

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CELGYN 100 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir kapsül;

#### Etkin madde:

Selekoksib 100 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Beyaz yada beyazımsı toz içeren flesh opak / flesh opak renkli kapsül.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

Günde iki defa uygulanan 400mg'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.

CELGYN 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 2x200mg'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 Genotipleme 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**

- CELGYN, selekoksibe veya yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda (bkz. Bölüm 6.1).
- CELGYN, sülfonamidlere karşı alerjik tipte reaksiyonlar göstermiş olan hastalarda
- Daha önce NSAİİ tedavisi ile ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü olan hastalarda
- Aktif peptik ülserasyon veya Gİ kanaması olan hastalarda

- CELGYN, daha önce asetilsalisilik asit (aspirin) ya da COX-2 spesifik inhibitörler dahil diğer non-steroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçları aldıktan sonra astım, akut rinit, nazal polip, anjiyonörotik ödem, ürtiker ya da diğer alerjik tipte reaksiyonlar görülen hastalarda kontrendikedir. Bu hastalarda, NSAİ ilaçlara karşı şiddetli, nadiren fatal, anafilaktoid reaksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir. (bkz. Bölüm 4.4).
- Gebelik döneminde, emziren annelerde ve etkin bir kontraseptif yöntem 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 5.3). Gebelik dönemindeki risk potansiyeli bilinmemekle birlikte, dışlanamaz.
- Emzirme döneminde kullanımı (bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3)
- Şiddetli karaciğer yetmezliği (serum albumin < 25 g/l veya Child-Pugh skoru  $\geq 10$ ) olan hastalarda
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastalar)
- İnflamatuvar 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)
- CELGYN 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 gözlemlenmeleri 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, eşzamanlı aspirin kullanımının NSAİ ilaç 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 NSAİ ilaç 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 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 hipertansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Tiazid ya da kıvrım diüretigi kullanan hastalarda NSAİ ilaç 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 hastalar yakından takip edilmelidir. Ayrıca diüretik ilaçlar ile tedavi gören hastalarda da hipovolemi ihtimaline karşı dikkatli olunmalıdır.

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

CELGYN 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 bağırsak ya da kalın bağırsak perforasyonu gibi fatal olabilen ciddi üst ve alt Gİ olaylar görülebilir. NSAİ ilaçlar kullanan hastalarda ciddi advers etkiler bulgu vermeksizin herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. NSAİ ilaç kullanımı ile gastrointestinal komplikasyon gelişme bir

zamanda ortaya çıkabilir. NSAİ ilaç kullanımı ile gastrointestinal komplikasyon gelişme riski artmış olan hastalarda (yaşlılar, başka bir NSAİ ilaç veya asetilsalisilik asidi beraber kullanan hastalar, glukokortikoid kullanan hastalar, alkol kullanan hastalar, daha öncesinde Gİ kanama veya ülser hikayesi olan hastalar gibi) dikkatli olunmalıdır.

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 ilaçlar 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. Farmakoepidemiyolojik 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.

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

### **NSAİ ilaçlar ile birlikte kullanımı:**

Selekoksib ile aspirin olmayan bir NSAİ ilacın birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

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

CELGYN 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.

Selekoksibin dahil olduğu NSAİ'ler renal toksisiteye neden olabilir. Selekoksib ile yapılan klinik çalışmalarda, selekoksibin karşılaştırıldığı NSAİ'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 selekoksib tedavisi alırken dikkatle izlenmelidir.

Selekoksib 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 selekoksib tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

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 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.



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 anjiyotensin II reseptör antagonistleri kullananlar ve yaşlılardır. Bu hastalar selekoksib ile tedavi edilirken dikkatle izlenmelidir. (bkz. Bölüm 4.5) NSAİ ilaç tedavisi kesilince çoğu zaman tedavi öncesi duruma geri dönülür.

### **İlerlemiş böbrek hastalığı:**

İlerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda CELGYN tedavisi önerilmez. Ancak, CELGYN 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 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).

### **Deri ve Sistemik Hipersensitivite reaksiyonları:**

CELGYN, kullanımı sırasında diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi hastaneye kaldırılmaya hatta ölüme sebep olabilecek ekfoliyatif dermatit, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi cilt reaksiyonları çok seyrek olarak bildirilmiştir. 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 gözlemlenmesi 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.

