

LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onsenal 200 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 200 mg selekoksibia.
Apuaine: Laktoosimonohydraatti 49,8 mg.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Valkoinen, läpikuultamaton kapseli, jossa on kaksi kullanväristä raitaa. Raidoissa on merkinnät 7767 ja 200.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Onsenal on tarkoitettu suoliston adenomatoottisten polyyppien lukumäärän vähentämiseen perinnöllisessä adenomatoottisessa polypoosissa (FAP) leikkauksen ja tähystysseurannan liitännäishoitona (ks. kohta 4.4).

Onsenalin vähentämän polyyppikuormituksen vaikutusta suolistosyövän riskiin ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Suositusannos on kaksi 200 mg:n kapselia suun kautta kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

FAP:n tavanomaista lääketieteellistä hoitoa on jatkettava selekoksibihoidon aikana. Suositeltu enimmäisannos on 800 mg vuorokaudessa.

Maksan vajaatoiminta: Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (seerumin albumiini 25–35 g/l) sairastavilla potilailla selekoksibin suositeltu vuorokausiannos on puolitettava (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Varovaisuutta on noudatettava, koska kokemusta tällaisten potilaiden hoidosta yli 200 mg:n annoksilla ei ole.

Munuaisten vajaatoiminta: Kokemukset selekoksibin käytöstä lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ovat vähäisiä. Siksi varovaisuutta on noudatettava tällaisten potilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapsipotilaat: Kokemukset selekoksibin käytöstä FAP:n hoidossa alle 18-vuotiaille potilaille rajoittuvat yhteen pilottitutkimukseen hyvin pienellä potilasjoukolla. Näiden potilaiden saama selekoksibiannos oli enintään 16 mg/kg/vrk, mikä vastaa aikuisten FAP-potilaiden 800 mg:n suositusannosta (ks. kohta 5.1).

Hitaat CYP2C9-metaboloijat: Varovaisuutta on noudatettava selekoksibin annossa potilaille, joiden tiedetään tai epäillään olevan hitaita CYP2C9-metaboloijia genotyyppityksen tai aiempien tietojen / muihin CYP2C9-substraatteihin liittyvien aiempien kokemusten perusteella, koska annoksesta riippuvaisten haittavaikutusten riski on tällöin suurentunut.

Potilaat, joilla on CYP2C9*3 alleeli, ja erityisesti sellaiset potilaat, jotka ovat CYP2C9*3*3 genotyypiltään homotsygotteja, voivat altistua suuremmille selekoksibipitoisuuksille kuin minkä turvallisuutta on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Siksi suuren selekoksibialtistuksen riskiä on arvioitava huolellisesti hoidettaessa sellaisia FAP-potilaita, jotka ovat hitaita metaboloijia. Hoidon aloittamista tavanomaista pienemmällä annoksella on harkittava (ks. kohta 5.2).

Varoitukset: Annosta iäkkäille FAP-potilaille ei ole määritetty. Erityistä varovaisuutta olisi noudatettava tällaisten potilaiden hoidossa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille (ks. kohta 6.1).
- Tiedossa oleva yliherkkyys sulfonamideille.
- Aktiivisessa vaiheessa oleva peptinen haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto.
- Potilaat, joilla on ollut astmaa, akuuttia riniittiä, polyyppejä nenässä, angioneuroottista edeemaa, urtikariaa tai muita allergiatyypisiä reaktioita asetyylisalisyylihapon tai tulehduskipulääkkeiden (NSAID), mukaan lukien COX-2- (syklo-oksigenaasi-2) selektiivisten estäjien, käytön jälkeen.
- Raskaus ja raskauden mahdollisuus naisilla, jotka eivät käytä tehokasta ehkäisy menetelmää (ks. kohdat 4.5, 4.6 ja 5.3).
- Imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).
- Vaikea maksan toimintahäiriö (seerumin albumiini < 25 g/l tai Child-Pugh-pisteet ≥ 10) (luokka C).
- Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja kreatiniinipuhdistuma on arviolta < 30 ml/min.
- Tulehdusellinen suolistosairaus.
- Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV).
- Todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Perinnöllisen adenomatoottisen polypoosin (FAP) selekoksibihoitoa on tutkittu enintään kuusi kuukautta kestäneissä tutkimuksissa, eikä sen ole osoitettu pienentävän maha-suolikanavan tai muuntyyppisen syövän riskiä tai vähentävän leikkaustarvetta. Siksi FAP-potilaan tavanomaista hoitoa ei saa muuttaa selekoksibin samanaikaisen annon vuoksi. Erityisesti rutiinimaisten tähystysseurantojen tekemistä ei tulisi harventaa eikä FAP:iin liittyvää leikkausta myöhentää.

Ruoansulatuselimistö

Selekoksibilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt maha-suolikanavan yläosan komplikaatioita (perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoja), joista osa on johtanut kuolemaan. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin riski saada maha-suolikanavan komplikaatio tulehduskipulääkkeistä: iäkkäät potilaat; potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotakin muuta tulehduskipulääkettä tai asetyylisalisyylihappoa tai joilla on anamneesissa jokin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Maha-suolikanavan haittavaikutusten (maha-suolikanavan haavaumat tai muut maha-suolikanavan komplikaatiot) riski suurenee, jos selekoksibi otetaan samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa (pieninäkin annoksina). Kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa ei ole osoitettu merkittävää eroa maha-suolikanavan turvallisuudessa verrattaessa COX-2-selektiivisten estäjien ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmään (ks. 5.1). Seleksibin ja muiden tulehduskipulääkkeiden (muut kuin asetyylisalisyylihapo eli aspiriini) samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Sellaisille FAP-potilaille, joilla on ileorektaaliliitos tai ileoanaaliliitos, voi kehittyä anastomoottisia haavaumia. Jos potilaalla on anastomoottinen haavauma, hänelle ei saa antaa samanaikaista hoitoa verenhiyytymistä estävillä aineilla eikä asetyylisalisyylihapolla.

Veri ja imukudos / Sydän ja verisuonisto

Kun lumekontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa hoidettiin sporadisia adenomatoottisia polyypppejä selekoksibiannostuksilla 200 mg x 2/vrk ja 400 mg x 2/vrk, vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien (pääasiassa sydäninfarktin) määrä lisääntyi verrattuna lumelääkkeeseen (ks. kohta 5.1).

Koska selekoksibiini liittyvät sydän- ja verisuoniriskit suurenevät APC-tutkimuksessa, kun annostus oli 400 mg kahdesti vuorokaudessa (kohta 5.1), FAP-potilaan vaste selekoksibilille on tarkastettava uudelleen säännöllisesti, jotta FAP-potilaat, joille selekoksibi ei ole tehokas, välttyvät tarpeettomalta altistukselta (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Selekoksibia tulee käyttää vasta perusteellisen harkinnan jälkeen potilaille, joilla on merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esim. kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi) (ks. kohta 5.1).

COX-2-selektiiviset estäjät eivät korvaa asetyylilisäylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa, koska niillä ei ole vaikutusta verihiutaleisiin. Siksi verihiutaleiden toimintaa estävää hoitoa ei saa lopettaa (ks. kohta 5.1).

Muiden prostaglandiinisynteesiä tunnetusti estävien lääkevalmisteiden tavoin myös selekoksibin on havaittu aiheuttavan nesteretenttiota ja edeemaa. Siksi varovaisuutta on noudatettava selekoksibin käytössä potilailla, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydämen vasemman kammion toimintahäiriö tai hypertensio, sekä potilailla, joilla on entuudestaan jostain muusta syystä johtuva edeema: prostaglandiinin esto saattaa johtaa munuaistoiminnan heikkenemiseen ja nesteretentioon. Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, jos potilasta hoidetaan diureeteilla tai hän on muuten altis hypovolemialle.

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

Jos iäkkäällä potilaalla on hoitoa vaativa lievä tai keskivaikea sydämen toimintahäiriö, on noudatettava erityistä varovaisuutta ja potilasta on seurattava tarkoin. Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta ja erityisesti sydämen toimintahäiriöt ovat todennäköisempiä vanhuksilla, ja siksi heitä on seurattava lääketieteellisesti asianmukaisesti.

Munuaiset ja maksa

Tulehduskipulääkkeet, myös selekoksibi, voivat olla munuaistoksisia. Selekoksiibililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu samankaltaisia munuaisvaikutuksia kuin vertailuaineina käytetyillä tulehduskipulääkkeillä. Munuaistoksisuuden riski on suurin niillä potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta, sydämen vajaatoiminta, maksan toimintahäiriö, ja iäkkäillä potilailla. Tällaisia potilaita on seurattava tarkoin selekoksibihoiton aikana. Kokemus selekoksibista potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, on vähäistä. Siksi varovaisuutta on noudatettava tällaisten potilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Jos jonkin edellä kuvatun elinjärjestelmän toiminta heikkenee hoidon aikana, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava selekoksibihoiton lopettamista.

Ihoreaktiot

Selekoksibin käytön yhteydessä on joissakin erittäin harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu vaikeita joskus kuolemaan johtaneita ihoreaktioita, mukaan lukien eksfoliativinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa: useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Selekoksibia saavilla potilailla on raportoitu vaikeita yliherkkyyssreaktioita (anafylaksia ja angioedeemaa) (ks. kohta 4.8). Vaikeiden ihoreaktioiden tai yliherkkyyssreaktioiden riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt sulfonamidiallergiaa tai muuta

lääkeallergiaa (ks. kohta 4.3). Selekoksin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Muut

Varovaisuutta on noudatettava sellaisen potilaan hoidossa, jonka tiedetään olevan hidas CYP2C9-metaboloija (ks. kohta 5.2).

Selekoksin saattaa peittää kuumeen ja muut tulehduksen merkit.

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

Onsenal 200 mg kapselit sisältävät laktoosia (49,8 mg). Siksi tätä valmistetta ei tulisi antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosin tai galaktoosin imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Suurin osa yhteisvaikutustutkimuksista on tehty 200 mg:n selekoksiannoksella kahdesti vuorokaudessa (annos, jota voidaan käyttää nivelrikossa ja nivelreumassa). Siksi ei voida poissulkea mahdollisuutta, että 400 mg:n annos kahdesti vuorokaudessa saattaa olla edellistä merkittävämpi yhteisvaikutusten kannalta.

Verenhytytymistä estävää aktiivisuutta on seurattava varfariinia tai muita antikoagulantteja käyttävillä potilailla erityisesti parina ensimmäisenä päivänä selekoksihoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen, koska tällaisten potilaiden verenvuotokomplikaatioiden riski on suurentunut. Siksi suun kautta otettavia antikoagulantteja saavien potilaiden protrombiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin. Pidentyneen protrombiiniajan yhteydessä on raportoitu verenvuototapahtumia (pääasiassa iäkkäillä) artriittipotilailla, jotka olivat saaneet samanaikaisesti selekoksia ja varfariinia. Osa tällaisista verenvuototapahtumista on johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta. Kuten tulehduskipulääkityksessä, myös selekoksihoidossa akuutin munuaisten vajaatoiminnan (tavallisesti korjaantuva) riski voi suurentua joillakin potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (esim. elimistön kuivumisen tai korkean iän vuoksi), silloin kun hoitoon yhdistetään ACE:n estäjä tai angiotensiini II -reseptorin salpaaja. Siksi varovaisuutta on noudatettava tällaisen yhdistelmän annossa, erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaistoiminnan tutkimista on harkittava sekä tällaisen samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen että ajoittain sen jälkeen.

28 päivän kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaille, joilla oli lisinopriilillä hallinnassa oleva lievästi tai kohtalaisesti kohonnut verenpaine, annettiin selekoksia 200 mg x 2/vrk: verenpaineen vuorokausirekisteröinnissä keskimääräinen päivittäinen systolinen tai diastolinen verenpaine ei kohonnut kliinisesti merkittävästi lumehoitoon verrattuna. Niistä potilaista, jotka saivat 200 mg x 2/vrk selekoksia, 48 %:lla ei saavutettu vastetta lisinopriilillä viimeisellä vastaanottokäynnillä (määritelmä: mansetilla mitattu diastolinen verenpaine > 90 mmHg tai mansetilla mitattu diastolisen verenpaineen nousu > 10 % lähtötilanteeseen verrattuna) verrattuna 27 %:iin lumelääkkeellä hoidetuista potilaista; tämä ero oli tilastollisesti merkitsevä.

Tulehduskipulääkkeiden ja siklosporiini D -johdosten tai takrolimuusin samanaikaisen annon on esitetty lisäävän siklosporiinin ja takrolimuusin munuaistoksista vaikutusta. Jos selekoksia ja jotakin edellä mainituista lääkevalmisteista käytetään yhdessä, on seurattava munuaisten toimintaa.

