

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CELEBREX® 200 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Selekoksib 200 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz Monohidrat 49.8 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 altın sarısı renkli mürekkepli bantta beyaz "200", beyaz opak kapak üzerindeki altın sarısı renkli mürekkepli bantta beyaz "7767" baskısı bulunmalıdır. Her iki altın sarısı 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 Kontrendikasyonlar, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.8 İstenmeyen etkiler, 5.1 Farmakodinamik özellikler).

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 artırabilir. Doz artışından iki hafta sonra terapötik faydada bir artış görülmemesi durumunda, diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Romatoid 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 400mg ya da 2x200mg etkinliği artırabilir. Doz artışından iki hafta sonra terapötik faydada bir artış görülmemesi durumunda, diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Günde iki defa uygulanan 400mg'lık dozlara kadar güvenlilik 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.

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 Kontrendikasyonlar, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler)

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 Kontrendikasyonlar, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler)

Pediyatrik popülasyon:

Selekoksib, çocuklarda endike değildir.

Geriatrik popülasyon:

Tedaviye, genç erişkinlerde olduğu gibi günlük 200 mg ile başlanmalıdır. Doz, gerektiğinde 2x200mg'a çıkarılabilir. Vücut ağırlığı 50 kg'dan az olan hastalara özel dikkat gösterilmelidir. (bkz. bölüm 4.4 özel kullanım uyarıları ve önlemleri-Gastrointestinal (Gİ) etkiler, Gİ ülserasyon riski, kanama ve perforasyon; 5.2 Farmakokinetik Özellikler).

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 Farmakokinetik özellikler).

4.3. Kontrendikasyonlar

- CELEBREX, selekoksibe veya yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 6.1 Yardımcı maddelerin listesi).
- CELEBREX, sülfonamidlere karşı alerjik tipte reaksiyonlar göstermiş olan hastalara uygulanmamalıdır.
- Aktif peptik ülserasyon veya Gİ kanaması olanlarda kullanılmamalıdır.
- CELEBREX, daha önce asetilsalisilik asit (aspirin) ya da COX-2 spesifik inhibitörler dahil diğer non-steroid antiinflatuvar (NSAİ) ilaçları aldıktan sonra astım, akut rinit, nazal polip, anjiyonörotik ödem, ürtiker ya da diğer alerjik tipte reaksiyonlar görülen hastalara uygulanmamalıdır. Bu hastalarda, NSAİ ilaçlar karşı şiddetli, nadiren fatal, anafilaktoid reaksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir. (bkz.bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
- Gebelik döneminde, emziren annelerde ve etkin bir kontraseptif yöntem kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) Gebelik dönemindeki risk potansiyeli bilinmemekle birlikte, dışlanamaz.
- Şiddetli karaciğer disfonksiyonu (serum albumin < 25 g/l veya Child-Pugh ≥10) olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastalarda kullanılmamalıdır.
- İnflatuvar barsak hastalığı olan hastalarda kontrendikedir.
- CELEBREX konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. (NYHA II-IV).
- CELEBREX koroner by-pass geçirmiş hastalarda perioperatif dönemde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
- Bilinen iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARILAR: KARDİYOVASKÜLER VE GASTROİNTESTİNAL RİSKLER

KV Risk

- CELEBREX ciddi KV trombotik olay, miyokard enfarktüsü ve inme riskini arttırabilir ve bunlar fatal olabilir. Tüm NSAİ ilaçlar için risk benzerdir. Bu risk doz, kullanım süresi ve başlangıçtaki KV risk faktörleriyle birlikte artabilir. Bilinen KV hastalığı olan hastalar daha büyük risk altında olabilir. (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- CELEBREX koroner by-pass geçirmiş hastalarda perioperatif dönemde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Gİ Risk

- CELEBREX dahil olmak üzere, NSAİ ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir zamanda, uyarıcı semptomlar eşliğinde ya da böyle semptomlar olmaksızın, kanama, ülserasyon ve mide, ince ya da kalın barsak perforasyonu gibi fatal olabilen ciddi Gİ olaylar görülebilir. (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Genel

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.

