombotik vaskülopati yönünden hastalar yakından izlenmelidir.
- Gerçekte, eş zamanlı aspirin kullanımının NSAİİ kullanımıyla ilişkili artmış ciddi KV trombotik olay riskini azalttığını gösteren tutarlı bir kanıt yoktur.

Hiçbir trombotik risk faktörü bulunmayan, bu açıdan sağlıklı olan bireylerde COX-2 inhibitörü tedavisi uygulanacağı zaman hastalar olası vasküler yan etkiler yönünden uyarılmalıdır.

KABG cerrahisini takip eden ilk 10-14 gündeki ağrının tedavisine yönelik farklı bir COX-2 selektif NSAİİ ile ilgili iki büyük, kontrollü klinik araştırmada, miyokard enfarktüsü ve inme insidansında artış saptanmıştır (bkz. Bölüm 4.3).

COX-2 selektif inhibitörlerinin antitrombosit aktiviteleri olmadığından KV trombo embolik hastalıkların profilaksisinde asetilsalisilik asit yerine kullanılmaz. Bu sebeple antitrombosit tedaviler kesilmemelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Hipertansiyon:

Diğer tüm NSAİİ'lerle olduğu gibi, selekoksib de yeni hipertansiyon başlangıcına veya daha önceden mevcut olan hipertansiyonun kötüleşmesine ve bu iki durum da KV olay riskinin artmasına neden olabilir. Selekoksib de dahil, NSAİİ'ler hipertansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Tiazid ya da kıvrım diüretigi kullanan hastalarda NSAİİ kullanımı sırasında tedaviden alınan fayda azalabilir. Bu nedenle, selekoksib tedavisinin başlangıcında ve tedavi seyri boyunca kan basıncı yakından izlenmelidir.

Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:

Prostaglandin sentezini inhibe eden diğer ilaçlarda da olduğu gibi, selekoksib alan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem gözlenmiştir. Bu nedenle, konjestif kalp yetmezliği, sol ventriküler disfonksiyon veya hipertansiyon öyküsü olan hastalar ve prostaglandin inhibisyonunun, renal fonksiyonda bozulma ve sıvı retansiyonuna neden olma ihtimali nedeniyle herhangi bir sebeple ödemi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca diüretik ilaçlar ile tedavi gören hastalarda da hipovolemi ihtimaline karşı dikkatli olunmalıdır.

Gastrointestinal etkiler, gastrointestinal ülserasyon riski, kanama ve perforasyon riski:

CELEBREX dahil olmak üzere, NSAİİ'ler ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir zamanda, uyarıcı semptomlar eşliğinde ya da böyle semptomlar olmaksızın, kanama, ülserasyon ve mide, ince bağırsak ya da kalın bağırsak perforasyonu gibi fatal olabilen ciddi üst ve alt Gİ olaylar görülebilir. NSAİİ'ler kullanan hastalarda ciddi advers etkiler bulgu vermeksizin herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. NSAİİ kullanımı ile gastrointestinal komplikasyon gelişme riski artmış olan hastalarda (yaşlılar, başka bir NSAİİ veya Asetilsalisilik asit gibi antiplatelet ilaçları beraber kullanan hastalar, glukokortikoid kullanan hastalar, alkol kullanan hastalar, daha öncesinde Gİ kanama veya ülser hikayesi olan hastalar gibi) dikkatli olunmalıdır.

NSAİİ'ler ile ciddi Gİ yan etki gözlenen hastaların sadece 5'te 1'i semptomatiktir. NSAİİ tedavi süresi, ciddi Gİ yan etki riski ile doğru orantılıdır. NSAİİ'ler öncelikli ülser hastalığı veya gastrointestinal kanama öyküsü olanlarda çok dikkatli reçete edilmelidir. Bununla birlikte, kısa dönem tedavi dahi risksiz değildir. Önceden peptik ülser ve/veya Gİ kanama öyküsü olan ve NSAİİ kullanan hastaların, bu risk faktörlerinden hiçbirine sahip olmayan hastalara kıyasla 10 kattan daha yüksek bir Gİ kanama riski olduğu gösterilmiştir. Farmakoepidemiolojik çalışmalarda, ülser öyküsüne ek olarak, Gİ kanama riskini artırabilecek diğer bazı risk faktörleri belirlenmiştir; bunlar: oral kortikosteroidlerle tedavi, antikoagülanlarla tedavi (örn; varfarin), uzun süreli NSAİİ tedavisi, SSRI tedavisi, sigara, alkolizm, ileri yaş ve genel sağlık durumunun bozuk olmasıdır. Fatal Gİ olaylar hakkındaki spontan raporların çoğu yaşlı ve zayıf bünyeli hastalarda görülmektedir; bu nedenle bu popülasyon tedavi edilirken özellikle dikkatli olmak gerekir.

Advers bir Gİ olayın potansiyel riskini en aza indirmek için, mümkün olan en düşük etkili doz, yine mümkün olan en kısa süre ile uygulanmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastalarda, NSAİİ'lere alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.

Selekoksisib ile birlikte aspirin kullanıldığında (düşük dozlarda olsa dahi), Gİ advers etki (Gİ ülserasyon ve diğer Gİ komplikasyonlar) görülme riskinde artış olur.

Uzun süreli klinik çalışmalarda selektif COX-2 inhibitörleri+aspirin ile NSAİİ+aspirin kıyaslandığında Gİ güvenlilik açısından anlamlı bir fark gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

NSAİİ ile birlikte Kullanımı:

Selekoksisib ile aspirin dışı bir NSAİİ'nin birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Gastrointestinal hastalık (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) öyküsü olan hastalarda, bu hastalıkların alevlenme ihtimalinden dolayı NSAİİ'ler dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

CELEBREX kullanırken Gİ kanama veya ülserasyon görülürse ilaç kesilmelidir.

Hepatik ve Renal etkiler:

Riskli düzeydeki hepatik ve renal fonksiyonlar ve özellikle kardiyak disfonksiyon genellikle yaşlı hastalarda görülür. Bu sebeple tıbbi gözetim gerekmektedir.

Selekoksisibin dahil olduğu NSAİİ'ler renal toksisiteye neden olabilir. Selekoksisib ile yapılan klinik çalışmalarda, selekoksisibin karşılaştırıldığı NSAİİ'lerle benzer böbrek etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, diüretik, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri kullanan hastalar ve yaşlılar böbrek toksisitesi açısından en büyük risk altındaki hastalardır (bkz. Bölüm 4.5). Bu gibi hastalar selekoksisib tedavisi alırken dikkatle izlenmelidir.

Selekoksisib ile, seyrek olarak, fulminan hepatit, sarılık, karaciğer nekrozu ve hepatik yetmezlik (bazılarının fatal sonuçları olan veya karaciğer nakli gerektiren) gibi ciddi hepatik reaksiyonlar bildirilmiştir. Hepatik reaksiyonların ortaya çıkışına kadar geçen sürenin rapor edildiği vakalarda, en şiddetli reaksiyonlar tedavi başlangıcından sonraki bir ay içinde ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Tedavi sırasında, hastalarda yukarıda belirtilen organ sistemi fonksiyonlarından herhangi birinde bozukluk görülürse, uygun önlemler alınmalı ve selekoksisib tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

NSAİİ'lerle yapılan klinik çalışmalarda, hastaların %15'ine varan oranlarda bir ya da daha fazla karaciğer testinde sınır seviyede yükselmeler ve hastaların yaklaşık %1'inde ALT ya da AST'de kayda değer yükselmeler (normalin üst sınırının yaklaşık 3 ya da daha fazla katı) bildirilmiştir. Devam eden tedavi sırasında bu laboratuvar anormallikleri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir ya da geçici olabilir.

Selekoksisib tedavisi sırasında, karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündüren bulgu ve/veya belirtileri olan ya da karaciğer test sonuçları anormal olan hastalar, daha ciddi bir hepatik reaksiyonun gelişmesine ilişkin bulgular bakımından dikkatle izlenmelidir. Eğer karaciğer

hastalığıyla uyumlu klinik belirti ve bulgular gelişirse ya da sistemik belirtiler (örn; eozinofili, döküntü vb.) ortaya çıkarsa selekoksib tedavisi kesilmelidir.

NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımı renal papiller nekroz ve diğer tiplerde renal hasara neden olabilir. Renal prostaglandinlerin renal perfüzyonu sürdürmede telafi edici bir rol oynadığı hastalarda da renal toksisite görülmüştür. Bu hastalarda bir NSAİİ'nin uygulanması, prostaglandin oluşumunda ve ikincil olarak renal kan akımında doza bağımlı bir düşüşe neden olabilir ve bu da aşikar renal dekompanseasyonu tetikleyebilir. Selekoksible yapılan klinik araştırmalarda, diğer NSAİİ'lerle gözlenenlere benzer renal etkiler görülmüştür. Bu reaksiyonla karşılaşma riski en yüksek olan hastalar, renal fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlar, diüretik, ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri kullananlar ve yaşlılardır. Bu hastalar selekoksib ile tedavi edilirken dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5). NSAİİ tedavisi kesilince çoğu zaman tedavi öncesi duruma geri dönülür.

İlerlemiş böbrek hastalığı:

İlerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda CELEBREX tedavisi önerilmez. Ancak, CELEBREX ile tedaviye başlamak zorunluysa, hastanın böbrek fonksiyonlarının yakından takip edilmesi tavsiye edilir.

CYP2D6 inhibisyonu:

Selekoksib bir CYP2D6 enzim inhibitörüdür. Güçlü bir inhibitör olmamasına karşın CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçlar kullanıldığında dozlarının azaltılması gerekmektedir.

CYP2C9 zayıf metabolizör:

CYP2C9 metabolizmasının zayıf olduğu bilinen hastalarda tedavi sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Genel olarak NSAİİ'lerle olduğu gibi, selekoksibe daha önceden bilinen bir maruziyeti olmayan veya selekoksib kullandığına dair elde bilgi olmayan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar ortaya çıkabilir. "Aspirin triadı" olan hastalara selekoksib tedavisi verilmemelidir. Bu semptom kompleksi tipik olarak, nasal polipli ya da polipsiz rinit geçiren veya aspirin ya da diğer NSAİİ'leri aldıktan sonra şiddetli, potansiyel olarak fatal bronkospazm sergileyen astımlı hastalarda ortaya çıkar (bkz. Bölüm 4.3).

Deri ve Sistemik Hipersensitivite reaksiyonları:

CELEBREX kullanımı sırasında diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi hastaneye kaldırılmaya hatta ölüme sebep olabilecek ekzfoliyatif dermatit, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi cilt reaksiyonları çok seyrek olarak bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu reaksiyonların görülme riski tedavinin erken döneminde en yüksektir. Reaksiyonlar çoğunlukla tedavinin ilk ayında ortaya çıkmaktadır.

Ciddi yan etkiler herhangi bir belirti göstermeden ortaya çıkabileceğinden hastalar deri döküntüsü, deride sıvı dolu kabarcıklar, ateş veya hipersensitivite belirtileri (kaşıntı gibi) konusunda uyarılmalı ve bahsi geçen belirti veya bulguları gözlemlenmeleri durumunda

medikal tavsiye almalıdırlar. Herhangi bir çeşit döküntünün ortaya çıkması durumunda hastalar ilacı derhal bırakmaları konusunda uyarılmalı ve mümkün olan en kısa zamanda doktoru veya eczacısı ile temasa geçmelidir.

Selekoksib kullanan hastalarda ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi, anjiyoödem, eozinofilin eşlik ettiği ilaç döküntüsü ve sistemik semptomlar [DRESS veya hipersensitivite reaksiyonları]) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Sülfonamid veya diğer ilaçlara karşı alerji geçmişi olan hastalar ciddi cilt reaksiyonları ve aşırı duyarlılık gözlenmesi açısından yüksek risk altında olabilir (bkz. Bölüm 4.3). Cilt döküntüsü, mukozal lezyon veya diğer aşırı duyarlılık belirtilerinin ilk ortaya çıkması ile birlikte selekoksib tedavisi kesilmelidir.

Hastalar açıklanamayan kilo alımı veya ödem belirti ve bulgularını hemen doktor veya eczacılarına bildirmelidirler.

Hematolojik etkiler:

Selekoksib alan bazı hastalarda anemi ortaya çıkmıştır. Kontrollü klinik çalışmalarda anemi insidansı selekoksible %0,6 iken, plaseboyla %0,4 olmuştur. Uzun süreli selekoksib tedavisi görmekte olan hastalarda herhangi bir anemi ya da kan kaybı belirti ya da bulgusu ortaya çıkarsa, hemoglobinin ya da hematokrit düzeyleri kontrol edilmelidir. Trombosit agregasyonunu inhibe eden NSAİİ'lerin bazı hastalarda kanama zamanını uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bu ilaçların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kalitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşlüdür. CELEBREX genel olarak trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT) veya parsiyel tromboplastin zamanını (PTT) etkilemez. CELEBREX alan ve trombosit fonksiyonlarındaki değişimlerden advers şekilde etkilenebilecek (koagülasyon bozukluğu olan veya antikoagülan kullanan) hastalar dikkatle izlenmelidir.

Gebelik:

Geç hamileliklerde, ductus arteriosusun erken kapanmasına sebebiyet verebileceğinden CELEBREX kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.6).

Kortikosteroid tedavisi:

CELEBREX'in kortikosteroidlerin yerine geçmesi veya kortikosteroid yetmezliğini tedavi etmesi beklenmez. Kortikosteroidlerin aniden bırakılması kortikosteroid duyarlı hastalıkların şiddetlenmesine sebep olabilir. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi alan hastalarda tedavinin kesilmesi kararı alınması durumunda doz yavaş yavaş azaltılmalıdır.

Önceden var olan astım:

Astımlı hastalarda aspirine duyarlı astım bulunabilir. Aspirine duyarlı astımı olan hastalarda aspirin kullanımı fatal olabilen şiddetli bronkospazma yol açabilir. Bu şekilde aspirine duyarlı hastalarda aspirin ve diğer NSAİİ'ler arasında bronkospazmı da içeren çapraz reaksiyonlar bildirildiğinden selekoksib bu hastalarda kullanılmamalı, önceden astımı olan hastalarda ise dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Astım hikayesi veya aspirine duyarlı astımı olan hastalar fatal olabilen şiddetli bronkospazm ihtimaline karşı NSAİİ'leri kullanmadan önce doktorlarına danışmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Bu şekilde aspirine duyarlı hastalar CELEBREX

kullanmamaları daha önceden astımı olan hastalar ise CELEBREX kullanımı ile astımlarının kötüleşmesi durumunda hemen tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Laboratuvar testleri:

Ciddi Gİ sistem ülserasyonları ve kanama, uyarıcı semptomlar olmadan ortaya çıkabildiğinden, hastalar Gİ kanama belirti ya da bulguları açısından izlenmelidir. Uzun dönemli NSAİİ tedavisi gören hastaların tam kan sayımı ve kan biyokimya profilleri periyodik olarak kontrol edilmelidir. Eğer karaciğer ya da renal rahatsızlıkla uyumlu klinik belirti ve bulgular gelişirse ya da sistemik belirtiler (ör. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa selekoksib kesilmelidir.

Genel:

CELEBREX ateş ve diğer inflamasyon belirtilerini maskeleyebilir.