Selekoksia voi käyttää yhdessä pienen asetyylisalisyylihappoannoksen kanssa, mutta sitä ei voida pitää asetyylisalisyylihapon korvaavana lääkeaineena sydän- ja verisuonitautien estohoidossa. Kuten

muillakin tulehduskipulääkkeillä, tutkimuksissa on todettu maha-suolikanavan haavaumien tai muiden maha-suolikanavan komplikaatioiden riskin suurenevan samanaikaisessa selekoksibin ja pienianoksisen asetyyliälsisyylihapon annossa verrattuna pelkkään selekoksibihoitoon (ks. kohta 5.1).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Selekoksibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Selekoksibi estää CYP2D6-entsyymiä lievästi. Selekoksihioidon aikana CYP2D6-substraatti dektrometorfaanin keskimääräinen pitoisuus plasmassa suureni 136 %. Sellaisten lääkevalmisteiden pitoisuudet plasmassa, jotka ovat CYP2D6-entsyymin substraatteja, voivat siis suurentua, jos selekoksibia käytetään samanaikaisesti. CYP2D6:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita ovat esimerkiksi masennuslääkkeet (trisykliset masennuslääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät), neuroleptit, rytmihäiriölääkkeet, jne. Yksilöllisesti annostitruuttujen CYP2D6-substraattien annosta on ehkä pienennettävä, kun selekoksihihoito aloitetaan, tai suurennettava, jos selekoksihihoito lopetetaan.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että selekoksibi saattaa jossain määrin estää CYP2C19:n katalysoimaa metaboliaa. Tämän *in vitro* -löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta. CYP2C19:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita ovat esimerkiksi diatsepaami, sitalopraami ja imipramiini.

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

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

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

Kun terveille tutkimushenkilöille annettiin samanaikaisesti 200 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa ja 450 mg litiumia kahdesti vuorokaudessa, litiumin huippupitoisuus suureni keskimäärin 16 % ja AUC-arvo 18 %. Siksi litiumhoitoa saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti, kun selekoksihihoito aloitetaan tai lopetetaan.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset selekoksiibiin

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

Koska selekoksibi metaboloituu pääasiassa CYP2C9:n välityksellä, sen suositusannos olisi puolitettava potilailla, jotka saavat flukonatsolia. Samanaikaisesti annettu 200 mg:n kerta-annos selekoksibia ja 200 mg flukonatsolia (potentti CYP2C9:n estäjä) kerran vuorokaudessa suurensi selekoksihibin huippupitoisuutta keskimäärin 60 % ja AUC-arvoa 130 % (vastaavia tutkimuksia ei ole tehty amiodaronilla tai muilla tunnetuilla CYP2C9:n estäjillä). CYP2C9:ää indusoivien lääkeaineiden, kuten rifampisiiniin, karbamatsepiiniin ja barbituraattien, samanaikainen käyttö voi pienentää selekoksihibin pitoisuutta plasmassa.

4.6 Raskaus ja imetys

Selekoksihibin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeet (rotat ja kanit) osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Muiden prostaglandiinisynteesiä estävien lääkevalmisteiden tavoin myös selekoksibi saattaa aiheuttaa

kohdun inertiaa ja sikiön valtimotiehyiden ennenaikaisen sulkeutumisen viimeisen raskauskolmanneksen aikana. Selekoksibi on vasta-aiheinen sekä raskaana olevilla että hedelmöitymiskykyisillä naisilla, jotka eivät käytä luotettavaa raskaudenehkäisyä (ks. kohta 4.3). Jos nainen tulee raskaaksi hoidon aikana, selekoksibihoito on lopetettava.

Selekoksibi erittyy imettävän rotan maitoon, ja sen pitoisuus maidossa on samaa luokkaa kuin plasmassa. Kun selekoksibia annettiin pienelle joukolle imettäviä naisia, sitä siirtyi äidinmaitoon erittäin vähän. Selekoksibia käyttävien naisten ei tule imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Jos potilaalla esiintyy selekoksibihoitoa aikana heite- tai kiertohuimausta tai uneliaisuutta, hänen ei tulisi ajaa autoa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

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

- Sellaiset raportoidut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys oli yli 0,01 % ja suurempi kuin lumelääkkeellä nivelrikko- ja nivelreumapotilailla 12:ssa lumelääkkeellä ja/tai vaikuttavalla aineella kontrolloidussa enintään 12-viikkoisessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa selekoksibiannos oli 100–800 mg/vrk. Lisätutkimuksissa, joissa käytettiin vertailuaineina epäselektiivisiä tulehduskipulääkkeitä, noin 7 400 artriittipotilasta sai selekoksibia enintään 800 mg/vrk. Näistä potilaista noin 2 300 sai hoitoa vähintään 1 vuoden ajan. Näissä lisätutkimuksissa havaitut selekoksibin haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia **taulukossa 1** lueteltujen nivelrikko- ja nivelreumapotilailla todettujen haittavaikutusten kanssa.
- Myyntiluvan saamisen jälkeen spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset ajanjaksolta, jonka aikana selekoksibihoitoa sai arviolta yli 70 miljoonaa potilasta (annokset, hoidon kesto ja käyttöaiheet vaihtelivat). Koska kaikkia haittavaikutuksia ei ilmoiteta myyntiluvan haltijalle eikä siten tallenneta turvallisuustietokantaan, näiden haittavaikutusten esiintymistiheyksiä ei voida määrittää luotettavasti.

TAULUKKO 1	Yleiset (≥ 1/100 – < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000 – < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000 – < 1/1 000)	Tuntematon (myyntiluvan jälkeen ilmoitetut)¹
Infektiot	Sinuitti, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio			
Veri ja imukudos		Anemia	Leukopenia, trombositopenia	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä	Allergian paheneminen			Vakavat allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki, anafylaksi
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Ahdistus, masennus, väsymys	Sekavuus	Aistiharhat
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperkalemia		

Hermosto	Heitehuimaus, liiallinen lihasjänteys	Tuntoharhat, uneliaisuus	Ataksia, makuaistin muutos	Päänsärky, epilepsian paheneminen, aseptinen meningiitti, ageusia, anosmia, kuolemaan johtava kallonsisäinen verenvuoto
Silmät		Näön sumeneminen		Silmän sidekalvotulehdus, silmän verenvuoto, verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukos
Kuulo ja tasapainoelin		Korvien soiminen		Kuulon heikkeneminen
Sydän		Sydämen vajaatoiminta, sydämentykytyks, takykardia	Sydäninfarkti ²	Sydämen rytmihäiriö
Verisuonisto		Kohonnut verenpaine, verenvammetaudin paheneminen		Kuumeitus ja punoitus, verisuonitulehdus, keuhkoembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielutulehdus, riniitti, yskä	Hengenahdistus		Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat	Ummetus, röyhtäily, mahatulehdus, suutulehdus, oksentelu, maha-suolikanavan tulehduksen paheneminen	Pohjukaissuolen, mahalaukun, ruokatorven, suolen ja paksusuolen haavautuminen, nielemishäiriöt, suolen perforaatio, ruokatorvitulehdus, veriulosteet, haimatulehdus	Pahoinvointi, akuutti haimatulehdus, maha-suolikanavan verenvuoto, koliitti/koliitin paheneminen
Maksa ja sappi		Epänormaali maksan toiminta, suurentuneet ASAT ja ALAT	Suurentuneet maksaentsyymit	Maksatulehdus, maksan vajaatoiminta, keltaisuus

Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, kutina	Nokkosihottuma	Hiustenlähtö, valoherkkyys	Mustelmat, rakkulamuodostus, hilseilevä ihotulehdus, erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Jalkakrampit		Nivelkipu, lihastulehdus
Munuaiset ja virtsatiet		Suurentunut kreatiniini, suurentunut veren ureatyyppi		Akuutti munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinen nefriitti, hyponatremia
Sukupuolielimet ja rinnat				Kuukautishäiriö
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Vilustumista muistuttavat oireet, perifeerinen edeema / nesteretentio			Rintakipu
¹ Turvallisuustietokantaan spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset ajanjaksolta, jonka aikana selekoksibihoitoa sai arviolta yli 70 miljoonaa potilasta (annokset, hoidon kesto ja käyttöaiheet vaihtelivat). Siksi näiden reaktioiden esiintymistiheyksiä ei voida määrittää luotettavasti. Myyntiluvan saamisen jälkeen selekoksibia saaneilla ilmenneistä haittavaikutuksista on tässä lueteltu vain ne, joita ei ole jo ilmoitettu artriittitutkimusten (taulukko 1) tai polyypin estohoitotutkimusten kohdalla (taulukko 2). ² Yhteisanalyysi, jossa oli mukana 20 lumekontrolloitua tutkimusta, joiden kesto vaihteli yli 2 viikosta enintään 1 vuoteen ja joihin osallistui nivelrikko- ja nivelreumapotilaita: Sydäninfarkteja ilmeni selekoksibia 200 mg/vrk tai 400 mg/vrk saaneilla 0,7 tapantunaa enemmän 1 000 potilasta kohti (harvinainen haittavaikutus) kuin lumelääkettä saaneilla; aivohalvausten ilmaantuvuus selekoksibiryhmässä ei ollut suurempaa kuin lumelääkeryhmässä.				

Taulukossa 2 on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheysittäin muut haittavaikutukset, joita ilmeni lumelääkeryhmään verrattuna enemmän tutkimushenkilöillä, jotka saivat 400–800 mg/vrk selekoksibia enintään 3 vuotta kestäneissä kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa, jotka koskivat polyypin estohitoa (APC- ja PreSAP-tutkimukset; ks.kohta 5.1 Farmakodynamiikka: Sydän- ja verisuoniturvallisuus – pitkäaikaistutkimukset potilailla, joilla oli sporadisia adenomatoottisia polyyppejä).

TAULUKKO 2	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100–< 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000–< 1/100)
Infektiot		Korvainfektiot, sieni-infektiot (sieni-infektiot olivat pääasiassa ei-systeemisiä)	Helikobakteeri-infektiot, vyöruusu, ruusu, haavainfektiot, ientulehdus, sisäkorvatulehdus, bakteeri-infektiot

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Lipooma
Psyykkiset häiriöt			Unihäiriö
Hermosto			Aivoinfarkti
Silmät			Lasiaisellujat, silmän sidekalvon verenvuoto
Kuulo ja tasapainoelin			Kuulon äkillinen heikkeneminen
Sydän		Angina pectoris; sydäninfarkti	Epästabiili angina, aorttaläpän vuoto, sepelvaltimon ateroskleroosi, sinusbradykardia, sydämen eteisten hypertrofia
Verisuonisto	Kohonnut verenpaine*		Syvä laskimotukos, mustelma
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	Ääntöhäiriö
Ruoansulatuselimistö	Ripuli*	Pahoinvointi, ruokatorven refluksitauti, divertikkeli, oksentelu,* nielemishäiriö, ärtyvän suolen oireyhtymä	Vuotavat peräpukamat, tiheä ulostaminen, suun haavautuminen, suutulehdus
Iho ja ihonalainen kudος			Allerginen dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasspasmit	Gangliosolukasvain
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaiskivitauti, suurentunut veren kreatiniini	Nokturia
Sukupuolielimet ja rinnat		Eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu, eturauhastulehdus, suurentunut prostataspesifinen antigeeni	Emätinverenvuoto, rintojen kosketusarkuus, kuukautiskivut, munasarjojen kysta, vaihdevuosisoireet
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus	
Tutkimukset		Painonnousu	Arvo veressä suurentunut: kalium, natrium, hemoglobiini Arvo veressä pienentynyt: hematokriitti, testosteroni
Vammat ja myrkytykset			Jalkaterän murtuma, alaraajan murtuma, epikondyliitti, janteen repeämä, luunmurtuma

* Kohonnut verenpaine, oksentelu ja ripuli ovat taulukossa 2, koska niitä ilmoitettiin useammin näissä kolmivuotuisissa tutkimuksissa; taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset ovat peräisin 12 viikon tutkimuksista.

APC-tutkimusten lopullisten tulosten (asiantuntija-arvioitu) mukaan potilailla, jotka saivat 800 mg/vrk selekoksibia enintään 3 vuoden ajan, ilmeni 1 000 potilasta kohti 11 sydäninfarktitapahtumaa (yleinen haittavaikutus) ja 5 aivohalvausta (melko harvinainen haittavaikutus; aivohalvaustyyppäjä ei eritelty) enemmän kuin lumelääkkeellä.

4.9 Yliannostus

Kliinisiä kokemuksia yliannostuksesta kliinisissä tutkimuksissa ei ole. Terveille tutkimushenkilöille on annettu enintään 1 200 mg:n kerta-annoksia ja toistuvassa annossa enintään 1 200 mg kahdesti vuorokaudessa 9 päivän ajan ilman kliinisesti merkittäviä haittatapahtumia. Jos yliannostusta epäillään, on annettava asianmukaista lääketieteellistä tukihoitoa, esimerkiksi tehtävä mahahuuhtelu, tarkkailtava potilaan kliinistä tilaa ja aloitettava tarvittaessa oireenmukainen hoito. Dialyysi ei todennäköisesti ole tehokas menetelmä lääkevalmisteen elimistöstä poistamiseksi, koska se sitoutuu proteiineihin suuressa määrin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XX33

Selekoksibi on diaryylisubstituoitu pyratsoli, joka muistuttaa kemiallisesti muita nonaryyliamiinisulfonamideja (esim. tiatsidit, furosemiidi), mutta eroaa aryylamiinisulfonamideista (esim. sulfametoksatsoli ja muut sulfonamidiantibiootit).

Selekoksibi on suun kautta annettava syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2) selektiivinen estäjä. Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin FAP:n hoidossa käytettävä annos 400 mg kahdesti vuorokaudessa, ei havaittu tilastollisesti merkitsevää COX-1:n estoa (arvioituna tromboksaani B₂:n (TxB₂) muodostumisen estolla *ex vivo*).