CELEBREX'in, inflamasyonu azaltmadaki farmakolojik aktivitesi, enfeksiyonlara tanı konmasına yardımcı olan belirtileri (örn: ateş) maskeleyebilir. KV trombotik etkiler:

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 bulunan (anjina pectoris, miyokard enfarktüsü, son 1 yıl içinde koroner bypass öyküsü, inme, geçici iskemik atak, kontrolsüz hipertansiyon, trombozla birlikte konjestif kalp yetmezliği gibi) hastalarda COX-2 inhibitörleri kullanılmamalıdır.
- 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, eşzamanlı aspirin kullanımının NSAİ ilaç kullanımıyla ilişkili artmış ciddi KV trombotik olay riskini azalttığını gösteren tutarlı bir kanıt yoktur. Aspirin ve CELEBREX'in eşzamanlı kullanımı ciddi Gİ olay riskini artırmaktadır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Gİ etkiler – Gİ ülserasyon, kanama ve perforasyon riski)
- Hiç bir trombotik risk faktörü bulunmayan, bu açıdan sağlıklı olan bireylerde COX-2 inhibitörü tedavisi uygulanacağı zaman hastalar olası vasküler yan etkiler yönünden uyarılmalıdır.

Selekoksisib kullanımı sırasında görülen KV risk artışı; doz ve tedavi süresi ile ilişkili olabileceğinden, mümkün olan en düşük etkili doz, yine mümkün olan en kısa süre ile 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 gözlemlenmeleri durumunda medikal tavsiye almalıdırlar. Hastalar takibin önemi konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler). Özellikle osteoartriti olan hastalarda, hastanın iyileşme ihtiyacı ve tedaviye yanıtı periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, 4.3 Kontrendikasyonlar, 4.8 İstenmeyen etkiler ve 5.1 Farmakodinamik özellikler).

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

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

Hipertansiyon:

Diğer tüm NSAİ ilaçlarla 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, NSAİ ilaçlar hipertansiyon olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Tiazid ya da kıvrım diüretik kullanan hastalarda NSAİ ilaç kullanımı sırasında tedaviden alınan fayda azalabilir. 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 hastalar yakından takip edilmelidir.

Gİ etkiler, Gİ ülserasyon riski, kanama ve perforasyon:

CELEBREX dahil olmak üzere, NSAİ ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir zamanda, uyarıcı semptomlar eşliğinde ya da böyle semptomlar olmaksızın, kanama, ülserasyon ve mide, ince barsak ya da kalın barsak perforasyonu gibi fatal olabilen ciddi Gİ olaylar görülebilir. NSAİ İlaçlar kullanan hastalarda ciddi advers etkiler bulgu vermeksizin herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir.

NSAİ ilaçlar ile ciddi Gİ yan etki gözlenen hastaların sadece 5'te 1'i semptomatiktir. NSAİ ilaç tedavi süresi, ciddi Gİ yan etki riski ile doğru orantılıdır. NSAİ İlaçlar 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 NSAİ ilaç 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 NSAİ ilaç 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, NSAİ ilaçlara alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır.

Selekoksib ile birlikte aspirin kullanıldığında (düşük dozlarda olsa dahi), Gİ advers etki görülme riskinde (Gİ ülserasyon ve diğer Gİ komplikasyonlar) artış olur. Bu komplikasyonlar yönünden selekoksibin diğer NSAİ ilaçlara üstünlüğü gösterilmemiştir. Uzun süreli klinik çalışmalarda selektif COX-2 inhibitörleri + aspirin ile NSAİ ilaç + aspirin kıyaslandığında Gİ güvenlik açısından anlamlı bir fark gösterilmemiştir (bkz bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Selekoksib ile aspirin olmayan bir NSAİ ilacın eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Hepatik etkiler:

NSAİ ilaçlarla 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. Selekoksib ile, seyrek olarak, fulminan hepatit, karaciğer nekrozu ve hepatik yetmezlik (bazılarının fatal sonuçları olan veya karaciğer nakli gerektiren) gibi ciddi hepatik reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. 4.8 İstenmeyen Etkiler). 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 İstenmeyen etkiler). Selekoksible yapılan kontrollü klinik araştırmalarda karaciğer enzimlerinde sınır seviyelerde artış (normalin üst sınırının $\geq 1,2$ ve < 3 katı) insidansı, selekoksib için %6 iken, plasebo için %5 olmuştur; selekoksib alan hastaların yaklaşık %0.2'sinde ve plasebo alan hastaların %0.3'ünde ALT ve AST'de kayda değer yükselmeler gözlenmiştir.