Oral antikoagülanlarla kullanımı:

Varfarin ile selekoksib beraber uygulandığında bazıları ölümcül olabilen ciddi kanama olayları görülmüştür. Beraber kullanımda protrombin zamanında artış (INR) bildirilmiştir. Bu yüzden varfarin/kumarin tipi oral antikoagülan alan hastalar selekoksib tedavisine başlandığında ya da doz değişikliği olduğunda ciddi kanama ve INR açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Antikoagülanlar ile NSAİİ'lerin beraber kullanılması kanama riskini arttırabilir. Bu yüzden varfarin veya yeni antikoagülanlar (örn; apiksaban, dabigatran ve rivaroksaban) da dahil diğer oral antikoagülanlar ile birlikte selekoksib kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

CELEBREX 100 mg kapsül 149,7 mg laktoz monohidrat ihtiva eder. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

Antikoagülanlar

NSAİİ'ler, varfarin gibi antikoagülanların etkisini arttırabilirler. Varfarin ya da benzeri ilaçları alan hastalarda, özellikle selekoksib tedavisi başladıktan ya da dozu değiştirildikten sonraki ilk birkaç gün boyunca antikoagülan etkinlik izlenmelidir; çünkü bu hastaların kanama komplikasyonu riski yüksektir. Bu nedenle, oral antikoagülanlar alan hastalar, özellikle selekoksib tedavisinin başlatıldığı ya da dozunun değiştirildiği ilk birkaç gün içerisinde protrombin zamanı INR değerleri ile yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Varfarinle eş zamanlı olarak selekoksib alan hastalarda, ağırlıklı olarak yaşlılarda, protrombin zamanındaki artışlara bağlı olarak, bazıları ölümcül olan kanama olayları bildirilmiştir. Varfarin ve NSAİİ'lerin, Gİ kanama üzerindeki etkisi sinerjiktir. Her iki ilacı birlikte kullananların Gİ kanama riski, ilaçları tek tek kullananlara göre daha yüksektir.

Antihipertansifler

NSAİİ'ler anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin, Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin, diüretiklerin ve beta-blokörlerin antihipertansif etkilerini azaltabilirler. Bu ilaçlar ile eş zamanlı olarak selekoksib alan hastalarda, bu etkileşim göz önüne alınmalıdır. Diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve/veya diüretikler NSAİİ'lerle (selekoksib dahil) kombine edildiğinde, böbrek fonksiyonu bozulmuş olan bazı hastalarda (örn; dehidrate hastalar, diüretik kullanan hastalar veya yaşlı hastalar), genelde geri dönüşlü olan akut böbrek yetmezliği riski artabilir. Bu nedenle, bu kombinasyon özellikle yaşlılarda dikkatle uygulanmalıdır. Hastalara yeterli hidrasyon uygulanmalı ve eş zamanlı tedavinin başlatılması ile birlikte ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonunun izlenmesi düşünülmelidir.

Lisinopril ile kontrol altında tutulan Evre I ve II hipertansiyon hastalarıyla yapılan 28 günlük bir çalışmada günde iki kez 200 mg selekoksib eklenmesi plasebo tedavisiyle karşılaştırıldığında, 24-saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi yapılarak saptanan ortalama günlük sistolik veya diyastolik kan basıncında klinik açıdan anlamlı artışlara yol açmamıştır. Günde iki kez 200 mg selekoksib tedavisi alan hastaların %48'inin nihai klinik ziyarette lisinoprile yanıt vermediği (manşet diyastolik kan basıncı>90 mmHg ya da manşet diyastolik kan basıncında başlangıca göre>%10 artış şeklinde tanımlanmıştır), bu oranın plasebo tedavisi alanlarda %27 olduğu saptanmıştır; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Siklosporin/Takrolimus

NSAİİ'lerin siklosporin veya takrolimus ile birlikte uygulanması, sırasıyla siklosporin veya takrolimusun nefrotoksik etkilerini artırabilir. Selekoksib bu ilaçlardan biriyle kombine edildiğinde böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

Asetilsalisilik asit

Selekoksib düşük doz asetilsalisilik asit ile birlikte kullanılabilir ancak KV profilaksi açısından asetilsalisilik asitin yerine geçmez. Bununla birlikte, selekoksibin asetilsalisilik asitle eş zamanlı uygulanması, tek başına uygulanmasına kıyasla Gİ ülserasyon ya da diğer komplikasyonların oranını artırır ve bu nedenle genellikle tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 5.1).

SSRI

Sitalopram, paroksetin, fluoksetin, sertralin gibi SSRI'ların CELEBREX ile birlikte kullanılması Gİ ülserasyon ve kanamaya sebep olabilir. Bu yüzden beraber reçetelenirken dikkatli olunmalıdır.

Oral kortikosteroidler

NSAİİ'ler kullanan hastalarda beraberinde oral kortikosteroid kullanımı Gİ kanama riskini artırır.

Farmakokinetik etkileşimler

Selekoksibin diğer ilaçlar üzerindeki etkisi

CYP2D6 inhibisyonu

Selekoksib, CYP2D6'nın bir inhibitörüdür. Bu enzimin substratları olan ilaçların plazma konsantrasyonları, eş zamanlı olarak selekoksib kullanıldığında yükselebilir. CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçlara antidepresanlar (trisiklikler ve SSRI'ler), nöroleptikler, anti-aritmik ilaçlar, vb. örnek olarak gösterilebilir. Yine CYP2D6 substratı olan tamoksifen ile yapılmış etkileşim çalışması yoktur. Bireysel olarak doz titrasyonu

yapılan CYP2D6 substratlarının dozlarının, selekoksib tedavisi başlatıldığında azaltılması veya selekoksib tedavisi sonlandırıldığında arttırılması gerekebilir.

Selekoksib 200 mg'ın günde 2 kere dekstrometorfan ve metoprolol (CYP2D6 substratları) ile beraber kullanılması plazma konsantrasyonlarını sırasıyla 2,6 kat ve 1,5 kat arttırır. Bu artışlar selekoksibin CYP2D6 substrat metabolizmasını inhibisyonu nedeniyledir.

CYP2C19 inhibisyonu

In vitro çalışmalarda, selekoksibin CYP2C19 tarafından katalize edilen metabolizmayı inhibe etme potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Bu *in vitro* bulgunun klinik önemi bilinmemektedir. CYP2C19 tarafından metabolize edilen ilaçlara örnek olarak diazepam, sitalopram ve imipramin gösterilebilir.

Digoksin

Selekoksib ve digoksinin birlikte kullanımı ile ilgili herhangi bir etkileşim verisi bulunmamaktadır. Fakat bazı NSAİİ'ler ile serum digoksin seviyesinde artış oluşmuştur.

Metotreksat

Romatoid artritli hastalarda, metotreksatın (romatolojik dozlarda) farmakokinetiği (plazma veya renal klirens) üzerinde selekoksibin istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisi olmamıştır. Bununla birlikte, NSAİİ'lerin tavşan böbrek dokusunda metotreksat birikimini kompetitif olarak inhibe ettiği bildirilmiştir.

NSAİİ'lerin metotreksat toksisitesini arttırma ihtimali olduğu için bu iki ilaç kombine edildiğinde metotreksat ile ilgili toksisite açısından yeterli izlem yapılmalıdır.

Lityum

NSAİİ'ler, plazma lityum seviyelerinde artışa ve renal lityum klirensinde azalmaya neden olmaktadır (ortalama minimum lityum konsantrasyonunda %15 artış ve renal klirensde yaklaşık %20 azalma). Sağlıklı gönüllülerde, günde iki kez 200 mg selekoksibin günde iki kez 450 mg lityumla birlikte uygulanması, lityumun C_{maks} değerinde %16'lık ve eğri altındaki alan (EAA) değerinde %18'lik ortalama artışla sonuçlanmıştır. Bu nedenle, lityum tedavisi gören hastalar, selekoksib verildiği ya da kesildiği sırada lityum toksisitesi açısından yakından izlenmelidir.

Oral kontraseptifler

Bir etkileşim çalışmasında selekoksib, oral kontraseptif kombinasyonu (1 mg noretisteron/35 mcg etinil östradiol) ile klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşim göstermemiştir.

Glibenklamid/tolbutamid

Selekoksib, tolbutamid (CYP2C9 substratı) veya glibenklamidin farmakokinetiğini klinik açıdan anlamlı şekilde etkilememektedir.

Diüretikler

NSAİİ'ler, bazı hastalarda furosemid ve tiazidlerin natriüretik etkilerini renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile azaltabilir. NSAİİ'ler ile kombine tedavide, hasta renal yetmezlik bulguları açısından yakından izlenmelidir.