Prostaglandiinit muodostuvat syklo-oksigenaasin vaikutuksesta. Siitä on tunnistettu kaksi muotoa, COX-1 ja COX-2. COX-2 on entsyymien muoto, joka indusoituu tulehdustekijöiden vaikutuksesta ja jonka oletetaan olevan ensisijaisesti vastuussa kipua, tulehdusta ja kuumetta aiheuttavien prostanoidien synteesistä. Kohonneita COX-2-tasoja löydetään monista premaligneista leesioista (kuten adenomatoottisista kolorektaalisista polyyypeista) ja epiteelisyövistä. Perinnöllinen adenomatoottinen polypoosi (FAP) on geneettinen sairaus, joka johtuu kasvunrajoitegeenin, *adenomatous polyposis coli* (APC) -geenin, autosomaalisesta dominantista geenimuutoksesta. Polyyypit, joissa on APC-mutaatio, ilmentävät COX-2:ta liikaa. Jos tällaisia polyyypejä ei hoideta, ne jatkavat kasvuaan ja suurenemistaan paksu- tai peräsuoleessa. Tästä seuraa käytännössä kaikissa tapauksissa kolorektaalisyyöpä. COX-2 osallistuu luultavasti myös ovulaatioon, implantaatioon ja sikiön valtimotiehyen sulkeutumiseen, munuaistoiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktio, kivun aistiminen ja kognitiivinen toiminta). Se saattaa vaikuttaa myös haavan paranemiseen. COX-2 on tunnistettu ihmisellä mahahaavoja ympäröivässä kudoksessa, mutta sen merkitystä haavojen paranemisessa ei ole vahvistettu.

Erolla, joka liittyy verihiutaleiden aktiivisuuteen joidenkin COX-1:tä estävien tulehduskipulääkkeiden ja COX-2-selektiivisten estäjien välillä, voi olla kliinistä merkitystä potilaille, joilla on tromboembolisten reaktioiden riski. COX-2:n estäjät vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihiutaleiden tromboksaaniin.

Annoksesta riippuvaista vaikutusta TxB₂:n muodostumiseen on havaittu suurien selekoksibiannosten jälkeen. Kuitenkin terveillä tutkimushenkilöillä tehdyt pienet tutkimukset, joissa annettiin toistuvasti 600 mg kahdesti päivässä (kolminkertainen annos verrattuna suurimpaan suositusannokseen), selekoksibilla ei ollut vaikutusta verihiutaleiden aggregaatioon eikä verenvuotoaikaan lumelääkkeeseen verrattuna.

Kokeellinen näyttö osoittaa, että selekoksibin vaikutusmekanismi(t), jonka/joiden ansiosta kasvain tuhoutuu, saattaa liittyä apoptoosin induktioon ja angiogeneesin estoon. COX-2:n eston seuraukset kasvaimen elinkykyisyydelle eivät ehkä liity inflammaatioon.

Selekoksibi estää kasvainmuodostusta paksusuolisyövän prekliinisissä COX-2:ta yli-ilmentävissä malleissa, oli pa kyseessä kemiallinen (rotan AOM-malli) tai geneettinen (MIN-hiirimalli) mutaatio.

Selekoksibin on osoitettu vähentävän adenomatoottisten kolorektaalisten polyyppien lukumäärää ja kokoa. Eräseen satunnaistettuun ja lumekontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen osallistui 83 FAP-potilasta. Tutkimusjoukkoon kuului 58 potilasta, joille oli aiemmin tehty subtotaalinen tai totaalinen kolektomia, ja 25 potilasta, joilta paksusuolta ei ollut leikattu. Kolmellatoista potilaalla oli heikko FAP-fenotyyppi. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen kolorektaalisten polyyppien lukumäärä oli vähentynyt keskimäärin 28 % (SD $\pm$ 24 %) potilailla, jotka saivat 400 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa. Tämä hoito oli tilastollisesti ylivoimainen lumelääkkeeseen verrattuna (keskiarvo 5 %, SD $\pm$ 16 %) Havaintojen mukaan selekoksibihoito pienensi myös pohjukaissuolen adenooman pinta-alaa lumelääkkeeseen verrattuna huomattavasti (14,5 % / 400 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa vs 1,4 % / lumelääke), ei kuitenkaan tilastollisesti merkitsevästi.

Pilottitutkimus nuorilla potilailla, joilla oli perinnöllinen adenomatoottinen polypoosi: Yhteensä 18 iältään 10–14-vuotiaasta lasta, jotka olivat geno- tai -fenotyyppiltään FAP-positiivisia, sai joko 4 mg/kg/vrk selekoksibia (4 potilasta vs 2 potilasta, jotka saivat lumelääkettä), 8 mg/kg/vrk selekoksibia (4 potilasta vs 2 potilasta, jotka saivat lumelääkettä) tai 16 mg/kg/vrk selekoksibia (4 potilasta vs 2 potilasta, jotka saivat lumelääkettä). Tulosten mukaan polyyppikuorma pieneni tilastollisesti merkitsevästi kaikissa selekoksibiryhmissä verrattuna vastaaviin lumelääkeryhmiin. Suurin pienenemä todettiin potilailla, joiden selekoksibiannos oli 16 mg/kg/vrk, joka vastaa aikuisen FAP-potilaan suositusannosta 800 mg/vrk. Arvioituaan turvallisuustietoja yksityiskohtaisesti riippumaton seurantarvymä teki johtopäätöksen, että selekoksibiannosta 16 mg/kg/vrk voi suositella nuorille FAP-potilaille tehtäviin jatkotutkimuksiin.

Pitkäaikaista sydän- ja verisuonitoksisuutta ei ole arvioitu selekoksibilille altistetuilla lapsilla, eikä tiedetä, onko pitkäaikaisriski samankaltainen kuin aikuisilla, jotka on altistettu selekoksibilille tai muille selektiivisille COX-2:n estäjille ja epäselektiivisille tulehduskipulääkkeille (ks. kohta 4.4; Sydän ja verisuonisto).

Sydän- ja verisuoniturvallisuus – pitkäaikaistutkimukset potilailla, joilla oli sporadisia adenomatoottisia polyyppjejä: Selekoksibilla on tehty kaksi tutkimusta tutkimushenkilöillä, joilla oli sporadisia adenomatoottisia polyyppjejä: APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) ja PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). APC-tutkimuksen kolmivuotinen selekoksibihoito lisäsi yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus) (asiantuntija-arvioitu) ilmaantuvuutta annoksen mukaan lumelääkkeeseen verrattuna. PreSAP-tutkimuksessa saman päätetapahtuman riski ei suurentunut tilastollisesti merkitsevästi.

APC-tutkimuksessa yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus) (asiantuntija-arvioitu) suhteellinen riski oli lumelääkkeeseen verrattuna 3,4 (95 % CI 1,4–8,5), kun selekoksibiannostus oli 400 mg x 2/vrk, ja 2,8 (95 % CI 1,1–7,2), kun selekoksibiannostus oli 200 mg x 2/vrk. Tämän yhdistetyn päätetapahtuman kumulatiiviset esiintymistiheydet olivat edellä mainituissa selekoksibin annosryhmissä kolmen vuoden ajanjaksolla 3,0 % (20/671 tutkimushenkilöä) ja 2,5 % (17/685 tutkimushenkilöä) verrattuna lumelääkeryhmän 0,9 %:iin (6/679 tutkimushenkilöä). Esiintymistiheyksien suureneminen kummassakin selekoksibin annosryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna johtui pääasiassa sydäninfarktin esiintymistiheyden suurenemisesta.

PreSAP-tutkimuksessa tämän saman yhdistetyn päätetapahtuman suhteellinen riski (asiantuntija-arvioitu) oli lumelääkkeeseen verrattuna 1,2 (95 % CI 0,6–2,4), kun selekoksibiannostus oli 400 mg x 1/vrk. Tämän yhdistetyn päätetapahtuman kumulatiiviset esiintymistiheydet olivat kolmen vuoden ajanjaksolla 2,3 % (21/933 tutkimushenkilöä) selekoksibilla ja 1,9 % (12/628 tutkimushenkilöä) lumelääkkeellä. Sydäninfarktin esiintymistiheys (asiantuntija-arvioitu) oli 1,0 % (9/933 tutkimushenkilöä) selekoksibiannostuksella 400 mg x 1/vrk, ja 0,6 % (4/628) lumelääkkeellä.

Kolmannen pitkäaikaistutkimuksen (ADAPT, the Alzheimer’s Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) mukaan 200 mg x 2/vrk selekoksibia ei suurentanut sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä

merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna. Lumelääkkeeseen verrattuna saman päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) suhteellinen riski oli 1,14 (95 % CI 0,61–2,12), kun selekoksibiannostus oli 200 mg x 2/vrk. Sydäninfarktin esiintymistiheys oli 1,1 % (8/717 potilasta), kun selekoksibiannostus oli 200 mg x 2/vrk, ja 1,2 % (13/1 070 potilasta) lumelääkkeellä.

Myös tulokset kontrolloitujen ja satunnaistettujen tutkimusten yhteisanalyysistä viittaavat siihen, että selekoksibin käyttöön saattaa liittyä sydän- ja verisuonitapahtumien riski verrattuna lumelääkkeeseen; analyysissä saatiin selekoksibiannokseen perustuvaa näyttöä riskieroista.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa johtuen sairauden harvinaisuudesta. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Selekoksibi imeytyy hyvin, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–3 tunnin kuluttua. Lääkkeen ottaminen ruoan (runsasrasvainen ateria) kanssa myöhentää imeytymistä noin tunnilla ja suurentaa kokonaisimeytymistä (AUC) 10–20 %.

Selekoksibi eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Alle 1 % annoksesta kulkeutuu muuttumattomana virtsaan. Selekoksiibialtistus eri yksilöillä vaihtelee noin 10-kertaisesti. Selekoksiibin farmakokinetiikka ei riipu annoksesta eikä ajasta, kun käytetään hoitoannoksia. Kun selekoksiibin pitoisuus plasmassa on terapeuttinen, se sitoutuu noin 97-prosenttisesti plasman proteiineihin. Se ei sitoudu ensisijaisesti punasoluihin. Eliminaation puoliintumisaika on 8–12 tuntia. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan viiden hoitopäivän kuluessa. Farmakologinen aktiivisuus perustuu kanta-aineeseen. Verenkierrosta löydettävät päämetaboliitit eivät havaittavasti estä COX-1- tai COX-2-entsyymejä.

Selekoksibi metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450 CYP2C9:n välityksellä. Ihmisen plasmasta on tunnistettu kolme metaboliittia, jotka ovat inaktiivisia COX-1:n tai COX-2:n estäjinä: primäärinen alkoholi, vastaava karboksyylihapo ja sen glukuronidikonjugaatti. Sytokromi P450 CYP2C9 -aktiivisuus on vähäisempää yksilöillä, joilla on entsyymiaktiiviteetin vähenemistä aiheuttava geneettinen polymorfismi (esim. henkilöt, jotka ovat homotsygoottisia CYP2C9*3-polymorfismin suhteen).

Farmakokineettisessä tutkimuksessa annettiin 200 mg x 1/vrk selekoksibia terveille vapaaehtoisille, joiden genotyyppiä oli todettu CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 tai CYP2C9*3/*3: muihin genotyypeihin verrattuna selekoksiibin mediaani C_{max} -arvo oli noin nelinkertainen ja AUC_{0-24} noin seitsenkertainen päivänä 7 tutkimushenkilöillä, joiden genotyyppi oli CYP2C9*3/*3. Kolmessa erillisessä kerta-annostutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 5 tutkimushenkilöä, joiden genotyyppi oli CYP2C9*3/*3, kerta-annoksen AUC_{0-24} -arvo noin kolminkertaistui verrattuna normaalisti metaboloiviin tutkimushenkilöihin. Homotsygoottisen *3/*3-genotyypin esiintymistiheys eri roturyhmissä on arviolta 0,3–1,0 %.

Varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden selekoksiibihoidossa, joiden tiedetään tai epäillään olevan hitaita CYP2C9-metaboloijia aiempien tietojen tai muista CYP2C9-substraateista saatujen aiempien kokemusten perusteella (ks. kohta 4.2).

Selekoksiibin farmakokineettisissä parametreissa ei ole todettu kliinisesti merkitseviä eroja afroamerikkalaisten ja valkoihoisten välillä. Iäkkäillä naisilla (yli 65-vuotiaat) selekoksiibin pitoisuus plasmassa on lisääntynyt noin 100 %:lla.

Kun verrattiin tutkimushenkilöitä, joilla maksa toimi normaalisti, potilaisiin, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, viimeksi mainituilla selekoksiibin huippupitoisuus suureni keskimäärin 53 % ja AUC -arvo 26 %. Kun annos oli 200 mg vuorokaudessa, vastaavat arvot keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa

sairastavilla potilailla olivat 41 % ja 146 %. Lievää tai keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavien potilaiden metabolinen kapasiteetti oli parhaiten verrannollinen heidän albumiiniarvoihinsa. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (seerumin albumiini 25–35 g/l) sairastavilla FAP-potilailla selekoksibin suositeltu vuorokausiannos on puolitettava. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (seerumin albumiini < 25 g/l) sairastavia ei ole tutkittu, ja selekoksibi on vasta-aiheinen näillä potilailla.

Selekoksibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta se ei odotettavasti muutu merkittävästi näillä potilailla, koska selekoksibi eliminoituu pääasiassa maksassa metaboloitumalla. Selekoksin käytöstä munuaisten vajaatoiminnassa on vain vähän tietoa, ja siksi varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia. Vaikea munuaisten vajaatoiminta on käytön vasta-aihe.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kun tavanomaisissa alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa systeeminen altistus sitoutumattomalle selekoksibilille oli noin kolminkertainen (rotta) ja kaksinkertainen (kani) verrattuna altistuksiin, jotka saavutetaan ihmiselle suositellulla vuorokausiannoksella (800 mg), seurauksena oli annoksesta riippuvainen palleatyrä rotan sikiöillä ja sydämen ja verisuonten epämuodostumia kanin sikiöillä. Palleatyrää todettiin myös rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisessa toksisuustutkimuksessa, johon sisältyi altistus organogeneettisessä vaiheessa. Tässä tutkimuksessa pienin systeeminen altistus, jolla tämä anomalia ilmeni yksittäisessä eläimessä, vastasi arviolta kaksinkertaista suositeltua vuorokausiannosta (800 mg) ihmisellä.