Selekoksib 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 (ör. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa selekoksib tedavisi kesilmelidir.

Renal etkiler:

NSAİ ilaçların 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 NSAİ ilacın 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 NSAİ ilaçlarla 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 ARB kullananlar ve yaşlılardır. Bu hastalar selekoksib ile tedavi edilirken dikkatle izlenmelidir. NSAİ ilaç tedavisi kesilince çoğu zaman tedavi öncesi duruma geri döner.

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.

Anafilaktoid reaksiyonlar:

Genel olarak NSAİ ilaçlarla 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 NSAİ ilaçları aldıktan sonra şiddetli, potansiyel olarak fatal

bronkospazm sergileyen astımlı hastalarda ortaya çıkar (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Deri reaksiyonları:

CELEBREX, diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi hastaneye kaldırılmaya hatta ölüme sebep olabilecek eksfoliyatif dermatit, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi cilt reaksiyonlarına sebep olabilir. 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.

Bu reaksiyonların görülme riski tedavinin erken döneminde en yüksektir. Reaksiyonlar çoğunlukla tedavinin ilk ayında ortaya çıkmaktadır.

Selekoksib kullanan hastalarda ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi ve anjiyoödem) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). 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 Kontrendikasyonlar). 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, hemoglobin ya da hematokrit düzeyleri kontrol edilmelidir. Trombosit agregasyonunu inhibe eden NSAİ ilaçların 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.

Hamilelik

Geç hamileliklerde, ductus arteriosusun erken kapanmasına sebebiyet verebileceğinden 30 haftadan itibaren CELEBREX kullanımından kaçınılmalıdır. (bakınız 4.6 Gebelik ve Laktasyon)

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 NSAİ ilaçlar arasında bronkospazmı da içeren çapraz reaksiyonlar bildirildiğinden selekoksib bu hastalarda kullanılmamalı, önceden astımı olan hastalarda ise dikkatle kullanılmalıdır. (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

Astım hikayesi veya aspirine duyarlı astımı olan hastalar fatal olabilen şiddetli bronkospazm ihtimaline karşı NSAİ ilaçlar 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 NSAİ ilaç 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.

CELEBREX 100 mg ve 200 mg kapsül laktoz ihtiva eder (sırasıyla 149.7 mg ve 49.8 mg). Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

CELEBREX her kapsülde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; içerdiği sodyum miktarı göz önüne alındığında herhangi bir yan etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

Varfarin: Varfarin ya da benzeri ilaçları alan hastalarda, özellikle selekoksib tedavisi başlandıktan 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Varfarinle eş zamanlı olarak selekoksib alan hastalarda, ağırlıklı olarak yaşlılarda, protrombin zamanındaki artışlara bağlı olarak, bazıları ölümcül olan kanama olayları bildirilmiştir.

ADE-inhibitörleri/Anjiyotensin II reseptör antagonistleri: NSAİ ilaçlar anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilirler. Bu ilaçlar ile eş zamanlı olarak selekoksib alan hastalarda, bu etkileşim göz önüne alınmalıdır. Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, ADE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri NSAİ ilaçlarla (selekoksib dahil) kombine edildiğinde, böbrek fonksiyonu bozulmuş olan bazı hastalarda (örneğin, dehidrate 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 eşzamanlı tedavinin başlatılması ile birlikte ve sonrasında periyodik olarak böbrek fonksiyonunun izlenmesi düşünülmelidir.

Siklosporin/Takrolimus: NSAİ ilaçların siklosporin veya takrolimus ile birlikte uygulanmasının, bu iki ilacın nefrotoksik etkilerini artırdığı öne sürülmüştür. Selekoksib bu ilaçlardan biriyle kombine edildiğinde böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

Aspirin: Selekoksib düşük doz aspirin ile birlikte kullanılabilir ancak KV profilaksi açısından aspirinin yerine geçmez. Bununla birlikte, selekoksibin aspirinle 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 Farmakodinamik özellikler).