Selekoksisib 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 selekoksisib tedavisi kesilmelidir.

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

### **Hematolojik etkiler:**

Selekoksisib alan bazı hastalarda anemi ortaya çıkmıştır. Kontrollü klinik çalışmalarda anemi insidansı selekoksisible %0,6 iken, plaseboyla %0,4 olmuştur. Uzun süreli selekoksisib 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. CELGYN genel olarak trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT) veya parsiyel tromboplastin zamanını (PTT) etkilemez. CELGYN 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 CELGYN kullanımından kaçınılmalıdır. (bkz. Bölüm 4.6)

### **Kortikosteroid tedavisi:**

CELGYN'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 NSAİ ilaçlar 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 NSAİ İlaçlar kullanmadan önce doktorlarına danışmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Bu şekilde aspirine duyarlı hastalar CELGYN kullanmamaları daha önceden astımı olan hastalar ise CELGYN 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.

## **Genel**

CELGYN 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 NSAİ ilaçların 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).

Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz (inek sütü kaynaklı) eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Bu ilaç her kapsülde 30,82 mg laktoz (inek sütü kaynaklı) 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:*

NSAİ'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 NSAİ ilaçların, Gİ kanama üzerindeki etkisi sinerjiktir. Her iki ilacı birlikte kullananların Gİ kanama riski, ilaçları tek tek kullananlara göre daha yüksektir.

### *Antihipertansifler:*

NSAİ ilaçlar 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 NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve/veya diüretikler NSAİ ilaçlarla (selekoksib dahil) kombine edildiğinde, böbrek fonksiyonu bozulmuş olan bazı hastalarda (örneğin, 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 eşzamanlı 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:*

NSAİ ilaçların siklosporin veya takrolimus ile birlikte uygulanması, sırasıyla siklosporin veya takrolimusun nefrotoksik etkilerini arttırabilir. Selekoksib bu ilaçlardan biriyle kombine edildiğinde böbrek fonksiyonu izlenmelidir.

### *Asetilsalisilik asit*

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).

*SSRI:*

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

*Oral kortikosteroidler:*

NSAİ ilaçlar 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, 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.

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 artırır. Bu artışlar selekoksibin CYP2D6 substrat metabolizmasını inhibisyonu nedeniyle.

*CYP2C19 inhibisyonu*

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.

*Digoksin:*

Selekoksib ve digoksinin birlikte kullanımı ile ilgili herhangi bir etkileşim verisi bulunmamaktadır. Fakat bazı NSAİ ilaçlar 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, NSAİ ilaçların tavşan böbrek dokusunda metotreksat birikimini kompetitif olarak inhibe ettiği bildirilmiştir.

NSAİ ilaçların metotreksat toksisitesini artırma ihtimali olduğu için bu iki ilaç kombine edildiğinde metotreksat ile 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.

### *Oral kontraseptifler:*

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

### *Glibenklamid/ tolbutamid*

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

### *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*

#### *CYP2C9 zayıf metabolizörler*

CYP2C9 metabolizması zayıf olan ve yüksek sistemik selekoksib maruziyetine uğrayan bireylerde, flukonazol gibi CYP2C9 inhibitörleri ile eşzamanlı 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*

Selekoksib baskın olarak CYP2C9 tarafından metabolize edildiği için, 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 Cmaks'te %60 ve EAA'da %130'luk ortalama artışla sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.2). Bununla birlikte, rifampisin, karbamazepin ve barbitüratlar gibi CYP2C9 indükleyicilerinin eşzamanlı kullanımı, selekoksibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.

### *Ketokonazol ve antasitler*

Ketokonazol veya antasitlerin selekoksibin farmakokinetiği üzerine etkisi gözlenmemiştir.

### *Bitkisel ürünler ile etkileşim:*

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

### *Alkol ile etkileşim:*

CELGYN 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)**

Selekoksib gebelikte ve etkin bir kontraseptif yöntem kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir. Bu sebeple tedavi sırasında etkin bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır. Selekokoksibin oral kontraseptifler ile klinik etkileşimi yoktur (bkz. Bölüm 4.5). Tedavi sırasında gebe kalınması durumunda, selekoksib 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 geri dönüşlüdür.