Eläimillä selekoksibialtistus alkion varhaisessa kehitysvaiheessa johti alkiokuolemiin sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen. Nämä vaikutukset johtuvat oletettavasti prostaglandiinisynteesin estosta.

Selekoksibi kulkeutui rotan maitoon. Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa havaittiin toksisia vaikutuksia poikasissa.

Kahden vuoden toksisuustutkimuksissa havaittiin, että suuret annokset lisäsivät urosrotilla trombooseja muualla kuin lisämunuaislaskimossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapseli sisältää:

Laktoosimonohydraatti
Natriumlauryylisulfaatti
Povidoni K30
Kroskarmelloosiinatrium
Magnesiumstearaatti

Kapselikuori sisältää:

Liivate
Titaanidioksidi (E171)

Painoväri sisältää:

Sellakka
Propyleeniglykoli
Rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas tai läpikuultamaton PVC/Aclar/alumiini-läpipainoliуска.

Pakkauskoot: 10 tai 60 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/03/259/001-004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.10.2003 / 17.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onsenal 400 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 400 mg selekoksibia.
Apuaine: Laktoosimonohydraatti 99,6 mg.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Valkoinen, läpikuultamaton, kaksi vihreää raitaa. Raidoissa on merkinnät 7767 ja 400.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Onsenal on tarkoitettu suoliston adenomatoottisten polyyppien lukumäärän vähentämiseen perinnöllisessä adenomatoottisessa polypoosissa (FAP) leikkauksen ja tähystysseurannan liitännäishoitona (ks. kohta 4.4).

Onsenalin vähentämän polyyppikuormituksen vaikutusta suolistosyövän riskiin ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Suositusannos on yksi 400 mg:n kapseli suun kautta kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

FAP:n tavanomaista lääketieteellistä hoitoa on jatkettava selekoksibihoidon aikana. Suositeltu enimmäisannos on 800 mg vuorokaudessa.

Maksan vajaatoiminta: Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (seerumin albumiini 25–35 g/l) sairastavilla potilailla selekoksibin suositeltu vuorokausiannos on puolitettava (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Varovaisuutta on noudatettava, koska kokemusta tällaisten potilaiden hoidosta yli 200 mg:n annoksilla ei ole.

Munuaisten vajaatoiminta: Kokemukset selekoksibin käytöstä lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ovat vähäisiä. Siksi varovaisuutta on noudatettava tällaisten potilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapsipotilaat: Kokemukset selekoksibin käytöstä FAP:n hoidossa alle 18-vuotiaille potilaille rajoittuvat yhteen pilottitutkimukseen hyvin pienellä potilasjoukolla. Näiden potilaiden saama selekoksibiannos oli enintään 16 mg/kg/vrk, mikä vastaa aikuisten FAP-potilaiden 800 mg:n suositusannosta (ks. kohta 5.1).

Hitaat CYP2C9-metaboloijat: Varovaisuutta on noudatettava selekoksibin annossa potilaille, joiden tiedetään tai epäillään olevan hitaita CYP2C9-metaboloijia genotyyppityksen tai aiempien tietojen / muihin CYP2C9-substraatteihin liittyvien aiempien kokemusten perusteella, koska annoksesta riippuvaisten haittavaikutusten riski on tällöin suurentunut.

Potilaat, joilla on CYP2C9*3 alleeli, ja erityisesti sellaiset potilaat, jotka ovat CYP2C9*3*3 genotyypiltään homotsygotteja, voivat altistua suuremmille selekoksibipitoisuuksille kuin minkä turvallisuutta on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Siksi suuren selekoksibialtistuksen riskiä on arvioitava huolellisesti hoidettaessa sellaisia FAP-potilaita, jotka ovat hitaita metaboloijia. Hoidon aloittamista tavanomaista pienemmällä annoksella on harkittava (ks. kohta 5.2).

Varoitukset: Annosta iäkkäille FAP-potilaille ei ole määritetty. Erityistä varovaisuutta olisi noudatettava tällaisten potilaiden hoidossa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille (ks. kohta 6.1).
- Tiedossa oleva yliherkkyys sulfonamideille.
- Aktiivisessa vaiheessa oleva peptinen haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto.
- Potilaat, joilla on ollut astmaa, akuuttia riniittiä, polyyppejä nenässä, angioneuroottista edeemaa, urtikariaa tai muita allergiatyypisiä reaktioita asetyylisalisyylihapon tai tulehduskipulääkkeiden (NSAID), mukaan lukien COX-2- (syklo-oksigenaasi-2) selektiivisten estäjien, käytön jälkeen.
- Raskaus ja raskauden mahdollisuus naisilla, jotka eivät käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. kohdat 4.5, 4.6 ja 5.3).
- Imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).
- Vaikea maksan toimintahäiriö (seerumin albumiini < 25 g/l tai Child-Pugh-pisteet ≥ 10) (luokka C).
- Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja kreatiniinipuhdistuma on arviolta < 30 ml/min.
- Tulehdusellinen suolistosairaus.
- Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II–IV).
- Todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Perinnöllisen adenomatoottisen polypoosin (FAP) selekoksibihoitoa on tutkittu enintään kuusi kuukautta kestäneissä tutkimuksissa, eikä sen ole osoitettu pienentävän maha-suolikanavan tai muuntyyppisen syövän riskiä tai vähentävän leikkaustarvetta. Siksi FAP-potilaan tavanomaista hoitoa ei saa muuttaa selekoksibin samanaikaisen annon vuoksi. Erityisesti rutiinimaisten tähtystyseurantojen tekemistä ei tulisi harventaa eikä FAP:iin liittyvää leikkausta myöhentää.

Ruoansulatuselimistö

Selekoksibilla hoidetuilla potilailla on esiintynyt maha-suolikanavan yläosan komplikaatioita (perforaatioita, haavaumia tai verenvuotoja), joista osa on johtanut kuolemaan. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on suurin riski saada maha-suolikanavan komplikaatio tulehduskipulääkkeistä: iäkkäät potilaat; potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotakin muuta tulehduskipulääkettä tai asetyylisalisyylihappoa tai joilla on anamneesissa jokin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Maha-suolikanavan hättävaiikutusten (maha-suolikanavan haavaumat tai muut maha-suolikanavan komplikaatiot) riski suurenee, jos selekoksibi otetaan samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa (pienmäkin annoksina). Kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa ei ole osoitettu merkittävää eroa maha-suolikanavan turvallisuudessa verrattaessa selektiivisten COX-2:n estäjien ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmää tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ja asetyylisalisyylihapon yhdistelmään (ks. 5.1). Seleksibin ja muiden tulehduskipulääkkeiden (muut kuin asetyylisalisyylihappo eli aspiriini) samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Sellaisille FAP-potilaille, joilla on ileorektaaliliitos tai ileoanaaliliitos, voi kehittyä anastomoottisia haavaumia. Jos potilaalla on anastomoottinen haavauma, hänelle ei saa antaa samanaikaista hoitoa verenhiyytymistä estävillä aineilla eikä asetyylisalisyylihapolla.

Veri ja imukudos / Sydän ja verisuonisto

Kun lumekontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa hoidettiin sporadisia adenomatoottisia polyypppejä selekoksibiannostuksilla 200 mg x 2/vrk ja 400 mg x 2/vrk, vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien (pääasiassa sydäninfarktin) määrä lisääntyi verrattuna lumelääkkeeseen (ks. kohta 5.1).

Koska selekoksibiin liittyvät sydän- ja verisuoniriskit suurenevät APC-tutkimuksessa, kun annostus oli 400 mg kahdesti vuorokaudessa (kohta 5.1), FAP-potilaan vaste selekoksibille on tarkastettava uudelleen säännöllisesti, jotta FAP-potilaat, joille selekoksibi ei ole tehokas, välttävät tarpeettomalta altistukselta (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.1).

Selekoksibia tulee käyttää vasta perusteellisen harkinnan jälkeen potilaille, joilla on merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esim. kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi) (ks. kohta 5.1).

COX-2-selektiiviset estäjät eivät korvaa asetyylilisäylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa, koska niillä ei ole vaikutusta verihituteisiin. Siksi verihituteiden toimintaa estävää hoitoa ei saa lopettaa (ks. kohta 5.1).

Muiden prostaglandiinisynteesiä tunnetusti estävien lääkevalmisteiden tavoin myös selekoksibin on havaittu aiheuttavan nesteretenttiota ja edeemaa. Siksi varovaisuutta on noudatettava selekoksibin käytössä potilailla, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydämen vasemman kammion toimintahäiriö tai hypertensio, sekä potilailla, joilla on entuudestaan jostain muusta syystä johtuva edeema: prostaglandiinin esto saattaa johtaa munuaistoiminnan heikkenemiseen ja nesteretentioon. Varovaisuutta on noudatettava myös silloin, jos potilasta hoidetaan diureeteilla tai hän on muuten altis hypovolemialle.

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

Jos iäkkäällä potilaalla on hoitoa vaativa lievä tai keskivaikea sydämen toimintahäiriö, on noudatettava erityistä varovaisuutta ja potilasta on seurattava tarkoin. Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta ja erityisesti sydämen toimintahäiriöt ovat todennäköisempiä vanhuksilla, ja siksi heitä on seurattava lääketieteellisesti asianmukaisesti.

Munuaiset ja maksa

Tulehduskipulääkkeet, myös selekoksibi, voivat olla munuaistoksisia. Selekoksi-billa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu samankaltaisia munuaisvaikutuksia kuin vertailuaineina käytetyillä tulehduskipulääkkeillä. Munuaistoksisuuden riski on suurin niillä potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta, sydämen vajaatoiminta, maksan toimintahäiriö, ja iäkkäillä potilailla. Tällaisia potilaita on seurattava tarkoin selekoksibihoidon aikana. Kokemus selekoksibista potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, on vähäistä. Siksi varovaisuutta on noudatettava tällaisten potilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Jos jonkin edellä kuvatun elinjärjestelmän toiminta heikkenee hoidon aikana, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava selekoksibihoidon lopettamista.

Ihoreaktiot

Selekoksibin käytön yhteydessä on joissakin erittäin harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu vaikeita joskus kuolemaan johtaneita, ihoreaktioita, mukaan lukien eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alussa: useimmiten reaktio on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Selekoksi-bia saavilla potilailla on raportoitu vaikeita yliherkkyyssreaktioita (anafylaksia ja angioedeemaa) (ks. kohta 4.8). Vaikeiden ihoreaktioiden tai yliherkkyyssreaktioiden riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt sulfonamidiallergiaa tai muuta

lääkeallergiaa (ks. kohta 4.3). Selekoksiinin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Muut

Varovaisuutta on noudatettava sellaisen potilaan hoidossa, jonka tiedetään olevan hidas CYP2C9-metaboloija (ks. kohta 5.2).

Selekoksiini saattaa peittää kuumeen ja muut tulehduksen merkit.

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

Onsenal 400 mg kapselit sisältävät laktoosia (99,6 mg). Siksi tätä valmistetta ei tulisi antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosin taigalaktoosin imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Suurin osa yhteisvaikutustutkimuksista on tehty 200 mg:n selekoksiiniansiannoksella kahdesti vuorokaudessa (annos, jota voidaan käyttää nivelrikossa ja nivelreumassa). Siksi ei voida poissulkea mahdollisuutta, että 400 mg:n annos kahdesti vuorokaudessa saattaa olla edellistä merkittävämpi yhteisvaikutusten kannalta.

Verenhytytymistä estävää aktiivisuutta on seurattava varfariinia tai muita antikoagulantteja käyttävillä potilailla erityisesti parina ensimmäisenä päivänä selekoksiinihoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen koska tällaisten potilaiden verenvuotokomplikaatioiden riski on suurentunut. Siksi suun kautta otettavia antikoagulantteja saavien potilaiden protrombiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin. Pidentyneen protrombiiniajan yhteydessä on raportoitu verenvuototapahtumia (pääasiassa iäkkäillä) artriittipotilailla, jotka olivat saaneet samanaikaisesti selekoksiinia ja varfariinia. Osa tällaisista verenvuototapahtumista on johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta. Kuten tulehduskipulääkityksessä, myös selekoksiinihoidossa akuutin munuaisten vajaatoiminnan (tavallisesti korjaantuva) riski voi suurentua joillakin potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (esim. elimistön kuivumisen tai korkean iän vuoksi), silloin kun hoitoon yhdistetään ACE:n estäjä tai angiotensiini II -reseptorin salpaaja. Siksi varovaisuutta on noudatettava tällaisen yhdistelmän annossa, erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaan riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaistoiminnan tutkimista on harkittava sekä tällaisen samanaikaisen hoidon aloittamisen jälkeen että ajoittain sen jälkeen.