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

Varfarin ile selekoksib beraber uygulandığında ciddi Gİ kanama olayları görülmüştür. Bu yüzden varfarin ve diğer oral antikoagülanlar ile birlikte selekoksib kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

NSAİ ilaçlar kullanan hastalarda beraberinde oral kortikosteroid kullanımı Gİ kanama riskini artırır.

Farmakokinetik etkileşimler

Selekoksibin diğer ilaçlar üzerindeki etkisi

Selekoksib, CYP2D6'nın bir inhibitörüdür. Selekoksib tedavisi sırasında, CYP2D6 substratı dekstrometorfanın plazma konsantrasyonları %136 yükselmiştir. Bu enzimin substratları olan ilaçların plazma konsantrasyonları, eşzamanlı 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 artırılması gerekebilir.

Digoksin: Selekoksib ve digoksinin birlikte kullanımı ile ilgili herhangi bir etkileşim verisi bulunmamaktadır. Fakat bazı NSAİ ilaçlar ile serum digoksin seviyesinde artış oluşmuştur.

İn 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.

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

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

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

Bu bilgi, NSAİ ilaçların metotreksat toksisitesini artırma ihtimali olduğunu gösterdiği için, bu iki ilaç kombine edildiğinde metotreksatla ilgili toksisite açısından yeterli izlem yapılmalıdır.

Lityum: NSAİ ilaçlar, plazma lityum seviyelerinde artışa ve renal lityum klirensinde azalmaya neden olmaktadır (ortalama minimum lityum konsantrasyonunda %15 artış ve renal klirenste 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.

Diüretikler: NSAİ ilaçlar, bazı hastalarda furosemid ve tiazidlerin natriüretik etkilerini renal prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile azaltabilir. NSAİ ilaçlar ile kombine tedavide, hasta renal yetmezlik bulguları açısından yakından izlenmelidir.

Diğer ilaçların selekoksib üzerindeki etkileri

Selekoksib metabolizması temel olarak sitokrom P450 CYP2C9 yolu ile karaciğerde gerçekleşmektedir. CYP2C9 metabolizması zayıf olan ve yüksek sistemik selekoksib maruziyetine uğrayan bireylerde, CYP2C9 inhibitörleri ile eşzamanlı tedavi selekoksib seviyelerinde ek yükselmelere neden olabilir. CYP2C9 metabolizmasının zayıf olduğu bilinenlerde bu tür kombinasyonlardan kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 5.2 farmakokinetik özellikler).

Flukonazol (potent bir CYP2C9 inhibitörü): Flukonazol alan hastalarda tavsiye edilen selekoksib dozunun yarısı kullanılmalıdır. 200 mg tek doz selekoksib ve günde bir kez 200 mg flukonazolun eş zamanlı kullanımı selekoksib için C_{max} 'te %60 ve EAA'da %130'luk ortalama artışla sonuçlanmıştır. (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Bununla birlikte, rifampisin, karbamazepin ve barbitüratlar gibi CYP2C9 indükleyicilerinin eşzamanlı kullanımı, selekoksibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.

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, geriyatrik vb. özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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)

Selekoksib gebelikte ve etkin bir kontraseptif yöntem kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir. Tedavi sırasında gebe kalınması durumunda, selekoksib tedavisi kesilmelidir. (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyon ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarla yapılmış yeterli, kontrollü çalışma mevcut değildir. Yapılan hayvan çalışmalarında (sıçan ve tavşanlarda) malformasyonları da içeren üreme toksisitesi olguları gözlenmiştir (bkz.bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlarda gebelik sırasındaki risk bilinmemektedir, fakat göz ardı edilmemelidir. Selekoksib, prostaglandin sentezini inhibe eden diğer ilaçlar gibi, 3.trimesterde uterus atonisi ve duktus arteriosusun erken kapanmasına neden olabilir. Bu yüzden CELEBREX 3. Trimesterden sonra kullanılmamalıdır. Selekoksib gebelikte ve etkin bir kontraseptif yöntem kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir. Tedavi sırasında gebe kalınması durumunda, selekoksib kesilmelidir. (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyon ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Laktasyon dönemi