Diğer ilaçların selekoksib üzerindeki etkileri

CYP2C9 zayıf metabolizörler

CYP2C9 metabolizması zayıf olan ve yüksek sistemik selekoksib maruziyetine uğrayan bireylerde, flukonazol gibi CYP2C9 inhibitörleri ile eş zamanlı tedavi selekoksib seviyelerinde ek yükselmelere neden olabilir. CYP2C9 metabolizmasının zayıf olduğu bilinenlerde bu tür kombinasyonlardan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

CYP2C9 inhibitörleri ve indükleyicileri

Selekoksisib baskın olarak CYP2C9 tarafından metabolize edildiği için, flukonazol alan hastalarda tavsiye edilen selekoksisib dozunun yarısı kullanılmalıdır. 200 mg tek doz selekoksisib ve günde bir kez 200 mg flukonazolun eş zamanlı kullanımı selekoksisib için C_{maks} 'ta %60 ve EAA'da %130'luk ortalama artışla sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.2). Bununla birlikte, rifampisin, karbamazepin ve barbitüratlar gibi CYP2C9 indükleyicilerinin eş zamanlı kullanımı, selekoksisibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.

Ketokonazol ve antasitler

Ketokonazol veya antasitlerin selekoksisibin farmakokinetiği üzerine etkisi gözlenmemiştir.

Bitkisel ürünler ile etkileşim

CELEBREX'in bitkisel tedavi veya destekleyici ürünler ile etkileşim çalışması yapılmamıştır. Ancak antiplatelet ve antikoagülan özelliği olan bitkisel ürünlerle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Alkol ile etkileşim

CELEBREX ile alkol etkileşimini gösteren herhangi bir veri yoktur. Ancak alkol GI kanamaya neden olabileceğinden birlikte kullanılmaması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: 1. ve 2. trimesterde C, son trimesterde D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Selekoksisib gebelikte ve etkin bir kontraseptif yöntem kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir. Bu sebeple tedavi sırasında etkin bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır. Selekoksisibin oral kontraseptifler ile klinik etkileşimi yoktur (bkz. Bölüm 4.5). Tedavi sırasında gebe kalınması durumunda, selekoksisib tedavisi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

Gebelik dönemi

Yapılan hayvan çalışmalarında (sıçan ve tavşanlarda) malformasyonları da içeren üreme toksisitesi olguları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Prostaglandin sentezinin inhibisyonu hamileliği istenmeyen şekilde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre hamileliğin erken dönemlerinde kullanılan prostaglandin sentez inhibitörleri

spontan düşük riskini arttırmıştır. İnsanlarda gebelik sırasındaki risk bilinmemektedir, fakat göz ardı edilmemelidir. Selekoksisib, prostaglandin sentezini inhibe eden diğer ilaçlar gibi, 3. trimesterde uterus atonisi ve duktus arteriosusun erken kapanmasına neden olabilir.

Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde, selekoksisibin de dahil olduğu NSAİİ'ler, ciddi vakalarda amniyotik sıvı hacminde azalma veya oligohidramnios meydana getirebilecek fetal böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Bu etkiler, tedavi başlangıcından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir ve sıklıkla tedavinin kesilmesiyle geri dönüşlüdür.

Bu yüzden CELEBREX gebelikte ve etkin bir kontraseptif yöntem kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

Selekoksisib, emziren sıçanların sütüne plazmadakine benzer konsantrasyonlarda geçer. Sınırlı sayıda emziren kadına uygulandığında, anne sütüne geçişinin çok az olduğu gözlenmiştir. CELEBREX kullanan kadınlar emzirmemelidir. Selekoksisib tedavisi gereken emziren annelerde, ilacın anne için önemi değerlendirilerek, ilacın ya da emzirmenin kesilmesi seçeneklerinden biri tercih edilmelidir (bkz. Bölüm 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Etki mekanizması baz alındığında selekoksisib gibi NSAİİ'lerin kullanımı yumurtalık foliküllerinin çatlamasını engeller veya geciktirebilir, bu durum bazı kadınlarda geri dönüşümlü infertilite ile ilişkilendirilmiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CELEBREX'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde küçük bir etkisi olabilir. CELEBREX kullanırken sersemlik, vertigo veya somnolans gözlenen hastalar, araç veya makine kullanımından kaçınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfı ve sıklık (çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek $< 1/10.000$; bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmektedir ve şu kaynaklardan elde edilen verileri yansıtır:

- Osteoartrit ve romatoid artrit hastalarında, 12 haftaya kadar süren 12 plasebo ve/veya aktif kontrollü klinik araştırmada 100 mg ila 800 mg arasındaki günlük selekoksisib dozları ile %0,01'den veya plasebo ile görülenden daha yüksek sıklıkta rapor edilen advers reaksiyonlar. Bunlara ek olarak, karşılaştırma ilacı olarak selektif olmayan NSAİİ'lerin kullanıldığı ve yaklaşık 7.400 artrit hastasının günlük 800 mg'a kadar artan dozlarda selekoksisib kullandığı ve 1 yıl ya da daha uzun süre selekoksisib tedavisi alan yaklaşık 2.300 hasta içeren çalışmalarda rapor edilen advers reaksiyonlar. Bu ikinci gruba giren çalışmalarda selekoksisib ile gözlenen advers reaksiyonlar, osteoartrit ve romatoid artrit hastalarında gözlenmiş olan ve aşağıda listelenen reaksiyonlar ile tutarlıdır.
- 3 yıla kadar [selekoksisib ile adenom önlenmesi (APC) ve kolorektal sporadik adenomatoz polipler (PreSAP) çalışmaları; bkz. Bölüm 5.1, Kardiyovasküler güvenlik- sporadik adenomatoz polipli hastaların dahil olduğu uzun dönem çalışmaları] süren uzun dönemli

polip önleme çalışmalarında günlük 400 mg selekoksib ile tedavi edilen hastalarda plasebodan daha yüksek sıklıkta rapor edilen advers reaksiyonlar.

- Tahmini olarak 70 milyondan fazla hastanın selekoksible tedavi edildiği (değişen doz, süre ve endikasyonlarla) pazarlama sonrası dönem boyunca bildirilmiş olan advers reaksiyonlar. Bunlar pazarlama sonrası raporlardan gelen reaksiyonlar olarak tanımlanmış olsa da sıklığı tahmin etmek için çalışma verileri kullanılmıştır. Sıklıklar, ilaca maruz kalan 38.102 hastadan oluşan çalışma havuzu ile elde edilen kümülatif meta analizlerine dayanmaktadır^{1,2}.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, farenjit, idrar yolu enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Anemi
Seyrek : Lökopeni, trombositopeni
Çok seyrek : Pansitopeni⁴

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın : Hipersensitivite
Çok seyrek : Anafilaktik şok⁴, anafilaktik reaksiyon⁴

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan : Hiperkalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : Uykusuzluk
Yaygın olmayan : Anksiyete, depresyon, bitkinlik
Seyrek : Konfüzyonel durum, halüsinasyonlar⁴

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş dönmesi, hipertoni, baş ağrısı⁴
Yaygın olmayan : Serebral enfarktüs¹, parestezi, somnolans
Seyrek : Ataksi, tat almada bozukluk
Çok seyrek : İntrakraniyal kanama (fatal intrakraniyal kanama dahil)⁴, aseptik menenjit⁴, epilepsi (epilepsinin şiddetlenmesi dahil)⁴, tat almada duyu kaybı⁴, anosmi⁴ (koku almada duyu kaybı)

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan : Bulanık görme, konjonktivit⁴
Seyrek : Gözde kanama⁴
Çok seyrek : Retinal arter ve ven oklüzyonu⁴

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan : Tinnitus, hipoakuzi¹

Kardiyak hastalıklar

Yaygın : Miyokard enfarktüsü¹
Yaygın olmayan : Kalp yetmezliği, palpasyon, taşikardi
Seyrek : Aritmi⁴

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın : Hipertansiyon¹ (hipertansiyonun şiddetlenmesi de dahil)

Seyrek : Pulmoner embolizm⁴, yüzde kızarma⁴
Çok seyrek : Vaskülit⁴

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Rinit, öksürük dispne¹
Yaygın olmayan : Bronkospazm⁴
Seyrek : Pnömoni⁴