28 päivän kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaille, joilla oli lisinopriilillä hallinnassa oleva lievästi tai kohtalaisesti kohonnut verenpaine, annettiin selekoksiinia 200 mg x 2/vrk: verenpaineen vuorokausirekisteröinnissä keskimääräinen päivittäinen systolinen tai diastolinen verenpaine ei kohonnut kliinisesti merkittävästi lumehoitoon verrattuna. Niistä potilaista, jotka saivat 200 mg x 2/vrk selekoksiinia, 48 %:lla ei saavutettu vastetta lisinopriilillä viimeisellä vastaanottokäynnillä (määritelmä: mansetilla mitattu diastolinen verenpaine > 90 mmHg tai mansetilla mitattu diastolisen verenpaineen nousu > 10 % lähtötilanteeseen verrattuna) verrattuna 27 %:iin lumelääkkeellä hoidetuista potilaista; tämä ero oli tilastollisesti merkitsevä.

Tulehduskipulääkkeiden ja siklosporiini D -johdosten tai takrolimuusin samanaikaisen annon on esitetty lisäävän siklosporiinin ja takrolimuusin munuaistoksista vaikutusta. Jos selekoksiinia ja jotakin edellä mainituista lääkevalmisteista käytetään yhdessä, on seurattava munuaisten toimintaa.

Selekoksiinia voi käyttää yhdessä pienen asetyylisalisyylihappoannoksen kanssa, mutta sitä ei voida pitää asetyylisalisyylihapon korvaavana lääkeaineena sydän- ja verisuonitautien estohoidossa. Kuten

muillakin tulehduskipulääkkeillä, tutkimuksissa on todettu maha-suolikanavan haavaumien tai muiden maha-suolikanavan komplikaatioiden riskin suurenevan samanaikaisessa selekoksibin ja pienianoksisen asetyyliälsisyylihapon annossa verrattuna pelkkään selekoksibihoitoon (ks. kohta 5.1).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Selekoksibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Selekoksibi estää CYP2D6-entsyymiä lievästi. Selekoksihioidon aikana CYP2D6-substraatti dektrometorfaanin keskimääräinen pitoisuus plasmassa suureni 136 %. Sellaisten lääkevalmisteiden pitoisuudet plasmassa, jotka ovat CYP2D6-entsyymien substraatteja, voivat siis suurentua, jos selekoksibia käytetään samanaikaisesti. CYP2D6:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita ovat esimerkiksi masennuslääkkeet (trisykliset masennuslääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät), neuroleptit, rytmihäiriölääkkeet, jne. Yksilöllisesti annostitruuttujen CYP2D6-substraattien annosta on ehkä pienennettävä, kun selekoksihihoito aloitetaan, tai suurennettava, jos selekoksihihoito lopetetaan.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että selekoksibi saattaa jossain määrin estää CYP2C19:n katalysoimaa metaboliaa. Tämän *in vitro* -löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta. CYP2C19:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita ovat esimerkiksi diatsepaami, sitalopraami ja imipramiini.

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

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

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

Kun terveille tutkimushenkilöille annettiin samanaikaisesti 200 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa ja 450 mg litiumia kahdesti vuorokaudessa, litiumin huippupitoisuus suureni keskimäärin 16 % ja AUC-arvo 18 %. Siksi litiumhoitoa saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti, kun selekoksihihoito aloitetaan tai lopetetaan.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset selekoksibiin

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

Koska selekoksibi metaboloituu pääasiassa CYP2C9:n välityksellä, sen suositusannos olisi puolitettava potilailla, jotka saavat flukonatsolia. Samanaikaisesti annettu 200 mg:n kerta-annos selekoksibia ja 200 mg flukonatsolia (potentti CYP2C9:n estäjä) kerran vuorokaudessa suurensi selekoksibin huippupitoisuutta keskimäärin 60 % ja AUC-arvoa 130 % (vastaavia tutkimuksia ei ole tehty amiodaronilla tai muilla tunnetuilla CYP2C9:n estäjillä). CYP2C9:ää indusoivien lääkeaineiden, kuten rifampisiiniin, karbamatsepiiniin ja barbituraattien, samanaikainen käyttö voi pienentää selekoksibin pitoisuutta plasmassa.

4.6 Raskaus ja imetys

Selekoksibin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole kliinistä tietoa. Eläinkokeet (rotat ja kanit) osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohdat 4.3 ja 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Muiden prostaglandiinisynteesiä estävien lääkevalmisteiden tavoin myös selekoksibi saattaa aiheuttaa

kohdun inertiaa ja sikiön valtimotiehyiden ennenaikaisen sulkeutumisen viimeisen raskauskolmanneksen aikana. Selekoksibi on vasta-aiheinen sekä raskaana olevilla että hedelmöitymiskykyisillä naisilla, jotka eivät käytä luotettavaa raskaudenehkäisyä (ks. kohta 4.3). Jos nainen tulee raskaaksi hoidon aikana, selekoksibihoito on lopetettava.

Selekoksibi erittyy imettävän rotan maitoon, ja sen pitoisuus maidossa on samaa luokkaa kuin plasmassa. Kun selekoksibia annettiin pienelle joukolle imettäviä naisia, sitä siirtyi äidinmaitoon erittäin vähän. Selekoksibia käyttävien naisten ei tule imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Jos potilaalla esiintyy selekoksibihoitoa aikana heite- tai kiertohuimausta tai uneliaisuutta, hänen ei tulisi ajaa autoa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

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

- Sellaiset raportoidut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys oli yli 0,01 % ja suurempi kuin lumelääkkeellä nivelrikko- ja nivelreumapotilailla 12:ssa lumelääkkeellä ja/tai vaikuttavalla aineella kontrolloidussa enintään 12-viikkoisessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa selekoksibiannos oli 100–800 mg/vrk. Lisätutkimuksissa, joissa käytettiin vertailuaineina epäselektiivisiä tulehduskipulääkkeitä, noin 7 400 artriittipotilasta sai selekoksibia enintään 800 mg/vrk. Näistä potilaista noin 2 300 sai hoitoa vähintään 1 vuoden ajan. Näissä lisätutkimuksissa havaitut selekoksibin haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia **taulukossa 1** lueteltujen nivelrikko- ja nivelreumapotilailla todettujen haittavaikutusten kanssa.
- Myyntiluvan saamisen jälkeen spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset ajanjaksolta, jonka aikana selekoksibihoitoa sai arviolta yli 70 miljoonaa potilasta (annokset, hoidon kesto ja käyttöaiheet vaihtelivat). Koska kaikkia haittavaikutuksia ei ilmoiteta myyntiluvan haltijalle eikä siten tallenneta turvallisuustietokantaan, näiden haittavaikutusten esiintymistiheyksiä ei voida määrittää luotettavasti.

TAULUKKO 1	Yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$)	Tuntematon (myyntiluvan jälkeen ilmoitetut)¹
Infektiot	Sinuitti, ylähengitystieinfektio, virtsatieinfektio			
Veri ja imukudos		Anemia	Leukopenia, trombositopenia	Pansytopenia
Immuunijärjestelmä	Allergian paheneminen			Vakavat allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki, anafylaksi
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Ahdistus, masennus, väsymys	Sekavuus	Aistiharhat
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperkalemia		

Hermosto	Heitehuimaus, liiallinen lihasjänteys	Tuntoharhat, uneliaisuus	Ataksia, makuaistin muutos	Päänsärky, epilepsian paheneminen, aseptinen meningiitti, ageusia, anosmia, kuolemaan johtava kallonsisäinen verenvuoto
Silmät		Näön sumeneminen		Silmän sidekalvotulehdus, silmän verenvuoto, verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukos
Kuulo ja tasapainoelin		Korvien soiminen		Kuulon heikkeneminen
Sydän		Sydämen vajaatoiminta, sydämentykytyks, takykardia	Sydäninfarkti ²	Sydämen rytmihäiriö
Verisuonisto		Kohonnut verenpaine, verenpaineen paheneminen		Kuumoitusta ja punoitus, verisuonitulehdus, keuhkoembolia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielutulehdus, riniitti, yskä	Hengenahdistus		Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat	Ummetus, röyhtäily, mahalaukun, suutulehdus, oksentelu, mahalaukun suolikanavan tulehduksen paheneminen	Pohjukaissuolen, mahalaukun, ruokatorven, suolen ja paksusuolen haavautuminen, nielemishäiriöt, suolen perforaatio, ruokatorvitulehdus, veriulosteet, haimatulehdus	Pahoinvointi, akuutti haimatulehdus, mahalaukun suolikanavan verenvuoto, koliitti/koliitin paheneminen
Maksa ja sappi		Epänormaali maksan toiminta, suurentuneet ASAT ja ALAT	Suurentuneet maksaentsyymit	Maksatulehdus, maksan vajaatoiminta, keltaisuus

Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, kutina	Nokkosihottuma	Hiustenlähtö, valoherkkyys	Mustelmat, rakkulamuodostus, hilseilevä ihotulehdus, erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Jalkakrampit		Nivelkipu, lihastulehdus
Munuaiset ja virtsatiet		Suurentunut kreatiniini, suurentunut veren ureatyyppi		Akuutti munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinen nefriitti, hyponatremia
Sukupuolielimet ja rinnat				Kuukautishäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Vilustumista muistuttavat oireet, perifeerinen edeema / nesteretentio			Rintakipu

¹ Turvallisuustietokantaan spontaanisti ilmoitetut haittavaikutukset ajanjaksolta, jonka aikana selekoksibihoitoa sai arviolta yli 70 miljoonaa potilasta (annokset, hoidon kesto ja käyttöaiheet vaihtelivat). Siksi näiden reaktioiden esiintymistiheyksiä ei voida määrittää luotettavasti. Myyntiluvan saamisen jälkeen selekoksibia saaneilla ilmenneistä haittavaikutuksista on tässä lueteltu vain ne, joita ei ole jo ilmoitettu artriittitutkimusten (taulukko 1) tai polyypin estohoitotutkimusten kohdalla (taulukko 2).

² Yhteisanalyysi, jossa oli mukana 20 lumekontrolloitua tutkimusta, joiden kesto vaihteli yli 2 viikosta enintään 1 vuoteen ja joihin osallistui nivelrikko- ja nivelreumapotilaita: Sydäninfarkteja ilmeni selekoksibia 200 mg/vrk tai 400 mg/vrk saaneilla 0,7 tapantunaa enemmän 1 000 potilasta kohti (harvinainen haittavaikutus) kuin lumelääkettä saaneilla; aivohalvausten ilmaantuvuus selekoksibiryhmässä ei ollut suurempaa kuin lumelääkeryhmässä.

Taulukossa 2 on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheysittäin muut haittavaikutukset, joita ilmeni lumelääkeryhmään verrattuna enemmän tutkimushenkilöillä, jotka saivat 400–800 mg/vrk selekoksibia enintään 3 vuotta kestäneissä kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa, jotka koskivat polyypin estohoittoa (APC- ja PreSAP-tutkimukset; ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka: Sydän- ja verisuoniturvallisuus – pitkäaikaistutkimukset potilailla, joilla oli sporadisia adenomatoottisia polyyppejä).

TAULUKKO 2	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100 – < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000 – < 1/100)
Infektiot		Korvainfektiot, sieninfektiot (sieni-infektiot olivat pääasiassa ei-systeemisiä)	Helikobakteeri-infektiot, vyöruusu, ruusu, haavainfektiot, ientulehdus, sisäkorvatulehdus, bakteeri-infektiot

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			Lipooma
Psyykkiset häiriöt			Unihäiriö
Hermosto			Aivoinfarkti
Silmät			Lasiaiskellujat, silmän sidekalvon verenvuoto
Kuulo ja tasapainoelin			Kuulon äkillinen heikkeneminen
Sydän		Angina pectoris; sydäninfarkti	Epästabiili angina, aorttaläpän vuoto, sepelvaltimon ateroskleroosi, sinusbradykardia, sydämen eteisten hypertrofia
Verisuonisto	Kohonnut verenpaine*		Syvä laskimotukos, mustelma
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	Ääntöhäiriö
Ruoansulatuselimistö	Ripuli*	Pahoinvointi, ruokatorven refluksitauti, divertikkeli, oksentelu, * nielemishäiriö, ärtyvän suolen oireyhtymä	Vuotavat peräpukamat, tiheä ulostaminen, suun haavautuminen, suutulehdus
Iho ja ihonalainen kudος			Allerginen dermatiitti
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihasspasmit	Gangliosolukasvain
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaiskivitauti, suurentunut veren kreatiniini	Nokturia
Sukupuolielimet ja rinnat		Eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu, eturauhastulehdus, suurentunut prostataspesifinen antigeeni	Emätinverenvuoto, rintojen kosketusarkuus, kuukautiskivut, munasarjojen kysta, vaihdevuosisoireet
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Turvotus	
Tutkimukset		Painonnousu	Arvo veressä suurentunut: kalium, natrium, hemoglobiini Arvo veressä pienentynyt: hematokriitti, testosteroni
Vammat ja myrkytykset			Jalkaterän murtuma, alaraajan murtuma, epikondyliitti, janteen repeämä, luunmurtuma

* Kohonnut verenpaine, oksentelu ja ripuli ovat taulukossa 2, koska niitä ilmoitettiin useammin näissä kolmivuotuisissa tutkimuksissa; taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset ovat peräisin 12 viikon tutkimuksista.

APC-tutkimusten lopullisten tulosten (asiantuntija-arvioitu) mukaan potilailla, jotka saivat 800 mg/vrk selekoksibia enintään 3 vuoden ajan, ilmeni 1 000 potilasta kohti 11 sydäninfarktitapahtumaa (yleinen haittavaikutus) ja 5 aivohalvausta (melko harvinainen haittavaikutus; aivohalvaustyyppäjä ei eritelty) enemmän kuin lumelääkkeellä.