Selekoksib, emziren sıçanların sütüne plazmadakine benzer konsantrasyonlarda geçer. Sınırlı sayıda emziren kadına uygulandığında, anne sütüne geçişinin çok az olduğu gözlenmiştir. Selekoksib tedavisi gereken emziren annelerde, ilacın anne için önemi değerlendirilerek, ilacın ya da emzirmenin kesilmesi seçeneklerinden biri tercih edilmelidir (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Üreme yeteneği/Fertilite

Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Selekoksib kullanırken sersemlik, vertigo veya somnolans gözlenen hastalar, araç veya makina kullanımından kaçınılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfı ve sıklık (çok yaygın $\geq 1/10$; yaygın $\geq 1/100$ ila $<1/100$; yaygın olmayan $\geq 1/1.000$ ila $<1/100$; seyrek $\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$; çok seyrek $<1/10000$; 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 selekoksib dozları ile %0.01'den veya plasebo ile görüldenden daha yüksek sıklıkta rapor edilen advers reaksiyonlar. Bunlara ek olarak, karşılaştırma ilacı olarak selektif olmayan NSAİ ilaçların kullanıldığı ve yaklaşık 7400 artrit hastasının günlük 800 mg.'a kadar artan dozlarda

selekoksib kullandığı ve 1 yıl ya da daha uzun süre selekoksib tedavisi alan yaklaşık 2300 hasta içeren çalışmalarda rapor edilen advers reaksiyonlar. Bu ikinci gruba giren çalışmalarda selekoksib ile gözlenen advers reaksiyonlar, osteoartrit ve romatoid artrit hastalarında gözlenmiş olan ve aşağıda listelenen reaksiyonlar ile tutarlıdır.

- 3 yıla kadar 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. Tüm advers ilaç reaksiyonları rapor edilmediği ve güvenlik veri tabanına dahil edilmediğinden, bu reaksiyonların frekansları güvenilir bir biçimde belirlenmemektedir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

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

Kan ve lenf sistemi bozuklukları:

Yaygın olmayan: Anemi,

Seyrek: Lökopeni, trombositopeni

Bilinmiyor: Pansitopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları:

Yaygın: Alerjide şiddetlenme

Bilinmiyor: Ciddi alerjik reaksiyon, anafilaktik şok, anafilaksi

Psikiyatrik bozukluklar:

Yaygın:Uykusuzluk

Yaygın olmayan: Anksiyete, depresyon, yorgunluk

Seyrek: Konfüzyon

Bilinmiyor: Halüsinasyon

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Yaygın olmayan: Hiperkalemi

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın: Baş dönmesi, hipertoni

Yaygın olmayan: Parestezi, somnolans, serebral enfarktüs

Seyrek: Ataksi, tat değişikliği

Bilinmiyor: Baş ağrısı, ağırlaşmış epilepsi, aseptik menenjit, tat alma duyusu kaybı, anosmi, fatal intrakraniyal kanama

Göz bozuklukları:

Yaygın olmayan: Bulanık görme

Bilinmiyor: Konjonktivit, oküler kanama, retinal arter veya ven oklüzyonu

Kulak ve iç kulak bozuklukları:

Yaygın olmayan: Tinnitus, hipoakuzi¹

Kardiyak bozukluklar:

Yaygın: Miyokard enfarktüsü¹

Yaygın olmayan: Palpitasyon, taşikardi, kalp yetmezliği

Bilinmiyor: Aritmi

Vasküler bozukluklar

Çok yaygın: Hipertansiyon¹

Yaygın olmayan: Hipertansiyonun şiddetlenmesi,

Bilinmiyor: Vaskülit, flushing, pulmoner embolizm

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Öksürük, farenjit, rinit, dispne¹

Bilinmiyor: Bronkospazm

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Karın ağrısı, ishal, dispepsi, flatulans, kusma¹, disfaji¹

Yaygın olmayan: Kabızlık, geğirme, gastrit, stomatit, gastrointestinal inflamasyonda şiddetlenme

Seyrek:Gastrik, duodenal, özofageal, intestinal ve kolonik ülserasyon, özofajit, melena, intestinal perforasyon, pankreatit

Bilinmiyor: Bulantı, gastrointestinal kanama, kolit, kolitte şiddetlenme.