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Bulantı⁴, karın ağrısı, ishal, dispepsi, flatulans, kusma¹, disfaji¹
Yaygın olmayan : Kabızlık, gastrit, stomatit, gastrointestinal inflamasyon
(gastrointestinal inflamasyonda şiddetlenme), geğirme,
Seyrek : Gastrointestinal kanama⁴, duodenal ülser, gastrik ülser, özofageal
ülser, intestinal ülser, kalınbağırsak ülseri, intestinal perforasyon,
özofajit, melena, pankreatit, kolit⁴
Bilinmiyor : Crohn hastalığı

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan : Anormal hepatik fonksiyon, yükselmiş hepatik enzimler (ALT⁵ ve
AST⁵ değerlerinde artma da dahil)
Seyrek : Hepatit⁴
Çok seyrek : Karaciğer yetmezliği⁴ (bazen fatal olabilen veya karaciğer nakli
gerektirebilen), fulminan hepatit⁴ (bazen fatal olabilen), karaciğer
nekrozu⁴, kolestazis⁴, kolestatik hepatit⁴, sarılık⁴

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın : Kaşıntı, döküntü (jeneralize döküntü dahil)
Yaygın olmayan : Ürtiker, ekimoz⁴
Seyrek : Anjiyoödem⁴, alopesi, fotosensitivite
Çok seyrek : Eksfoliyatif dermatit⁴, eritema multiforme⁴, Stevens-Johnson
Sendromu⁴, toksik epidermal nekroliz⁴, eozinofil ve sistemik
semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonları (DRESS), akut jeneralize
ekzantematöz püstüloz (AJEP)⁴, büllöz erüpsiyon⁴ (büllöz dermatit)

Kas-iskelet sistemi ve bağ doku hastalıkları

Yaygın : Artralji⁴
Yaygın olmayan : Kas krampları (ayak krampları)
Çok seyrek : Miyozit⁴

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan : Kandaki kreatinin düzeyinde artış, kan üre düzeyinde artış
Seyrek : Akut böbrek yetmezliği⁴, hiponatremi⁴
Çok seyrek : Tübülointerstisyel nefrit⁴, nefrotik sendrom⁴, glomerulonefrit minimal
lezyon⁴

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek : Menstrüel bozukluk⁴
Bilinmiyor : Dişi fertilitesinde azalma³

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar

Yaygın : İnfluenza-benzeri hastalık, periferik ödem/ sıvı retansiyonu
Yaygın olmayan : Yüzde ödem, göğüs ağrısı⁴

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel durumlar

Yaygın : Kaza sonucu yaralanma

¹ Polip engelleme çalışmalarında görülen yan etkiler olup 3 yıla kadar süren 2 klinik çalışmada (APC ve PreSAP) günde 400 mg selekoksib ile tedavi edilen hastalarda görülme sıklığını temsil etmektedir. Polip engelleme çalışmaları için yukarıda sıralanan yan etkiler daha önce sadece pazarlama öncesi araştırmalardan elde edilmiş veya artrit denemelerinde görülenden daha sık olarak ortaya çıkanlardır.

² Ayrıca, 3 yıl kadar süren 2 klinik çalışmada (APC ve PreSAP çalışmaları) günde 400 mg selekoksib ile tedavi edilen hastalarla yapılan polip oluşumunu önleme çalışmalarında aşağıda belirtilen *daha önce bilinmeyen* advers reaksiyonlar oluştu:

Yaygın: Anjina pektoris, irritabl bağırsak sendromu, nefrolitiazis, kan kreatinininde artış, benign prostat hiperplazisi, kilo artışı. **Yaygın olmayan:** Helikobakter enfeksiyonu, herpes zoster, erizipel, bronkopnömoni, labirentit, dişeti enfeksiyonu, lipom, vitroz parçacıklar, konjonktival hemoraji, derin ven trombozu, disfoni, hemoroidal hemoraji, sık bağırsak hareketleri, ağız ülseri, alerjik dermatit, ganglion, noktüri, vajinal kanama, meme hassasiyeti, alt ekstremite kırığı, kanda sodyum artışı.

³ Hamile kalmaya çalışan kadınlar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu yüzden bu yan etkinin sıklığı için bu veri tabanının değerlendirilmesi uygun değildir.

⁴ Sıklıklar, ilaca maruz kalan 38.102 hastadan oluşan çalışma havuzu ile elde edilen kümülatif meta analizlerine dayanmaktadır.

⁵ AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Üç yıl kadar süren ve günde 400 mg selekoksib alan hastalarla yapılan APC ve PreSAP klinik çalışmalarından elde edilen nihai verilerde (karara bağlanmış) (her iki çalışmadan elde edilen birleştirilmiş veriler; çalışmalardan ayrı ayrı elde edilen sonuçlar için Bölüm 5.1'e bakınız) miyokard enfarktüsünde plaseboya kıyasla fazlalık oranı 1.000 hastada 7,6 vaka (yaygın değil) iken, inme açısından plaseboya kıyasla artış oranı saptanmamıştır (tip ayrımı yapılmamıştır).

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezine (TUFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Selekoksib doz aşımı ile ilgili klinik deneyim mevcut değildir. Klinik olarak önemli advers etkiler olmadan, dokuz gün boyunca 1.200 mg' a kadar tek doz ve günde 2 kere 1.200mg' a kadar çoklu doz olarak uygulanmıştır. Doz aşımı şüphesi varsa, gastrik içeriğin boşaltılması, klinik gözetim ve gerekirse semptomatik tedavi uygulaması gibi uygun destekleyici tıbbi bakım sağlanmalıdır. İlacın proteine yüksek oranda bağlanmasından dolayı, diyalizin ilacın dolaşımından uzaklaştırılması için etkili bir yöntem olması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Steroid olmayan anti-inflamatuvar ve antiromatizmal ilaçlar;
NSAİİ'ler, Koksibler
ATC kodu : M01AH01

Etki mekanizması

Selekoksib, oral, klinik doz aralığında (günlük 200-400 mg) selektif bir COX-2 inhibitörüdür. Sağlıklı gönüllülerde bu doz aralığında istatistiksel açıdan anlamlı COX-1 inhibisyonu (Tromboksan B₂ [TXB₂] oluşumunun *ex vivo* inhibisyonu ile değerlendirilen) gözlenmemiştir.

Farmakodinamik etkiler

Siklooksijenaz, prostaglandinlerin oluşumundan sorumludur. COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformu tanımlanmıştır. COX-2, pro-inflamatuvar uyarılar ile indüklendiği gösterilen ve ağrı, inflamasyon ve ateşin prostanoit mediatörlerinin sentezinin başlıca sorumlusu olduğu varsayılan enzim izoformudur. COX-2 ayrıca, ovülasyon, ductus arteriosus'un implantasyonu ve kapanması, böbrek fonksiyonu ve merkezi sinir sistemi fonksiyonlarının regülasyonunda da (ateş indüksiyonu, ağrı algısı ve bilişsel fonksiyon) rol oynamaktadır. COX-2 erkeklerde gastrik ülser çevresindeki dokuda tespit edilmiştir, ancak ülser iyileşmesi ile ilgisi henüz netleştirilmemiştir.

COX-1'i inhibe eden bazı NSAİİ'ler ve selektif COX-2 inhibitörleri arasındaki antitrombosit aktivite farkı, tromboembolik reaksiyon riski altında olan hastalarda klinik açıdan anlamlı olabilir. Selektif COX-2 inhibitörleri, trombosit tromboksanını etkilemeden sistemik (ve dolayısıyla muhtemelen endotelial) prostasiklin oluşumunu azaltır.

Selekoksib, kimyasal olarak diğer arilamin dışı sülfonamidlere (örn; tiazidler, furosemid) benzeyen, ancak arilamin sülfonamidlerden (örn; sülfametoksazol ve diğer sülfonamid antibiyotikleri) farklılık gösteren diaril-sübstitüe edilmiş bir pirazoldür.