4.9 Yliannostus

Kliinisiä kokemuksia yliannostuksesta kliinisissä tutkimuksissa ei ole. Terveille tutkimushenkilöille on annettu enintään 1 200 mg:n kerta-annoksia ja toistuvassa annossa enintään 1 200 mg kahdesti vuorokaudessa 9 päivän ajan ilman kliinisesti merkittäviä haittatapahtumia. Jos yliannostusta epäillään, on annettava asianmukaista lääketieteellistä tukihoitoa, esimerkiksi tehtävä mahahuuhtelu, tarkkailtava potilaan kliinistä tilaa ja aloitettava tarvittaessa oireenmukainen hoito. Dialyysi ei todennäköisesti ole tehokas menetelmä lääkevalmisteen elimistöstä poistamiseksi, koska se sitoutuu proteiineihin suuressa määrin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01XX33

Selekoksibi on diaryylisubstituoitu pyratsoli, joka muistuttaa kemiallisesti muita nonaryyliamiinisulfonamideja (esim. tiatsidit, furosemidi), mutta eroaa aryyliamiinisulfonamideista (esim. sulfametoksatsoli ja muut sulfonamidiantibiootit).

Selekoksibi on suun kautta annettava syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2) selektiivinen estäjä. Kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin FAP:n hoidossa käytettävä annos 400 mg kahdesti vuorokaudessa, ei havaittu tilastollisesti merkitsevää COX-1:n estoa (arvioituna tromboksaani B₂:n (TxB₂) muodostumisen estolla *ex vivo*).

Prostaglandiinit muodostuvat syklo-oksigenaasin vaikutuksesta. Siitä on tunnistettu kaksi muotoa, COX-1 ja COX-2. COX-2 on entsyymien muoto, joka indusoituu tulehdustekijöiden vaikutuksesta ja jonka oletetaan olevan ensisijaisesti vastuussa kipua, tulehdusta ja kuumetta aiheuttavien prostanoidien synteesistä. Kohonneita COX-2-tasoja löydetään monista premaligneista leesioista (kuten adenomatoottisista kolorektaalisista polyyypeista) ja epiteelisyövistä. Perinnöllinen adenomatoottinen polypoosi (FAP) on geneettinen sairaus, joka johtuu kasvunrajoitegeenin, *adenomatous polyposis coli* (APC) -geenin, autosomaalisesta dominantista geenimuutoksesta. Polyyypit, joissa on APC-mutaatio, ilmentävät COX-2:ta liikaa. Jos tällaisia polyyypejä ei hoideta, ne jatkavat kasvuaan ja suurenemistaan paksu- tai peräsuoleessa. Tästä seuraa käytännössä kaikissa tapauksissa kolorektaalisyyöpä. COX-2 osallistuu luultavasti myös ovulaatioon, implantaatioon ja sikiön valtimotiehyen sulkeutumiseen, munuaistoiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktio, kivun aistiminen ja kognitiivinen toiminta). Se saattaa vaikuttaa myös haavan paranemiseen. COX-2 on tunnistettu ihmisellä mahahaavoja ympäröivässä kudoksessa, mutta sen merkitystä haavojen paranemisessa ei ole vahvistettu.

Erolla, joka liittyy verihiutaleiden aktiivisuuteen joidenkin COX-1:tä estävien tulehduskipulääkkeiden ja COX-2-selektiivisten estäjien välillä, voi olla kliinistä merkitystä potilaille, joilla on tromboembolisten reaktioiden riski. COX-2:n estäjät vähentävät systeemisen (ja siten mahdollisesti endoteelisen) prostasyklinin muodostumista vaikuttamatta verihiutaleiden tromboksaaniin.

Annoksesta riippuvaista vaikutusta TxB₂:n muodostumiseen on havaittu suurien selekoksibiannosten jälkeen. Kuitenkin terveillä tutkimushenkilöillä tehdyt pienet tutkimukset, joissa annettiin toistuvasti 600 mg kahdesti päivässä (kolminkertainen annos verrattuna suurimpaan suositusannokseen), selekoksibilla ei ollut vaikutusta verihiutaleiden aggregaatioon eikä verenvuotoaikaan lumelääkkeeseen verrattuna.

Kokeellinen näyttö osoittaa, että selekoksibin vaikutusmekanismi(t), jonka/joiden ansiosta kasvain tuhoutuu, saattaa liittyä apoptoosin induktioon ja angiogeneesin estoon. COX-2:n eston seuraukset kasvaimen elinkykyisyydelle eivät ehkä liity inflammaatioon.

Selekoksibi estää kasvainmuodostusta paksusuolisyövän prekliinisissä COX-2:ta yli-ilmentävissä malleissa, oli pa kyseessä kemiallinen (rotan AOM-malli) tai geneettinen (MIN-hiirimalli) mutaatio.

Selekoksibin on osoitettu vähentävän adenomatoottisten kolorektaalisten polyyppien lukumäärää ja kokoa. Eräseen satunnaistettuun ja lumekontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen osallistui 83 FAP-potilasta. Tutkimusjoukkoon kuului 58 potilasta, joille oli aiemmin tehty subtotaalinen tai totaalinen kolektomia, ja 25 potilasta, joilta paksusuolta ei ollut leikattu. Kolmellatoista potilaalla oli heikko FAP-fenotyyppi. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen kolorektaalisten polyyppien lukumäärä oli vähentynyt keskimäärin 28 % (SD ± 24 %) potilailla, jotka saivat 400 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa. Tämä hoito oli tilastollisesti ylivertainen lumelääkkeeseen verrattuna (keskiarvo 5 %, SD ± 16 %) Havaintojen mukaan selekoksibihoito pienensi myös pohjukaissuolen adenooman pinta-alaa lumelääkkeeseen verrattuna huomattavasti (14,5 % / 400 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa vs 1,4 % / lumelääke), ei kuitenkaan tilastollisesti merkitsevästi.

Pilottitutkimus nuorilla potilailla, joilla oli perinnöllinen adenomatoottinen polypoosi: Yhteensä 18 iältään 10–14-vuotiaasta lasta, jotka olivat geno- tai -fenotyypiltään FAP-positiivisia, sai joko 4 mg/kg/vrk selekoksibia (4 potilasta vs 2 potilasta, jotka saivat lumelääkettä), 8 mg/kg/vrk selekoksibia (4 potilasta vs 2 potilasta, jotka saivat lumelääkettä) tai 16 mg/kg/vrk selekoksibia (4 potilasta vs 2 potilasta, jotka saivat lumelääkettä). Tulosten mukaan polyyppikuorma pieneni tilastollisesti merkitsevästi kaikissa selekoksibiryhmissä verrattuna vastaaviin lumelääkeryhmiin. Suurin pienenemä todettiin potilailla, joiden selekoksibiannos oli 16 mg/kg/vrk, joka vastaa aikuisen FAP-potilaan suositusannosta 800 mg/vrk. Arvioituaan turvallisuustietoja yksityiskohtaisesti riippumaton seurantarvymä teki johtopäätöksen, että selekoksibiannosta 16 mg/kg/vrk voi suositella nuorille FAP-potilaille tehtäviin jatkotutkimuksiin.

Pitkäaikaista sydän- ja verisuonitoksisuutta ei ole arvioitu selekoksibilille altistetuilla lapsilla eikä tiedetä, onko pitkäaikaisriski samankaltainen kuin aikuisilla, jotka on altistettu selekoksibilille tai muille selektiivisille COX-2:n estäjille ja epäselektiivisille tulehduskipulääkkeille (ks. kohta 4.4; Sydän ja verisuonisto).

Sydän- ja verisuoniturvallisuus – pitkäaikaistutkimukset potilailla, joilla oli sporadisia adenomatoottisia polyyppjejä: Selekoksibililla on tehty kaksi tutkimusta tutkimushenkilöillä, joilla oli sporadisia adenomatoottisia polyyppjejä: APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) ja PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps). APC-tutkimuksen kolmivuotinen selekoksibihoito lisäsi yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus) (asiantuntija-arvioitu) ilmaantuvuutta annoksen mukaan lumelääkkeeseen verrattuna. PreSAP-tutkimuksessa saman päätetapahtuman riski ei suurentunut tilastollisesti merkitsevästi.

APC-tutkimuksessa yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti ja aivohalvaus) (asiantuntija-arvioitu) suhteellinen riski oli lumelääkkeeseen verrattuna 3,4 (95 % CI 1,4–8,5), kun selekoksibiannostus oli 400 mg x 2/vrk, ja 2,8 (95 % CI 1,1–7,2), kun selekoksibiannostus oli 200 mg x 2/vrk. Tämän yhdistetyn päätetapahtuman kumulatiiviset esiintymistiheydet olivat edellä mainituissa selekoksibin annosryhmissä kolmen vuoden ajanjaksolla 3,0 % (20/671 tutkimushenkilöä) ja 2,5 % (17/685 tutkimushenkilöä) verrattuna lumelääkeryhmän 0,9 %:iin (6/679 tutkimushenkilöä). Esiintymistiheyksien suureneminen kummassakin selekoksibin annosryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna johtui pääasiassa sydäninfarktin esiintymistiheyden suurenemisesta.

PreSAP-tutkimuksessa tämän saman yhdistetyn päätetapahtuman suhteellinen riski (asiantuntija-arvioitu) oli lumelääkkeeseen verrattuna 1,2 (95 % CI 0,6–2,4), kun selekoksibiannostus oli 400 mg x 1/vrk. Tämän yhdistetyn päätetapahtuman kumulatiiviset esiintymistiheydet olivat kolmen vuoden ajanjaksolla 2,3 % (21/933 tutkimushenkilöä) selekoksibililla ja 1,9 % (12/628 tutkimushenkilöä) lumelääkkeellä. Sydäninfarktin esiintymistiheys (asiantuntija-arvioitu) oli 1,0 % (9/933 tutkimushenkilöä) selekoksibiannostuksella 400 mg x 1/vrk, ja 0,6 % (4/628) lumelääkkeellä.

Kolmannen pitkäaikaistutkimuksen (ADAPT, the Alzheimer’s Disease Anti-inflammatory Prevention Trial) mukaan 200 mg x 2/vrk selekoksibia ei suurentanut sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä

merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna. Lumelääkkeeseen verrattuna saman päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus) suhteellinen riski oli 1,14 (95 % CI 0,61–2,12), kun selekoksibiannostus oli 200 mg x 2/vrk. Sydäninfarktin esiintymistiheys oli 1,1 % (8/717 potilasta), kun selekoksibiannostus oli 200 mg x 2/vrk, ja 1,2 % (13/1 070 potilasta) lumelääkkeellä.

Myös tulokset kontrolloitujen ja satunnaistettujen tutkimusten yhteisanalyysistä viittaavat siihen, että selekoksibin käyttöön saattaa liittyä sydän- ja verisuonitapahtumien riski verrattuna lumelääkkeeseen; analyysissä saatiin selekoksibiannokseen perustuvaa näyttöä riskieroista.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteen ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa johtuen sairauden harvinaisuudesta. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Selekoksibi imeytyy hyvin, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2–3 tunnin kuluttua. Lääkkeen ottaminen ruoan (runsasrasvainen ateria) kanssa myöhentää imeytymistä noin tunnilla ja suurentaa kokonaisimeytymistä (AUC) 10–20 %.

Selekoksibi eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Alle 1 % annoksesta kuluu muuttumattomana virtsaan. Selekoksiibialtistus eri yksilöillä vaihtelee noin 10-kertaisesti. Selekoksiibin farmakokinetiikka ei riipu annoksesta eikä ajasta, kun käytetään hoitoannoksia. Kun selekoksiibin pitoisuus plasmassa on terapeuttinen, se sitoutuu noin 97-prosenttisesti plasman proteiineihin. Se ei sitoudu ensisijaisesti punasoluihin. Eliminaation puoliintumisaika on 8–12 tuntia. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan viiden hoitopäivän kuluessa. Farmakologinen aktiivisuus perustuu kanta-aineeseen. Verenkierrosta löydettävät päämetabolitit eivät havaittavasti estä COX-1- tai COX-2-entsyymejä.

Selekoksibi metaboloituu ensisijaisesti sytokromi P450 CYP2C9:n välityksellä. Ihmisen plasmasta on tunnistettu kolme metaboliittia, jotka ovat inaktiivisia COX-1:n tai COX-2:n estäjinä: primäärinen alkoholi, vastaava karboksyylihappo ja sen glukuronidikonjugaatti. Sytokromi P450 CYP2C9 -aktiivisuus on vähäisempää yksilöillä, joilla on entsyymiaktiiviteetin vähenemistä aiheuttava geneettinen polymorfismi (esim. henkilöt, jotka ovat homotsygoottisia CYP2C9*3-polymorfismin suhteen).

Farmakokineettisessä tutkimuksessa annettiin 200 mg x 1/vrk selekoksibia terveille vapaaehtoisille, joiden genotyyppi oli todettu CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*3 tai CYP2C9*3/*3: muihin genotyypeihin verrattuna selekoksiibin mediaani C_{max} -arvo oli noin nelinkertainen ja AUC_{0-24} noin seitsenkertainen päivänä 7 tutkimushenkilöillä, joiden genotyyppi oli CYP2C9*3/*3. Kolmessa erillisessä kerta-annostutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 5 tutkimushenkilöä, joiden genotyyppi oli CYP2C9*3/*3, kerta-annoksen AUC_{0-24} -arvo noin kolminkertaistui verrattuna normaalisti metaboloiviin tutkimushenkilöihin. Homotsygoottisen *3/*3-genotyypin esiintymistiheys eri roturyhmissä on arviolta 0,3–1,0 %.

Varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden selekoksiibihoidossa, joiden tiedetään tai epäillään olevan hitaita CYP2C9-metaboloijia aiempien tietojen tai muista CYP2C9-substraateista saatujen aiempien kokemusten perusteella (ks. kohta 4.2).

Selekoksiibin farmakokineettisissä parametreissa ei ole todettu kliinisesti merkitseviä eroja afroamerikkalaisten ja valkoihoisten välillä. Iäkkäillä naisilla (yli 65-vuotiaat) selekoksiibin pitoisuus plasmassa on lisääntynyt noin 100 %:lla.

Kun verrattiin tutkimushenkilöitä, joilla maksa toimi normaalisti, potilaisiin, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, viimeksi mainituilla selekoksiibin huippupitoisuus suureni keskimäärin 53 % ja AUC -arvo 26 %. Kun annos oli 200 mg vuorokaudessa, vastaavat arvot keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla olivat 41 % ja 146 %. Lievää tai keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavien

potilaiden metabolinen kapasiteetti oli parhaiten verrannollinen heidän albumiiniarvoihinsa. Keskiarvoa maksan vajaatoimintaa (seerumin albumiini 25–35 g/l) sairastavilla FAP-potilailla selekoksibin suositeltu vuorokausiannos on puolitettava.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (seerumin albumiini < 25 g/l) sairastavia ei ole tutkittu, ja selekoksibi on vasta-aiheinen näillä potilailla.

Selekoksibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta se ei odotettavasti muutu merkittävästi näillä potilailla, koska selekoksibi eliminoituu pääasiassa maksassa metaboloitumalla. Selekoksin käytöstä munuaisten vajaatoiminnassa on vain vähän tietoa, ja siksi varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia. Vaikea munuaisten vajaatoiminta on käytön vasta-aihe.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kun tavanomaisissa alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa systeeminen altistus sitoutumattomalle selekoksibilille oli noin kolminkertainen (rotta) ja kaksinkertainen (kani) verrattuna altistuksiin, jotka saavutetaan ihmiselle suositellulla vuorokausiannoksella (800 mg), seurauksena oli annoksesta riippuvainen palleatyrä rotan sikiöillä ja sydämen ja verisuonten epämuodostumia kanin sikiöillä. Palleatyrää todettiin myös rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisessa toksisuustutkimuksessa, johon sisältyi altistus organogeneettisessä vaiheessa. Tässä tutkimuksessa pienin systeeminen altistus, jolla tämä anomalia ilmeni yksittäisessä eläimessä, vastasi arviolta kaksinkertaista suositeltua vuorokausiannosta (800 mg) ihmisellä.

Eläimillä selekoksibialtistus alkion varhaisessa kehitysvaiheessa johti alkiokuolemiin sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen. Nämä vaikutukset johtuvat oletettavasti prostaglandiinisynteesin estosta.

Selekoksibi kulkeutui rotan maitoon. Rotilla tehdyssä peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa havaittiin toksisia vaikutuksia poikasissa.

Kahden vuoden toksisuustutkimuksissa havaittiin, että suuret annokset lisäsivät urosrotilla trombooseja muualla kuin lisämunuaislaskimossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapseli sisältää:

Laktoosimonohydraatti
Natriumlauryylisulfaatti
Povidoni K30
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kapselikuori sisältää:

Liivate
Titaanidioksidi (E171)

Painoväri sisältää:

Sellakka
Propyleeniglykoli
Rautaoksidi (E172)
Briljanttisininen FCF (E133)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpikuultamaton PVC/ alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 10 tai 60 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/03/259/005-006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.10.2003 / 17.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

LIITE II

- A ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**
- C MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT
ERITYISVELVOITTEET**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite:

- Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Heinrich-Mack-Strasse 35, 89257 Illertissen, Saksa

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAAKOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen modulissa 1.8.1. kuvattu lääketurvajärjestelmä, versio 2.0, on olemassa ja toiminnassa ennen valmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin valmiste on markkinoilla.

Riskinhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija sitoutuu tekemään lääketurvasuunnitelmassa kuvatut tutkimukset ja lääketurvatoimet kuten myyntilupahakemuksen modulissa 1.8.2. esitetyssä riskinhallintasuunnitelmassa (RMP), versio päivitetty 28.2.2005, sekä kaikissa myöhemmissä CHMP:n hyväksymissä RMP:n päivityksissä on esitetty.

CHMP:n ihmislääkevalmisteiden riskinhallintajärjestelmiä koskevan ohjeen mukaisesti päivitetty RMP:t tulee toimittaa samanaikaisesti seuraavan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- Kun saadaan uutta tietoa, jolla saattaa olla vaikutusta nykyiseen turvallisuusselosteeseen (Safety Specification), lääketurvasuunnitelmaan tai riskin minimointitoimiin
- 60 päivän kuluessa merkittävän (lääketurvatoimintaan tai riskin minimointiin liittyvän) tavoitteen saavuttamisesta
- EMAn pyynnöstä

PSUR:t

Myyntiluvan haltija toimittaa jatkossakin vuosittaiset turvallisuuskatsaukset.

C. MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT ERITYISVELVOITTEET

Myyntiluvan haltijan on määrätyn aikataulun mukaisesti toteutettava seuraava tutkimusohjelma, jonka tulosten perusteella valmisteen hyöty/haittasuhde arvioidaan vuosittain uudelleen.

Kliiniset tiedot

Myyntiluvan haltija on aikaisemmin sitoutunut tekemään tutkimuksen ”Faasi III:n lumekontrolloitu selekoksibitutkimus genotyypiltään positiivisilla tutkimushenkilöillä, joilla on perinnöllinen

adenomatoottinen polypoosi” (CHIP-tutkimus, tutkimussuunnitelma A3191193) saadakse tehoa ja turvallisuutta koskevia lisätietoja.

Myyntiluvan haltija toimittaa CHIP-tutkimuksen edistymistä koskevan raportin, sisältäen päivityksen turvallisuustietoihin 8. vuosittaisen uudellenarvioinnin yhteydessä ja toimittaa täydellisen raportin loppuun saatetusta tutkimuksesta kun ne ovat saatavina.

Tutkimuksen edistymistä koskeva raportti sisältää täydelliset tiedot pyrkimyksistä vuosittaisen rekrytointitavoitteen saavuttamiseksi: odotettavissa oleva suurentunut määrä on 30 potilasta/vuosi.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – 200 mg kova kapseli (kirkas tai läpikuultamaton läpipainopakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onsenal 200 mg kapseli, kova
selekoksibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 200 mg selekoksibia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kapselit sisältävät laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/259/001, 002

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Onsenal 200 mg

ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – 200 mg kova kapseli (kirkas tai läpikuultamaton läpipainopakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onsenal 200 mg kapseli, kova
selekoksibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 200 mg selekoksibia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kapselit sisältävät laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/259/003, 004

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Onsenal 200 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onsenal 200 mg kapseli
selekoksibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – 400 mg kova kapseli

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onsenal 400 mg kapseli, kova
selekoksibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 400 mg selekoksibia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kapselit sisältävät laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/259/005

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Onsenal 400 mg

ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus – 400 mg kova kapseli

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onsenal 400 mg kapseli, kova
selekoksibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 400 mg selekoksibia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kapselit sisältävät laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/259/006

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Onsenal 400 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Onsenal 400 mg kapseli
selekoksibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pfizer Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Onsenal 200 mg kapseli, kova Selekoksibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Onsenal on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat Onsenalia
3. Miten Onsenalia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Onsenalin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ ONSENAL ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Onsenal kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan nimellä syklo-oksigenaasi-2-entsyymiin (COX-2) estäjät. Syklo-oksigenaasi-2 on entsyymi, jonka määrä suurenee tulehduspesäkkeissä ja epänormaalisti kasvavissa soluissa. Onsenal vaikuttaa estämällä COX-2-entsyymiä, johon tällaiset epänormaalisti jakautuvat solut reagoivat herkästi. Tämän seurauksena nämä solut tuhoutuvat.

Onsenalia käytetään maha-suolikanavassa olevien polyyppien lukumäärän vähentämiseen perinnöllisen adenomatoottisen polypoosin (FAP) hoidossa. FAP on periytyvä häiriö, jossa peräsuolen ja paksusuolen sisäpintoja peittävät lukuisat polypit, jotka voivat muuttua perä- ja paksusuolisyöväksi (kolorektaalisyöväksi). Onsenalia tulisi käyttää FAP:n tavanomaisen hoidon, kuten leikkauksen ja tähystysseurannan, lisäksi.

2. ENNEN KUIN OTAT ONSENALIA

Älä ota Onsenalia

- jos sinulla on ollut allerginen reaktio jollekin Onsenalin sisältämälle aineelle.
- jos sinulla on ollut allerginen reaktio lääkevalmisteelle, joka kuuluu lääkeaineryhmään nimeltä sulfonamidit. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. jotkut antibiootit (Bactrim ja Septra käytettyinä yhdessä sulfametoksatsolin ja trimetopriimin kanssa), joita voidaan käyttää infektioiden hoitoon.
- jos sinulla on maha- tai pohjukaissuolihaava tai verenvuotoa mahalaukussa tai suolistossa.
- jos sinulla on ilmennyt asetyylisalisyylihapon tai muun tulehdusta ja kipua lievittävän lääkkeen ottamisen jälkeen nenäpolyyppejä, voimakasta nenän tukkoisuutta tai allerginen reaktio, kuten kutiseva ihottuma; turvotus; hengitysvaikeus tai hengityksen vinkuna.
- jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, jollet käytä tehokasta raskaudenehkäisy menetelmää.
- jos imetät.
- jos sinulla on paksusuolen tulehdus (haavainen paksusuolitulehdus) tai suolistotulehdus (Crohnin tauti).
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus.
- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta, todettu sydänsairaus ja/tai aivoverisuonisairaus; olet esimerkiksi sairastanut joskus aiemmin sydäninfarktin, aivohalvauksen, ns. TIA-kohtauksen tai sydän- tai aivoveritulpan

- jos sinulle on tehty ahtautuneen verisuonen avausleikkaus tai verisuonisiirreleikkaus
- tai jos sinulla on tai on ollut verenkierto-ongelmia (ääreisvaltimosairaus) tai sinulle on tehty alaraajan valtimoon kohdistunut leikkaus.

Ole erityisen varovainen Onsenalin suhteen

Lääkäriin on seurattava joitakin potilaita erityisen tarkoin Onsenalin käytön aikana. Varmista, että lääkärisi tietää, ennen kuin alat ottaa Onsenalia

- jos sinulla on jokin sydäntautiriskiä suurentava tila, kuten korkea verenpaine, diabetes, korkeat kolesteroliarvot tai jos tupakoit, keskustele lääkärisi kanssa Onsenal-hoidon sopivuudesta sinulle
- jos sinulla on ollut maha- tai pohjukaissuolihaava tai verenvuotoa mahalaukussa tai suolistossa
- jos sydämesi, maksasi tai munuaisesi eivät toimi hyvin, jolloin lääkärisi voi haluta seurata vointiasi säännöllisesti
- jos kehoosi kertyy nestettä (esim. turvotusta nilkoissa ja jaloissa)
- jos sinulla on elimistön kuivumistila, esimerkiksi jonkin sairauden, ripulin tai nesteentoistolääkkeiden (poistavat elimistöön kertynyttä ylimääräistä nestettä) käytön vuoksi
- jos sinulla on ollut vakava allerginen reaktio tai vakava ihoreaktio jollekin lääkkeelle
- jos käytät asetyylisalisyylihappoa
- jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä
- jos elimistösi ei siedä joitakin sokerityyppejä
- jos saat parhaillaan hoitoa johonkin infektiin, koska Onsenal voi estää havaitsemasta kuumetta, joka on merkki infektiosta
- jos olet yli 65-vuotias, jolloin lääkärisi voi haluta seurata vointiasi säännöllisesti.

Kuten muut tulehduskipulääkkeet (esim. ibuprofeeni tai diklofenaakki), tämä lääkevalmiste voi nostaa verenpainetta. Siksi lääkärisi saattaa pyytää sinua seuraamaan verenpainettasi säännöllisesti.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Ennen kuin alat käyttää Onsenalia, varmista, että lääkärisi tietää, jos käytät

- ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajia (kohonneen verenpaineen ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon)
- asetyylisalisyylihappoa tai muita tulehduskipulääkkeitä
- siklosporiinia ja takrolimuusia (immuunijärjestelmän heikentämiseen esim. elinsiirron jälkeen)
- deksametorfaania (yskänärsytystä estävä lääkeaine yskänlääkeliuksissa)
- diureetteja (elimistöön kertyneen ylimääräisen nesteen poistoon)
- flukonatsolia (sieni-infektioiden hoitoon)
- litiumia (masennuksen hoitoon)
- rifampisiinia (bakteeri-infektioiden hoitoon)
- varfariinia (veren hyytymisen estoon) tai muita veren hyytymistä estäviä lääkkeitä
- muut lääkkeet, joilla hoidetaan masennusta, unihäiriöitä, kohonnutta verenpainetta tai sydämen rytmihäiriöitä
- neurolepteja (joidenkin mielenterveyshäiriöiden hoitoon)
- metotreksaattia (nivelrikon, psoriaasin ja leukemian hoitoon)
- karbamatsepiinia (epilepsian/kouristuskohtausten ja joidenkin kipu- tai masennustilojen hoitoon)
- barbituraatteja (epilepsian/kouristuskohtausten ja joidenkin unihäiriöiden hoitoon)

Onsenalia voi käyttää pienen asetyylisalisyylihappo- eli aspiriiniannoksen kanssa. Kysy lääkäriltäsi neuvoa ennen kuin käytät näitä lääkkeitä yhdessä.