Bu yüzden CELGYN 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. Selekoksisib kullanan emzirme dönemindeki 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 NSAİ ilaçların kullanımı yumurtalık foliküllerinin çatlamasını engeller veya geciktirebilir, bu durum bazı kadınlarda geri dönüşümlü infertilite ile ilişkilendirilmiştir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

CELGYN'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde küçük bir etkisi olabilir. CELGYN kullanırken sersemlik, vertigo veya somnolans gözlenen hastalar, araç veya makine kullanımından kaçınmalıdır. Selekoksisib 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 selekoksib dozları ile %0.01'den veya plasebo ile görülenden 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 [selekoksib ile adenom önlenmesi (APC) ve kolorektal sporadik adenomatoz polipler (PreSAP) çalışmaları; bkz. Bölüm 5.1, Farmakodinamik özellikler: 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 38102 hastadan oluşan çalışma havuzu ile elde edilen kümülatif meta analizlerine dayanmaktadır.

#### Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

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

#### Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Anemi,

Seyrek : Lökopeni, trombositopeni

Çok seyrek : Pansitopeni<sup>4</sup>

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

- Yaygın : Hipersensitivite  
Çok seyrek : Anafilaktik şok<sup>4</sup>, anafilaktik reaksiyon<sup>4</sup>

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

- Yaygın olmayan : Hiperkalemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

- Yaygın : Uykusuzluk  
Yaygın olmayan : Anksiyete, depresyon, bitkinlik  
Seyrek : Konfüzyonel durum, halüsinasyonlar<sup>4</sup>

### **Sinir sistemi hastalıkları**

- Yaygın : Baş dönmesi, hipertoni, baş ağrısı<sup>4</sup>  
Yaygın olmayan : Serebral enfarktüs<sup>1</sup>, parestezi, somnolans  
Seyrek : Ataksi, tat almada bozukluk  
Çok seyrek : İntrakraniyal kanama (fatal intrakraniyal kanama dahil)<sup>4</sup>, aseptik menenjit<sup>4</sup>, epilepsi (epilepsinin şiddetlenmesi dahil)<sup>4</sup>, tat almada duyu kaybı<sup>4</sup>, anosmi<sup>4</sup> (koku almada duyu kaybı)

### **Göz hastalıkları**

- Yaygın olmayan : Bulanık görme, konjonktivit<sup>4</sup>  
Seyrek : Gözde kanama<sup>4</sup>  
Çok seyrek : Retinal arter veya ven oklüzyonu<sup>4</sup>

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

- Yaygın olmayan : Tinnitus, hipoakuzi<sup>1</sup>

### **Kardiyak hastalıklar:**

- Yaygın : Miyokard enfarktüsü<sup>1</sup>  
Yaygın olmayan : Palpitasyon, taşikardi, kalp yetmezliği  
Seyrek : Aritmi<sup>4</sup>

### **Vasküler hastalıklar**

- Çok yaygın : Hipertansiyon<sup>1</sup> (hipertansiyonun şiddetlenmesi de dahil)

Seyrek : Pulmoner embolizm<sup>4</sup>, yüzde kızarma<sup>4</sup>  
Çok seyrek : Vaskülit

### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal bozukluklar**

Yaygın : Rinit (öksürük), farenjit, , dispne<sup>1</sup>  
Yaygın olmayan : Bronkospazm<sup>4</sup>  
Seyrek : Pnömoni<sup>4</sup>

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın : Bulantı<sup>4</sup>, karın ağrısı, ishal, dispepsi, flatulans, kusma<sup>1</sup>, disfaji<sup>1</sup>  
Yaygın olmayan : Kabızlık, geğirme, gastrit, stomatit, gastrointestinal inflamasyon (gastrointestinal inflamasyonda şiddetlenme),  
Seyrek : Gastrointestinal kanama<sup>4</sup>, gastrik ülser, duodenal ülser, özofageal ülser, intestinal ülser ve kalınbağırsak ülseri, intestinal perforasyon, özofajit, melena, pankreatit, kolit<sup>4</sup>.  
Bilinmiyor : Crohn hastalığı