Yüksek selekoksib dozlarından sonra TXB₂ oluşumunda doza bağlı bir etki gözlenmiştir. Bununla birlikte, sağlıklı gönüllülerde 600 mg BID (önerilen en yüksek dozun üç katı) olarak uygulandığı küçük, çoklu doz çalışmalarında, plaseboya kıyasla selekoksibin trombosit agregasyonu ve kanama zamanı üzerinde bir etkisi olmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Osteoartrit (OA), romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilitte (AS) etkinlik ve güvenliliği doğrulayan çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır.

- Seleksoksib, 12 haftaya kadar süren plasebo ve aktif kontrollü çalışmalara dahil edilen yaklaşık 4.200 hastada, diz ve kalça OA hastalarında inflamasyon ve ağrının tedavisinde değerlendirilmiştir.
- Bunun yanında, 24 haftaya kadar süren plasebo ve aktif kontrollü çalışmalarda yer alan yaklaşık 2.100 RA hastasında, inflamasyon ve ağrının tedavisinde de değerlendirilmiştir. 200 mg-400 mg günlük dozlardaki seleksoksib, uygulamadan sonraki 24 saat içinde ağrıya hafifleme sağlamıştır.
- Seleksoksib, 12 haftaya kadar süren plasebo ve aktif kontrollü çalışmalarda, 896 hastada ankilozan spondilitin semptomatik tedavisinde değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda 100 mg BID, 200 mg QD, 200 mg BID ve 400 mg QD dozlarında

selekoksib, ağrı, global hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumda belirgin iyileşme sağlamıştır.

Başlangıçta ülserasyonu olmayan yaklaşık 4.500 hastada planlı üst Gİ endoskopi de içeren, beş adet randomize, çift kör, kontrollü çalışma gerçekleştirilmiştir (selekoksib dozları 50 mg-400 mg BID). On iki hafta süreli endoskopi çalışmalarında, selekoksibin (günlük 100-800 mg), naproksen (günlük 1.000 mg) ve ibuprofene (günlük 2.400 mg) göre anlamlı olarak düşük gastroduodenal ülser riski ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Diklofenak (günlük 150 mg) ile karşılaştırma verileri tutarsız bulunmuştur. 12 hafta süreli çalışmalardan ikisinde, endoskopik gastroduodenal ülserasyonu olan hastaların oranı açısından plasebo ile selekoksib 200 mg BID ve 400 mg BID arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Prospektif, uzun süreli bir güvenilirlik sonlanım çalışmasında (6 ila 15 ay süre, CLASS çalışması), 5.800 OA ve 2.200 RA hastasına selekoksib 400 mg BID (önerilen OA ve RA dozlarının sırasıyla 4 ve 2 katı), ibuprofen 800 mg TID veya diklofenak 75 mg BID (her ikisi de terapötik doz) uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yüzde yirmi ikisi, temelde KV profilaksi için- eş zamanlı olarak düşük dozda asetilsalisilik asit (≤ 325 mg/gün) almıştır. Primer sonlanım noktası olan komplike ülserler açısından (Gİ kanama, perforasyon veya obstrüksiyon olarak tanımlı), selekoksib tek başına ibuprofen veya diklofenaktan anlamlı olarak farklı değildir. Ayrıca, selekoksib ile NSAİİ grupları (ibuprofen ve diklofenak) kombine edilerek karşılaştırıldığında da komplike ülserler açısından anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır (bağıl risk 0,77, %95 GA 0,41-1,46). Kombine sonlanım noktası olan komplike ve semptomatik ülserler açısından, selekoksib grubunda insidans NSAİİ grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşüktür (bağıl risk 0,66, %95 GA 0,45-0,97), ancak selekoksib ve diklofenak arasında yapılan karşılaştırma için bu fark geçerli değildir. Selekoksib ve eş zamanlı düşük dozda asetilsalisilik asit alan hastalarda, tek başına selekoksib alanlara kıyasla 4 kat daha yüksek komplike ülser oranları gözlenmiştir. Tekrar testleriyle de doğrulanmış olan klinik açıdan anlamlı hemoglobin düşüşlerinin (>2 g/dL) insidansı, NSAİİ grubuna kıyasla selekoksib alan hastalarda anlamlı ölçüde daha düşük olmuştur (bağıl risk 0,29, %95 GA 0,17-0,48). Bu olayın selekoksib grubunda anlamlı ölçüde düşük olan insidansı, asetilsalisilik asit kullanımı olsun veya olmasın, devam etmiştir.

60 yaş ve üzerinde veya gastroduodenal ülser öyküsüne sahip olan hastaların dahil edildiği (asetilsalisilik asit kullanıcıları hariç tutulmuştur) prospektif, randomize, 24 hafta süreli bir güvenilirlik çalışmasında, Gİ kökenli olduğu bilinen ya da varsayılan hemoglobin (≥ 2 g/dL) ve/veya hematokrit (≥ 10) düşüşü olan hastaların yüzdesi, diklofenak SR 2x75 mg artı günde bir kez 20 mg omeprazol ile tedavi edilen grupla (N=2.246) karşılaştırıldığında günde iki kez 200 mg selekoksib ile tedavi edilen grupta (N=2.238) daha düşük olmuştur (tanımlanmış Gİ kökenli düşüşler için %1,1'e karşılık %0,2, $p=0,004$; varsayılan Gİ kökenli düşüşler için %2,4'e karşılık %0,4, $p=0,0001$). Perforasyon, obstrüksiyon ya da kanama gibi klinik olarak belirgin Gİ komplikasyon oranları çok düşüktür (her grup için 4-5 olgu) ve tedavi grupları arasında farklılık gözlenmemiştir.

Kardiyovasküler güvenlik – Sporadik adenomatöz polipleri olan hastaların dahil olduğu uzun süreli çalışmalar

Selekoksib ile sporadik adenomatöz polipleri olan hastalar üzerinde iki çalışma yapılmıştır. Bunlar APC çalışması (Selekoksib ile Adenomun Önlenmesi) ve PreSAP çalışmasıdır (Spontan Adenomatöz Poliplerin Önlenmesi). APC çalışmasında 3 yıllık tedavi boyunca plaseboya kıyasla selekoksib ile KV ölüm, miyokard enfarktüsü veya inmede birleşik sonlanım noktasında (karara bağlanmış) dozla bağlantılı bir artış görülmüştür. PreSAP

çalışmasında aynı birleşik sonlanım noktası için istatistiksel olarak artmış anlamlı bir risk görülmemiştir.

APC çalışmasında, KV ölüm, miyokard enfarktüsü veya inme birleşik sonlanım noktası (karara bağlanmış) için plaseboya kıyasla riskler günde iki kez 400 mg selekoksib ile 3,4 (%95 GA 1,4-8,5) ve günde iki kez 200 mg selekoksib ile 2,8'dir (%95 GA 1,1-7,2). 3 yıl boyunca bu birleşik sonlanım noktası için kümülatif oranlar sırasıyla %3,0 (20/671 gönüllü) ve %2,5 (17/685 gönüllü) olurken plasebo için bu oran %0,9'dur (6/679 gönüllü). Plaseboya kıyasla her iki selekoksib doz grubundaki artışlar esasen artan miyokard enfarktüsü insidansına bağlıdır.

PreSAP çalışmasında, aynı birleşik sonlanım noktası (karara bağlanmış) için plaseboya kıyasla riskler günde bir kez 400 mg selekoksib ile 1,2'dir (%95 GA 0,6-2,4). 3 yıl boyunca bu birleşik sonlanım noktası için kümülatif oranlar sırasıyla %2,3 (21/933 gönüllü) ve %1,9 olmuştur (12/628 gönüllü). (Karara bağlanmış) miyokard enfarktüsü insidansı günde bir kez 400 mg selekoksib ile %1,0 (9/933 gönüllü) ve plasebo ile %0,6'dır (4/628 gönüllü).