Hepato-biliyer bozukluklar

Yaygın olmayan: Anormal hepatik fonksiyon, SGOT ve SGPT değerlerinde artma

Seyrek: Hepatik enzimlerde yükselme

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği (bazen fatal olabilen veya karaciğer nakli gerektirebilen), fulminan hepatit (bazen fatal olabilen), karaciğer nekrozu, hepatit, sarılık

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın: Kaşıntı, döküntü

Yaygın olmayan: Ürtiker

Seyrek: Alopesi, fotosensitivite

Bilinmiyor: Ekimoz, büllöz erüpsiyon, eksfoliyatif dermatit, eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, anjiyoödem

Kas-iskelet sistemi ve bağ doku bozuklukları:

Yaygın olmayan: Bacak krampları
Bilinmiyor: Atralji, miyozit

Renal ve üriner sistem bozuklukları

Yaygın olmayan: Kreatinin düzeyinde artış, BUN düzeyinde artış
Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği, interstisyel nefrit, hiponatremi

Üreme sistemi ve meme bozuklukları:

Bilinmiyor: Menstrüel bozukluk

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar

Yaygın: Grip benzeri belirtiler, periferik ödem/ sıvı retansiyonu
Bilinmiyor: Göğüs ağrısı

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.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Selekoksib doz aşımı ile ilgili klinik deneyim mevcut değildir. Klinik olarak önemli advers etkiler olmadan, dokuz gün boyunca 1200 mg' a kadar tek doz ve 2x1200 mg' 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 dolaşımdan uzaklaştırılması için etkili bir yöntem olması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Non-steroidal anti-inflamatuar ve antiromatizmal ilaçlar;
NSAİ ilaçlar, Koksibler
ATC kodu : M01AH01

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

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 NSAİ ilaçlar 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.

Selekoksisib, kimyasal olarak diğer arilamin dışı sülfonamidlere (örneğin, tiazidler, furosemid) benzeyen, ancak arilamin sülfonamidlerden (örneğin, sülfametoksazol ve diğer sülfonamid antibiyotikleri) farklılık gösteren diaril-süstitüe edilmiş bir pirazoldür.

Yüksek selekoksisib 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 selekoksisibin trombosit agregasyonu ve kanama zamanı üzerinde bir etkisi olmamıştır.

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

- Selekoksisib, 12 haftaya kadar süren plasebo ve aktif kontrollü çalışmalara dahil edilen yaklaşık 4200 hastada, diz ve kalça OA hastalarında inflamasyon ve ağrının tedavisinde değerlendirmiştir.
- Bunun yanında, 24 haftaya kadar süren plasebo ve aktif kontrollü çalışmalarda yer alan yaklaşık 2100 RA hastasında, inflamasyon ve ağrının tedavisinde de değerlendirilmiştir. 200 mg - 400 mg günlük dozlardaki selekoksisib, uygulamadan sonraki 24 saat içinde ağrıda hafifleme sağlamıştır.
- Selekoksisib, 12 haftaya kadar süren plasebo ve aktif kontrollü çalışmalarda, 896 hastada ankilozan spondilitin semptomatik tedavisinde değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda 100 mg BID, 200mg QD, 200 mg BID ve 400 mg QD dozlarda selekoksisib, ağrı, global hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumda belirgin iyileşme sağlamıştır.