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın olmayan : Anormal hepatik fonksiyon, yükselmiş hepatik enzimler (ALT<sup>5</sup> ve AST<sup>5</sup> değerlerinde artma da dahil)  
Seyrek : Hepatit<sup>4</sup>  
Çok seyrek : Karaciğer yetmezliği<sup>4</sup> (bazen fatal olabilen veya karaciğer nakli gerektirebilen), fulminan hepatit<sup>4</sup> (bazen fatal olabilen), karaciğer nekrozu<sup>4</sup>, kolestazis<sup>4</sup>, kolestatik hepatit<sup>4</sup>, sarılık<sup>4</sup>

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın : Kaşıntı, döküntü (jeneralize döküntü dahil)  
Yaygın olmayan : Ürtiker, ekimoz<sup>4</sup>  
Seyrek : Anjiyoödem<sup>4</sup>, alopesi, fotosensitivite  
Çok seyrek :Eksfoliyatif dermatit<sup>4</sup>, eritema multiforme<sup>4</sup>, Stevens-Johnson Sendromu<sup>4</sup>, toksik epidermal nekroliz<sup>4</sup>, eozinofil ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonları (DRESS) veya akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AJEP)<sup>4</sup>, büllöz erüpsiyon<sup>3</sup><sup>4</sup> (büllöz dermatit)

### **Kas -iskelet sistemi ve bağ doku hastalıkları:**

- Yaygın : Artralji<sup>4</sup>  
Yaygın olmayan : Kas krampları  
Çok seyrek : Miyozit<sup>4</sup>

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

- Yaygın olmayan : Kandaki kreatinin düzeyinde artış, Kan üre düzeyinde artış  
Seyrek : Akut böbrek yetmezliği<sup>4</sup>, hiponatremi<sup>4</sup>  
Çok seyrek : Tübülointerstisyel nefrit<sup>4</sup>, nefrotik sendrom<sup>4</sup>, glomerulonefrit, minimal lezyon<sup>4</sup>

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları:**

- Seyrek : Menstrüel bozukluk<sup>4</sup>  
Bilinmiyor : Dişi fertilitesinde azalma<sup>3</sup>

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar**

- Yaygın : İnfluenza-benzeri hastalık, periferel ödem/ sıvı retansiyonu  
Yaygın olmayan : Yüzde ödem, göğüs ağrısı<sup>4</sup>

### **Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel durumlar**

- Yaygın : Kaza sonucu yaralanma

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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, irritable 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 ekstremitte kırığı, kanda sodyum artışı.

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

<sup>4</sup> Sıklıklar, ilaca maruz kalan 38102 hastadan oluşan çalışma havuzu ile elde edilen kümülatif meta analizlerine dayanmaktadır.

<sup>5</sup> 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).

### Şüpheli 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 (TÜFAM) 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 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 dolaşımından uzaklaştırılması için etkili bir yöntem olması beklenmez.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Steroid olmayan anti-inflamatuvar ve antiromatizmal ilaçlar;

NSAİ ilaçlar, Koksibler

ATC Kodu : M01AH01

### Etki mekanizması

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 B<sub>2</sub> [TXB<sub>2</sub>] 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 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.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

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 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 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, 200 mg QD, 200 mg BID ve 400 mg QD dozlarında selekoksisib, ağrı, global hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumda belirgin iyileşme sağlamıştır.

Başlangıçta ülserasyonu olmayan yaklaşık 4.500 hastada planlı üst GI 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 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 güvenlilik 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- eşzamanlı olarak düşük dozda asetilsalisilik asit ( $\leq 325$ 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 (bağlı 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 (bağlı risk 0.66, %95 GA 0.45-0.97), ancak selekoksib ve diklofenak arasında yapılan karşılaştırma için bu fark geçerli değildir. Selekoksib 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 hemoglobin düşüşlerinin ( $>2$  g/dL) insidansı, NSAİİ grubuna kıyasla selekoksib alan hastalarda anlamlı ölçüde daha düşük olmuştur (bağlı 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 güvenlilik çalışmasında, Gİ kökenli olduğu bilinen ya da varsayılan hemoglobin ( $\geq 2$ g/dL) ve/veya hematokrit ( $\geq 10$ ) düşüşü olan hastaların yüzdesi, diklofenak SR 2x75 mg artı günde bir kez 20 mg omeprazol ile tedavi edilen grupta (N=2.246) karşılaştırıldığında günde iki kez 200 mg selekoksib ile tedavi edilen grupta (N=2.238) 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.