Üçüncü bir uzun süreli çalışma olan ADAPT'tan (Alzheimer Hastalığı Antienflamatuvar Önleme Çalışması) elde edilen veriler uyarınca selekoksib 200 mg BID ile plaseboya kıyasla anlamlı derecede artmış bir KV risk görülmemiştir. Benzer bir birleşik sonlanım noktası (KV ölüm, miyokard enfarktüsü, inme) için plaseboya kıyasla risk günde iki kez 200 mg selekoksib ile 1,14'tür (%95 GA 0,61-2,12). Miyokard enfarktüsü insidansı günde iki kez 200 mg selekoksib alan hastalarda %1,1 (8/717 hasta) ve plasebo alan hastalarda %1,2'dir (13/1.070 hasta).

İbuprofen veya Naproksene Kıyasla Selekoksibin Güvenliliğine İlişkin Prospektif Randomize Değerlendirme (PRECISION)

PRECISION çalışması, selekoksib (günlük 200-400 mg), naproksen (günlük 750-1.000 mg) ve ibuprofenin (günlük 1.800-2.400 mg) karşılaştırıldığı, kardiyovasküler hastalığı olan ya da kardiyovasküler hastalık bakımından yüksek risk taşıyan OA veya RA hastalarında kardiyovasküler güvenliliğin değerlendirildiği çift kör bir araştırma çalışmasıdır. Primer sonlanım noktası olarak kullanılan Antitrombosit Araştırmacıları İşbirliği (APTC), bağımsız olarak kararlaştırılmış kardiyovasküler ölüm (hemorajik ölüm dahil olmak üzere), fatal olmayan miyokard infarktüsü veya fatal olmayan inme olaylarının bir bileşimidir. Çalışma, noninferioriteyi değerlendirecek şekilde %80 güç ile planlanmıştır. Tüm hastalara mide koruyucu olarak açık etiketli esomeprazol (20-40 mg) reçetelenmiştir. Düşük doz aspirin alan hastaların tedaviye devam etmesine izin verilmiştir, başlangıçta hastaların yaklaşık olarak yarısı aspirin tedavisi almaktadır. Sekonder ve tersiyer sonlanım noktaları arasında kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal sistemlerle ilgili çıktılar yer almıştır. Kullanılan Ortalama Doz selekoksib için 209±37 mg/gün, ibuprofen için 2.045±246 mg/gün ve naproksen için 852±103 mg/gün olarak belirlenmiştir. Primer sonlanım noktası ile ilgili olarak, naproksen veya ibuprofen ile karşılaştırıldığında selekoksib önceden belirlenmiş olan dört noninferiorite gerekliliğinin hepsini karşılamıştır (bkz. Tablo 1).

Bağımsız bir şekilde değerlendirilen diğer sekonder ve tersiyer sonlanım noktaları arasında kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal sistemlerle ilgili çıktılar yer almıştır. Ek olarak, bu üç ilacın, ayaktan izleme ölçülen kan basıncı (ABPM) üzerindeki etkilerine odaklanan 4 aylık bir alt çalışma bulunmaktadır.

Tablo 1. Değerlendirilen APTC Sonlanım Noktasının Primer Analizi

Tedavi Edilmesi Amaçlanan Popülasyon Analizi (ITT, 30 ay boyunca)			
	Selekoksisib 100-200 mg günde iki kez	İbuprofen 600-800 mg günde üç kez	Naproksen 375-500 mg günde iki kez
N	8.072	8.040	7.969
Olayların görüldüğü hasta sayısı	188 (%2,3)	218 (%2,7)	201 (%2,5)
İkili Grup Karşılaştırması	Selekoksisib ve Naproksen	Selekoksisib ve İbuprofen	İbuprofen ve Naproksen
HR (%95 GA)	0,93 (0,76, 1,13)	0,86 (0,70, 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)
Modifiye Edilmiş Tedavi Edilmesi Amaçlanan Popülasyon Analizi (mITT, 43 ay boyunca tedavi)			
	Selekoksisib 100-200 mg günde iki kez	İbuprofen 600-800 mg günde üç kez	Naproksen 375-500 mg günde iki kez
N	8.030	7.990	7.933
Olayların görüldüğü hasta sayısı	134 (%1,7)	155 (%1,9)	144 (%1,8)
İkili Grup Karşılaştırması	Selekoksisib ve Naproksen	Selekoksisib ve İbuprofen	İbuprofen ve Naproksen
HR (%95 GA)	0,90 (0,72, 1,14)	0,81 (0,64, 1,02)	1,12 (0,889, 1,40)

HR:Hazard ratio

Sonuçlar sekonder ve tersiyer sonlanım noktaları açısından selekoksisib grubunda ve karşılaştırma gruplarında sayısal olarak benzerdir ve genel anlamda beklenmeyen herhangi bir güvenilirlik bulgusu ortaya çıkmamıştır.

PRECISION çalışmasının sonuçları, en düşük doz olarak onaylanmış olan günde iki kez 100 mg dozundaki selekoksisibin, günde üç kez 600 mg ila 800 mg doz aralığında uygulanan ibuprofen veya günde iki kez 375 mg ila 500 mg doz aralığında uygulanan naproksen ile kardiyovasküler advers etkiler bakımından noninferior olduğunu göstermektedir. Koksibler de dahil olmak üzere NSAİİ sınıfına ilişkin kardiyovasküler riskler doza bağımlıdır, bu nedenle, kardiyovasküler sonlanım noktasıyla ilgili günde 200 mg selekoksisib ile elde edilen sonuçlar, daha yüksek selekoksisib dozlarının kullanıldığı uygulamalara genellenememektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Selekoksisib yaklaşık 2-3 saat sonra tepe plazma konsantrasyonlarına ulaşarak iyi emilim gösterir. Yiyeceklerle birlikte alınması (yağ oranı yüksek besinler) selekoksisibin emilimini yaklaşık 1 saat geciktirerek 4 saat civarında bir T_{maks} ile sonuçlanır ve biyoyararlanımı %20 civarında artırır.

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde, selekoksisibe toplam sistemik maruziyet, selekoksisib kapsül olarak uygulandığında ya da kapsül içeriği elma püresi üzerine serpidiğinde eşdeğer olmuştur. Kapsül içeriğinin elma püresi üzerine uygulanmasından sonra C_{maks} , T_{maks} ya da $T_{1/2}$ değerlerinde önemli değişimler gözlenmemiştir.

Dağılım:

Plazma proteini bağlanma oranı, terapötik plazma konsantrasyonlarında yaklaşık %97'dir ve kanda seçici olarak eritrositlere bağlanmaz.

Biyotransformasyon:

Selekoksisib metabolizması başlıca sitokrom P450 2C9 aracılığıyla yürütülür. İnsan plazmasında, bir primer alkol, karşılık gelen karboksilik asit ve onun glukuronid konjugatından oluşan üç metaboliti saptanmıştır. Bu metabolitler COX-1 ya da COX-2 inhibitörü aktivitesine sahip değildirler.

Sitokrom P450 2C9 aktivitesi, CYP2C9*3 polimorfizmi için homozigot olanlar gibi, düşük enzim aktivitesine yol açan genetik polimorfizmi olan bireylerde azalmıştır.

CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3, ya da CYP2C9*3/*3 olarak genotiplendirilen sağlıklı gönüllülere günde bir kez 200 mg selekoksisib uygulanarak yapılan bir farmakokinetik çalışmada, diğer genotiplere sahip olanlarla karşılaştırıldığında CYP2C9*3/*3 genotipine sahip bireylerde 7. günde selekoksisibin medyan C_{maks} ve EAA 0-24 değerleri sırasıyla yaklaşık 4 kat ve 7 kat olmuştur. CYP2C9*3/*3 olarak genotiplendirilen toplam 5 bireyi kapsayan üç ayrı tek doz çalışmasında, tek doz EAA 0-24 değeri, normal metabolizmaya sahip bireylerle karşılaştırıldığında yaklaşık 3 kat kadar artmıştır. Homozigot *3/*3 genotipinin frekansının farklı etnik gruplar arasında %0,3-1,0 olduğu tahmin edilmektedir.

CYP2C9 substratlarıyla önceki hikayesine/deneyimine dayanılarak CYP2C9 metabolizmasının zayıf olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda doza bağlı advers etki riski arttığından, bu hastalara selekoksisib dikkatle uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlı Afrika kökenli Amerikalılarla beyaz ırktan olanlar arasında selekoksisibin farmakokinetik parametrelerinde klinik açıdan anlamlı farklılıklara rastlanmamıştır.