Başlangıçta ülserasyonu olmayan yaklaşık 4500 hastada planlı üst Gİ endoskopi de içeren, beş adet randomize, çift kör, kontrollü çalışma gerçekleştirilmiştir (selekoksisib dozları 50 mg - 400 mg BID). On iki hafta süreli endoskopi çalışmalarında, selekoksisibin (günlük 100 - 800 mg), naproksen (günlük 1000 mg) ve ibuprofene (günlük 2400 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 selekoksisib 200 mg BID ve 400 mg BID arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Prospektif, uzun süreli bir güvenlilik sonlanım çalışmasında (6 ila 15 ay süre, CLASS çalışması), 5800 OA ve 2200 RA hastasına selekoksisib 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- eşzamanlı olarak düşük dozda asetilsalisilik asit (≤ 325 mg/gün) almıştır. Primer sonlanım noktası olan komplike ülserler açısından (Gİ kanama, perforasyon veya obstrüksiyon olarak tanımlı), selekoksisib tek başına ibuprofen veya diklofenaktan anlamlı olarak farklı değildir. Ayrıca, selekoksisib ile NSAİİ grupları (ibuprofen ve diklofenak) kombine edilerek karşılaştırıldığında da komplike ülserler açısından anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır (bağıl risk 0.77, %95 CI 0.41-1.46). Kombine sonlanım noktası olan komplike ve semptomatik ülserler açısından, selekoksisib grubunda insidans NSAİİ grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşüktür (bağıl risk 0.66, %95 CI 0.45-0.97), ancak selekoksisib ve diklofenak arasında yapılan karşılaştırma için bu fark geçerli değildir. Selekoksisib ve eşzamanlı 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 hemoglobinin düşüşlerinin (>2 g/dL) insidansı, NSAİİ grubuna kıyasla selekoksib alan hastalarda anlamlı ölçüde daha düşük olmuştur (bağıl risk 0.29, %95 CI 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 güvenlik çalışmasında, GI 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=2246) karşılaştırıldığında günde iki kez 200 mg selekoksib ile tedavi edilen grupta (N=2238) daha düşük olmuştur (tanımlanmış GI kökenli düşüşler için % 1.1'e karşılık % 0.2, $p=0.004$; varsayılan GI kökenli düşüşler için % 2.4'e karşılık % 0.4, $p = 0.0001$). Perforasyon, obstrüksiyon ya da kanama gibi klinik olarak belirgin GI komplikasyon oranları çok düşüktür (her grup için 4-5 olgu) ve tedavi grupları arasında farklılık gözlenmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Selekoksibin farmakokinetiği yaklaşık 1500 bireyde değerlendirilmiştir. Selekoksib, aç karnına uygulandığında, iyi bir şekilde emilir ve yaklaşık 2-3 saat sonra doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Kapsüllerden oral biyoyararlanım, süspansiyon halinde (mevcut optimal oral dozaj formu) uygulamaya kıyasla yaklaşık %99'dur.

Aç karnına günde iki defa 200 mg'a kadar uygulamalarda, hem doruk plazma konsantrasyonları (C_{maks}), hem de eğri altında kalan alan (EAA) kabaca doz ile orantılıdır; daha yüksek dozlarda C_{maks} ve EAA doza göre daha az artış gösterir.

Gıdayla birlikte uygulama, (yüksek yağlı öğün) selekoksibin emiliminde yaklaşık 1 saatlik bir gecikmeye neden olur ve yaklaşık 4 saatlik bir T_{maks} değeri ve biyoyararlanımda yaklaşık % 20 artışla sonuçlanır. (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde, selekoksibe toplam sistemik maruziyet, selekoksib kapsül olarak uygulandığında ya da kapsül içeriği elma püresi üzerine serpildiğinde 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, konsantrasyondan bağımsızdır ve terapötik plazma konsantrasyonlarında yaklaşık %97'dir. Selekoksib kanda seçici olarak eritrositlere bağlanmaz.

Biyotransformasyon:

Selekoksib 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 selekoksib uygulanarak yapılan bir farmakokinetik çalışmada, diğer genotiplere sahip olanlarla karşılaştırıldığında CYP2C9*3/*3 genotipine sahip bireylerde 7. günde selekoksibin 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 selekoksib dikkatle uygulanmalıdır. Dozun önerilen en düşük dozun yarısına indirilmesi düşünülmelidir. (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Eliminasyon:

Selekoksib, başlıca hepatik metabolizmayla vücuttan elimine edilirken, alınan dozun %1'inden azı değişmeden idrarla atılır. Tekrarlanan dozlardan sonra eliminasyon yarı ömrü 8-12 saattir ve plazma klerensi yaklaşık 500ml/dak'dır. Tekrarlanan dozlarla kararlı durum konsantrasyonlarına 5. günden önce ulaşılır. Ana farmakokinetik parametreler (EAA, C_{max} , eliminasyon yarı ömrü) açısından gönüllüler arasındaki değişkenlik yaklaşık %30'dur. Genç ve sağlıklı gönüllülerde kararlı durumdaki ortalama dağılım hacmi 500L/70kg civarındadır; bu da selekoksibin dokulara geniş dağılımını göstermektedir. Klinik öncesi çalışmalar, ilacın kan-beyin bariyerini aştığını ortaya koymaktadır.