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 kardiyovasküler 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, kardiyovasküler 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 kardiyovasküler risk görülmemiştir. Benzer bir birleşik sonlanım noktası (kardiyovasküler 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**

<b>Tedavi Edilmesi Amaçlanan Popülasyon Analizi (ITT, 30 ay boyunca)</b>			
	<b>Selekoksib 100-200 mg günde iki kez</b>	<b>İbuprofen 600-800 mg günde üç kez</b>	<b>Naproksen 375-500 mg günde iki kez</b>
N	8072	8.040	7.969
Olayların görüldüğü hasta sayısı	188 (%2,3)	218 (%2,7)	201 (%2,5)
İkili Grup Karşılaştırması	<b>Selekoksib ve Naproksen</b>	<b>Selekoksib ve İbuprofen</b>	<b>İbuprofen ve Naproksen</b>
HR (%95 GA)	0,93 (0,76, 1,13)	0,86 (0,70, 1,04)	1,08 (0,89, 1,31)
<b>Modifiye Edilmiş Tedavi Edilmesi Amaçlanan Popülasyon Analizi (mITT, 43 ay boyunca tedavi)</b>			

	<b>Selekoksisib 100-200 mg günde iki kez</b>	<b>İbuprofen 600-800 mg günde üç kez</b>	<b>Naproksten 375-500 mg günde iki kez</b>
N	<b>8.030</b>	<b>7.990</b>	<b>7.933</b>
Olayların görüldüğü hasta sayısı	134 (%1,7)	155 (%1,9)	144 (%1,8)
İkili Grup Karşılaştırması	<b>Selekoksisib ve Naproksten</b>	<b>Selekoksisib ve İbuprofen</b>	<b>İbuprofen ve Naproksten</b>
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 naproksten ile kardiyovasküler advers etkiler bakımından noninferior olduğunu göstermektedir. Koksibler de dahil olmak üzere NSAİ ilaç sınıfına ilişkin kardiyovasküler riskler doza bağlıdır, 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 serpiildiğinde 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. Selekoksisib 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 konjüгатından 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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, selekoksib bu hasta grubunda kontrendikedir.

Selekoksible böbrek yetmezliği deneyimi azdır. Selekoksibin 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 hepatik metabolizmayla vücuttan elimine edilirken, alınan dozun %1'inden azı değişmeden idrarla atılır. Selekoksibe maruziyetteki olgular arası değişkenlik yaklaşık 10 kattır. Selekoksib 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 selekoksib için ortalama C<sub>max</sub> 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 selekoksib düzeyleri daha yüksek olmaktadır. Özellikle yaşlı kadınlarda selekoksibin 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, 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:

Normal karaciğer fonksiyonu olan bireylerle karşılaştırıldığında hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda selekoksibin ortalama Cmaks 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 selekoksib kullanımı kontrendikedir.

### Böbrek yetmezliği:

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

### Renal Etkiler:

Günümüzde, COX-1 ve COX-2'nin renal fizyolojideki göreceli rolleri tamamıyla anlaşılmamıştır. Selekoksib PGE2 ve 6-keto-PGF1 $\alpha$ '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 karsinojenisite çalışmalarına dayanılarak insanlar için özel bir risk olmadığını göstermiştir.

$\geq 150$  mg/kg/günlük ( $AUC^{0-24}$  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  $\geq 30$  mg/kg/günlük ( $AUC^{0-24}$  ile ölçülen şekilde günde iki kez 200 mg'lık insan maruziyetinin yaklaşık 6 katı) oral dozlarda selekoksib verildiğinde diyafragmatik fitıklarda 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 (inek sütü kaynaklı)

Sodyum lauril sülfat (E487)

Kroskarmeloz sodyum (E468)

Povidon

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit (E171)

Jelatin (sığır kaynaklı)

Kırmızı demir oksit

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

#### **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriği**

CELGYN 100 mg kapsül, 20 kapsül, opak PVC/Alu blister ambalajda kullanma talimatı ile birlikte ambalajlanır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar / İstanbul

#### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2018/269

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 18.05.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**