Selekoksisibin plazma konsantrasyonunun yaşlı kadınlarda (>65 yaş) yaklaşık %100 oranında arttığı saptanmıştır.

Karaciğer fonksiyonları normal olan olgularla karşılaştırıldığında hafif karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda selekoksisibin C_{maks} değerinde ortalama %53, EAA değerinde ise %26 artış saptanmıştır. Orta şiddette karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda buna karşı gelen değerlerin sırasıyla %41 ve %146 olduğu bulunmuştur. Hafif ve orta şiddette yetmezlik bulunan hastalarda metabolik kapasitenin en iyi albümin değerleriyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Tedaviye orta şiddette karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda önerilen dozun yarısıyla başlanması gerekir (serum albumin 25-35 g/l). Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan (serum albumin <25 g/l) hastalarla çalışma yapılmamış olup, selekoksisib bu hasta grubunda kontrendikedir.

Selekoksisibin böbrek yetmezliği deneyimi azdır. Selekoksisibin farmakokinetiği böbrek yetmezliği bulunan hastalarda çalışılmamıştır, ancak bu hastalarda belirgin şekilde değişmesi uzak bir olasılıktır. Bu nedenle, böbrek yetmezliği bulunan hastalara tedavi uygularken dikkat edilmelidir. Şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kontrendikedir.

Eliminasyon:

Selekoksib, başlıca metabolizmayla vücuttan elimine edilir. Dozun %1'inden azı değişmeden idrarla atılır. Selekokside maruziyetteki olgular arası değişkenlik yaklaşık 10 kattır. Selekokside terapötik doz aralığında, doz ve zamandan bağımsız olarak farmakokinetik sergiler. Eliminasyon yarı ömrü 8-12 saattir. Tekrarlanan dozlarla kararlı durum konsantrasyonlarına 5 günlük tedavi süresinde ulaşılır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Yeterli veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

65 yaş üzeri popülasyonda selekokside için ortalama C_{maks} ve EAA değerlerinde bir buçuk ila iki kat artış vardır. Bu değişiklik, yaştan ziyade vücut ağırlığı ile ilişkilidir; ortalama vücut ağırlığı genç popülasyondan daha düşük olan yaşlı popülasyonda plazma selekokside düzeyleri daha yüksek olmaktadır. Özellikle yaşlı kadınlarda selekokside plazma konsantrasyonu yaklaşık olarak %100 artmıştır (>65 yaş).

Genellikle doz ayarlaması gerekmez. Bununla birlikte, vücut ağırlığı ortalamanın altındaki (<50 kg) yaşlı hastalar için tedaviye, önerilen en düşük dozla başlanmalıdır.

İrk:

Farmakokinetik çalışmaların bir metaanalizinde, selekokside EAA'sının siyah ırkta, beyaz ırka kıyasla yaklaşık %40 daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Bu bulgunun nedeni ve klinik önemi bilinmemektedir, bu nedenle tedaviye en düşük doz ile başlanması önerilmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Normal karaciğer fonksiyonu olan bireylerle karşılaştırıldığında hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda selekokside ortalama C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %53 ve %26 oranlarında artmıştır. Bu artış değerleri orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda %41 ve %146 olarak gözlenmiştir. Hafif-orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalardaki metabolik kapasite en iyi albümin değerleri ile ilişkilendirilmiştir. Orta şiddette karaciğer yetmezliği (serum albümin 25-35 g/L) olan hastalarda tedaviye önerilen dozun yarısı ile başlanmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği (serum albümin <25 g/L) olan hastalarda ise çalışma yapılmamış olup bu hasta grubunda selekokside kullanımı kontrendikedir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda selekokside kullanımı ile ilgili çok az deneyim mevcuttur. Bu hasta grubunda selekokside farmakokinetiği çalışılmamıştır fakat büyük bir farklılık olması beklenilmez. Bu sebeple böbrek yetmezliği olan hastalarda selekokside kullanırken dikkatli olunmalıdır. Ciddi böbrek yetmezliğinde selekokside kullanımı kontrendikedir.

Renal Etkiler:

Günümüzde, COX-1 ve COX-2'nin renal fizyolojideki göreceli rolleri tamamıyla anlaşılmamıştır. Selekoksib PGE₂ ve 6-keto-PGF_{1α}'nın (bir prostasiklin metaboliti) üriner atılımını azaltır fakat serum tromboksan B₂ (TXB₂) ve bir tromboksan metaboliti olan 11-dehidro-TXB₂'nin üriner atılımını (her ikisi de COX-1 ürünü) etkilemez. Spesifik çalışmalarda, selekoksibin yaşlılarda ya da kronik renal yetmezliği olanlarda GFR'de azalmaya yol açmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar aynı zamanda selekoksib tedavisi ile fraksiyonel sodyum atılımında geçici azalmalar olduğunu göstermiştir. Artrit hastalarında yürütülen çalışmalarda, spesifik olmayan COX-inhibitörleri (aynı zamanda COX-2 inhibitör aktivitesine de sahiptir) ile görülenle karşılaştırılabilir bir periferik ödem insidansı gözlenmiştir. Bu, en fazla, eş zamanlı diüretik tedavisi alan hastalarda belirgin olmuştur. Bununla birlikte, hipertansiyon ve kalp yetmezliği insidansında artış gözlenmemiştir ve periferik ödem hafif ve kendini sınırlayıcı nitelikte olmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan güvenlik verileri, Bölüm 4.4, Bölüm 4.6 ve Bölüm 5.1'de ele alınmış olanların ötesindeki geleneksel yinelenen doz toksisitesi, mutajenisite veya karsinogenisite çalışmalarına dayanılarak insanlar için özel bir risk olmadığını göstermiştir.

≥150 mg/kg/günlük (EAA⁰⁻²⁴ ile ölçülen şekilde günde iki kez 200 mg'lık insan maruziyetinin yaklaşık 2 katı) oral dozlarda selekoksib, tavşanlar organojenez boyunca tedavi edildiğinde, ender görülen bir olay olan artan ventriküler septal kusur insidansı ile kaynamış kaburgalar, kaynamış sternebra ve deforme olmuş sternebra gibi fetal alterasyonlara neden olmuştur. Sıçanlara organojenez boyunca ≥30 mg/kg/günlük (EAA⁰⁻²⁴ ile ölçülen şekilde günde iki kez 200 mg'lık insan maruziyetinin yaklaşık 6 katı) oral dozlarda selekoksib verildiğinde diyafragmatik fıtıklarda doza bağımlı bir artış görülmüştür. Bu etkiler prostaglandin sentezi inhibisyonunun başlangıcını takiben beklenmektedir. Sıçanlarda, erken embriyonik gelişim esnasında selekoksibe maruziyetin sonucunda implantasyon öncesi ve sonrası kayıplar ve azalan embriyo/fetal sağkalım meydana gelmiştir.

Selekoksib, sıçanlarda anne sütünde salgılanmıştır. Sıçanlardaki bir peri-postnatal çalışmada, yavrularda toksisite gözlenmiştir.

İki yıl süreli bir toksisite çalışmasında, erkek sıçanlarda yüksek dozlarda adrenal dışı trombozda bir artış gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığırcı kaynaklı)
Sodyum lauril sülfat (E487)
Polividon, K30
Kroskarmeloz sodyum (E468)
Magnezyum stearat

Jelatin kapsül:
Titanyum dioksit (E171)
Jelatin (sığırcı kaynaklı)

Mürekkep:
Mavi (SB-6018)
Şellak (böcek kaynaklı)
Dehidre alkol (E1034800)
İzopropil alkol
Bütil alkol (E1013200)
Propilen glikol (E1520)
Kuvvetli amonyak çözeltisi
FD&C Blue. No: 2 Alüminyum Lake (E132)

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC-Al Blisterde; Her kutuda 20 kapsül bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel: 0 212 310 70 00
Faks: 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

107/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.03.2000
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