Doğrusallık-Doğrusal Olmayan Durum:

Yeterli veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

65 yaş üzeri popülasyonda selekoksib için ortalama C_{max} ve EAA değerlerinde bir buçuk ile iki kat artış vardır. Bu değişiklik, yaştan ziyade vücut ağırlığı ile ilişkilidir; ortalama vücut ağırlığı genç popülasyondan daha düşük olan yaşlı popülasyonda plazma selekoksib düzeyleri daha yüksek olmaktadır. Aynı nedenle, yaşlı kadınlar yaşlı erkeklerden daha yüksek plazma ilaç konsantrasyonlarına sahip olma eğilimindedir.

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, selekoksibin 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:

Hafif hepatik bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf A) selekoksibin plazma konsantrasyonları, benzer yaş ve cinsiyetteki kontrollerden anlamlı ölçüde farklı değildir. Orta derecede (Child-Pugh Sınıf B) hepatik bozukluğu olan hastalarda ise, plazma

konsantrasyonları benzer kontrollerde gözlenenin yaklaşık iki katıdır (Karaciğer yetmezliği olan hastalardaki uygulama için bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Böbrek yetmezliği:

Glomerüler filtrasyon hızında (GFR) yaşa bağlı azalmalar olan (ortalama $GFR > 65 \text{ mL/dak/1.73m}^2$) yaşlı gönüllülerde ve kronik stabil renal yetmezliği ($GFR 35-60 \text{ mL/dak/1.73m}^2$) olan hastalarda selekoksib farmakokinetiği normal renal fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırılabilir düzeydedir. Serum kreatinin düzeyi (ya da kreatinin klirensi) ve selekoksib klirensi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Şiddetli renal yetmezliğin selekoksib klirensini değiştirmesi beklenmez, çünkü selekoksibin asıl eliminasyon yolu, hepatik metabolizma ile inaktif metabolitlerine dönüştürülmek şeklindedir.

Renal Etkiler:

Günümüzde, COX-1 ve COX-2'nin renal fizyolojideki göreceli rolleri tamamıyla anlaşılmamıştır. Selekoksib PGE_2 ve 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 'nın (bir prostasiklin metaboliti) üriner atılımını azaltır fakat serum tromboksan B_2 (TXB_2) ve bir tromboksan metaboliti olan 11-dehidro- TXB_2 '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

Geleneksel embriyofetal toksisite çalışmalarında, serbest ilaca, maksimum önerilen günlük insan dozu (400 mg) ile elde edilenden yaklaşık olarak 5 kat (sıçan) ve 3 kat (tavşan) daha yüksek oranda sistemik maruziyeti olan sıçan fetuslarında doza bağlı olarak diafragmatik herni ve tavşan fetuslarında yine doza bağlı olarak KV malformasyonlar ortaya çıkmıştır. Sıçanlarda organogenetik dönemde maruziyeti de kapsayan peri-postnatal toksisite çalışmalarında da diafragmatik herni görülmüştür. Bu ikinci çalışmada, bu anomaliye neden olan en düşük sistemik maruziyet, önerilen maksimum günlük insan dozunun göre tahminen 3 katına denk gelmektedir.

Hayvanlarda erken embriyonik gelişim sırasında selekoksibe maruziyet, implantasyon öncesi ve sonrası kayıplar ile sonuçlanmıştır. Bunlar, prostaglandin sentezi inhibisyonu sonrası beklenen etkilerdir.

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

Geleneksel genotoksisite veya karsinogenisite çalışmaları baz alındığında, insanlar için KÜB'ün diğer bölümlerinde belirtilenlerin ötesinde spesifik bir tehlike gözlenmemiştir. 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
Sodyum lauril sülfat
Polividon, K30
Kroskarmeloz sodyum
Magnezyum stearat

Jelatin kapsül:
Titanjum dioksit
Jelatin

Mürekkep:
Altın Sarısı (SB-3002)
Shellac
Dehidre alkol (E1034800)
İzopropil alkol
Bütil alkol (E1013200)
Propilen glikol
Kuvvetli amonyak çözeltisi
Sarı demir (III) oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC-Al Blisterde; Her kutuda 30 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

107/53

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.03.2000

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