Onsenalin otto ruuan ja juoman kanssa

Voit ottaa Onsenalin joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Älä ota Onsenalia, jos olet raskaana tai voit tulla raskaaksi.

Älä ota Onsenalia, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinua pyörryttää tai väsyttää Onsenalin ottamisen jälkeen, älä aja autoa tai käytä koneita, ennen kuin tunnet olosi jälleen normaaliksi.

Tärkeää tietoa Onsenalin sisältämistä aineista

Onsenal sisältää laktoosia (sokerityyppi). Jos lääkäri on kertonut sinulle, että elimistösi ei siedä tiettyjä sokerityyppejä, ota yhteys lääkäriisi ennen kuin käytät Onsenalia.

3. MITEN ONSENALIA OTETAAN

Ota Onsenalia juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Tavanomainen annos on 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Otat siis tavallisesti kaksi 200 mg:n kapselia kahdesti vuorokaudessa.

Suositteltu enimmäisannos on 800 mg vuorokaudessa.

Jos otat enemmän Onsenalia kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta kapselia, kerro asiasta mahdollisimman pian lääkärillesi tai apteekin henkilökunnalle.

Jos unohdat ottaa Onsenalia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi yksittäiset annokset.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Onsenal voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia on havaittu niveltulehduspotilailla, joiden käyttämä lääkevalmiste sisälsi samaa vaikuttavaa ainetta kuin Onsenal:

Lopeta kapselien ottaminen ja kerro välittömästi lääkärillesi

- jos sinulla ilmenee allerginen reaktio, kuten ihottumaa, kasvojen turvotusta, hengityksen vinkunaa tai hengitysvaikeuksia
- jos sinulla ilmenee sydänvaivoja, kuten rintakipua
- jos sinulla ilmenee maksan vajaatoiminta (sen oireita voivat olla pahoinvointi, ripuli, keltaisuus (ihosi tai silmänvalkuaisesi näyttävät kellertäviltä))
- jos sinulla ilmenee ihon rakkulointia tai kesimistä
- jos sinulla ilmenee vaikeaa mahakipua tai mikä tahansa merkki verenvuodosta mahalaukussa tai suolistossa, kuten musta tai verinen uloste tai veren oksentaminen.

Alla on lueteltu sellaiset yleiset haittavaikutukset, joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä sadasta

- nesteen kertyminen kehoon, mikä aiheuttaa nilkkojen, jalkojen ja/tai käsien turvotusta
- virtsatieinfektiot
- poskiontelotulehdus (poskiontelotulehdus tai -infektio, poskionteloiden tukkoisuus tai kipu), nenän tukkoisuus tai nuhamainen vuoto, kurkkukipu, yskä, vilustuminen, vilustumista muistuttavat oireet
- huimaus, univaikeudet

- mahakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat
- ihottuma, kutina
- lihasjäykkyys
- allergioiden paheneminen.

Alla on lueteltu sellaiset melko harvinaiset haittavaikutukset, joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä tuhannesta

- sydämen vajaatoiminta, sydämentykytys (sydämenlyöntien tiedostaminen), nopea sydämensyke
- jo entuudestaan korkean verenpaineen kohoaminen
- poikkeavuudet maksaan liittyvissä verikokeissa
- poikkeavuudet munuaisiin liittyvissä verikokeissa
- anemia (punasolujen niukkuus, mikä voi aiheuttaa uupumusta ja hengästymistä)
- ahdistuneisuus, masennus, väsymys, tokkuraisuus, ihon kihelmöinti (pistely)
- korkeat kaliumtasot verikokeissa (voi aiheuttaa pahoinvointia, uupumusta, lihasheikkoutta tai sydämentykytystä)
- näön heikkeneminen tai sumeneminen, korvien soiminen, suukipu ja -haavaumat
- ummetus, röyhtäily, mahatulehdus (ruoansulatushäiriöt, mahakipu tai oksentelu), maha- tai suolistotulehduksen paheneminen
- jalkakrampit.
- koholla oleva kutiseva ihottuma (nokkosihottuma).

Alla on lueteltu sellaiset harvinaiset haittavaikutukset, joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä tuhannesta

- mahalaukun, ruokatorven ja suolen haavaumat tai suolen puhkeaminen (voi aiheuttaa mahakipua, kuumetta, pahoinvointia, oksentelua, suolitukoksen), tumma tai musta uloste, ruokatorvitulehdus (voi aiheuttaa nielemisvaikeuksia), haimatulehdus (voi aiheuttaa mahakipua)
- valkosolujen (suojaavat elimistöä infektioilta) määrän väheneminen, verihiutaleiden määrän väheneminen (suurentaa verenvuodon tai mustelmien riskiä)
- lihasten yhteistoimintahäiriö
- sekavuus, makuaistin muutokset
- lisääntynyt valoherkkyys
- hiustenlähtö.

Lisäksi Onsenalin vaikuttavan aineen varsinaisen käytön (markkinoille tulon jälkeen) on ilmoitettu aiheuttaneen muita reaktioita. Näiden reaktioiden esiintymistiheyttä ei tiedetä, mutta niitä pidetään yleensä hyvin harvinaisina (esiintyy harvemmalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä tuhannesta):

- kuolemaan johtava aivoverenvuoto
- vakavat allergiset reaktiot (mukaan lukien mahdollisesti kuolemaan johtava anafylaktinen sokki), jotka voivat aiheuttaa ihottumaa, kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turpoamista, hengityksen vinkunaa tai hengitysvaikeuksia; nielemisvaikeudet
- verenvuoto mahassa tai suolistossa (voi aiheuttaa verta ulosteessa tai veren oksentamista), ohutsuoli- tai paksusuolitulehdus, pahoinvointi
- vakavat ihosairaudet, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, hilseilevä ihotulehdus ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (voi aiheuttaa ihottumaa, ihon rakkulointia tai kesimistä)
- maksan vajaatoiminta, maksavaurio ja vaikea maksatulehdus (voi toisinaan johtaa kuolemaan tai vaatia maksansiirron). Oireita voivat olla pahoinvointi, ripuli, keltaisuus, ihon tai silmänvalkuaisten kellertäminen, virtsan tummeneminen, ulosteen vaaleneminen, verenvuototaipumus, kutina tai vilunväristykset
- munuaisvaivat (mahdollinen munuaisten vajaatoiminta, munuaistulehdus)
- verihyytymä keuhkoverisuonissa. Oireita voivat olla äkillinen hengenahdistus, terävä kipu hengitettäessä tai tajunnanmenetys.
- epäsäännöllinen sydämensyke
- aivokalvotulehdus (aivoja ja selkäydintä ympäröivän kalvon tulehdus)
- aistiharhat

- epilepsian paheneminen (kohtausten mahdollinen tiiheneminen ja/tai vaikeutuminen)
- verisuonitulehdus (voi aiheuttaa kuumetta, särkyä, purppuranpunaisia läiskiä ihoon)
- silmän valtimon tai laskimon tukkeutuminen, mikä johtaa osittaiseen tai täydelliseen näönmenetykseen, silmän sidekalvotulehdus, silmätulehdus (silman punoitus), silmän verenvuoto
- punasolu-, valkosolu- ja verihiutalemärien väheneminen (voi aiheuttaa väsymystä, mustelmataipumusta, nenäverenvuotojen lisääntymistä ja infektioriskin suurenemista)
- rintakipu
- hajujaistin heikkeneminen
- mustelmien muodostuminen, lihaskipu ja -heikkous, nivelkipu
- kuukautishäiriöt
- päänsärky; kuumoitus ja punoitus
- matalat natriumtasot verikokeissa (voi aiheuttaa ruokahaluttomuutta, päänsärkyä, pahoinvointia, lihaskouristuksia ja -heikkoutta)..

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa Onsenalia otettiin enintään 3 vuotta paksusuolessa (koolon) ilmenevien polyyppien estämiseksi, havaittiin lisäksi seuraavia haittavaikutuksia (*-merkityt haittavaikutukset olivat näissä tutkimuksissa yleisempiä kuin niveltulehdusta koskeneissa tutkimuksissa):

Hyvin yleiset haittavaikutukset (useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- korkea verenpaine*, ripuli*

Yleiset haittavaikutukset (harvemmalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- sydänvaivat: sydänkohtaus*, rasisusrintakipu
- mahavaivat: pahoinvointi, närästys, umpipussi eli divertikkeli (mahalaukussa tai suolessa ilmenevä vaiva, joka voi muuttua kivuliaaksi tai tulehtua), oksentelu*, ärtyvän suolen oireyhtymä (voi aiheuttaa mahakipua, ripulia, ruoansulatushäiriötä, ilmavaivoja)
- munuaiskivet (voivat aiheuttaa maha- tai selkäkipua, verta virtsassa), virtsaamisvaikeus, suurentunut kreatiniiniarvo (munuaisten toimintaan liittyvän verikokeen tulos)
- hengitysvaikeus
- lihaskouristus
- turvotus (ylimääräisen nesteen kertyminen elimistöön, mikä voi aiheuttaa turvotusta)
- eturauhasen suureneminen tai tulehtuminen, prostataspesifisen antigeenin suurentunut arvo (laboratoriokoe)
- erityyppiset infektiot
- painonnousu.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (harvemmalla kuin yhdellä henkilöllä sadasta):

- aivohalvaus
- epästabiili angina (rintakipu), sydänläppiin, sydänrytmiin tai sepelvaltimoihin liittyvät vaivat tai sydämen laajentuma
- syvä laskimotukos (verihyytymä tavallisesti alaraajassa, mikä voi aiheuttaa kipua, turvotusta tai punoitusta pohkeessa tai hengitysvaikeuksia), mustelmien muodostuminen
- mahainfektio (voi aiheuttaa ärsytystä ja haavaumia mahalaukussa ja suolistossa), verta vuotavat peräpukamat, tiheä ulostaminen, tulehtuneet tai verta vuotavat ikenet / suun haavaumat
- alaraajan murtuma, jänteen repeämä tai tulehtuminen
- vyöruusu, ihoinfektio, allerginen ihotulehdus (kuiva, kutiseva ihottuma)
- näkökentässä pilkkuja (lasiaiskellujia) tai silmän verenvuoto, jotka sumentavat tai heikentävät näkökykyä, sisäkorvaongelmista johtuva kiertohuimaus, puhevaikeus
- unihäiriöt, liiallinen virtsaamistarve öisin
- rasvakyhmyt ihossa tai muualla, hyvänlaatuinen gangliosolukasvain (ganglioneurooma) (aiheuttaa vaaratonta turvotusta käden ja jalkaterän nivelissä ja jänteissä tai niiden ympärillä)
- epänormaali tai hyvin runsas verenvuoto emättimestä, kuukautiskipu, rintojen kosketusarkuus, munasarjakysta, vaihdevuosisioireet
- korkeat natrium- tai hemoglobiinitasot ja matalat hematokriitti- tai testosteronitasot verikokeissa

- kuulon heikkeneminen
- verihytalemmäärien muutokset.

5. ONSENALIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä kapselit alle 30 °C:ssa.

Älä käytä kapseleita läpipainoliuskassa ja pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Jos kapselisi ovat vanhentuneet, vie ne apteekkiin, missä ne hävitetään turvallisesti.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Onsenal sisältää

- Vaikuttava aine on selekoksibi.
- Muut aineet ovat liivate, laktoosimonohydraatti, natriumlauryylisulfaatti, povidoni K30, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti ja titaanidioksidi-väriaine E171.
- Painoväri sisältää lisäksi sellakkaa, propyleeniglykolia ja rautaoksidi E172:ta.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kapselit ovat valkoisia, ja niissä on kultavärillä merkinnät '7767' ja '200'. Onsenal on pakattu läpipainoliuskoina pakkauksiin, joissa on 10 tai 60 kapselia.

Myyntiluvan haltija

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Iso-Britannia

Valmistaja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
89257 Illertissen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

Belgique/België/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel.: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel.: +356 212201 74

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer S.A.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (maksuton)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.
Τηλ.: +357 22 818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 4301

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o
Tel.: + 48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: + 421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0)1304 616161

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa johtuen sairauden harvinaisuudesta.

Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää tämän selosteen.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>, missä on lisäksi linkit muille harvinaissairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

PAKKAUSSELOSTE

Onsenal 400 mg kapseli, kova Selekoksibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

- 1. Mitä Onsenal on ja mihin sitä käytetään**
- 2. Ennen kuin otat Onsenalia**
- 3. Miten Onsenalia otetaan**
- 4. Mahdolliset haittavaikutukset**
- 5. Onsenalin säilyttäminen**
- 6. Muuta tietoa**

1. MITÄ ONSENAL ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Onsenal kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan nimellä syklo-oksigenaasi-2-entsyymiin (COX-2) estäjät. Syklo-oksigenaasi-2 on entsyymi, jonka määrä suurenee tulehduspesäkkeissä ja epänormaalisti kasvavissa soluissa. Onsenal vaikuttaa estämällä COX-2-entsyymiä, johon tällaiset epänormaalisti jakautuvat solut reagoivat herkästi. Tämän seurauksena nämä solut tuhoutuvat.

Onsenalia käytetään maha-suolikanavassa olevien polyyppien lukumäärän vähentämiseen perinnöllisen adenomatoottisen polypoosin (FAP) hoidossa. FAP on periytyvä häiriö, jossa peräsuolen ja paksusuolen sisäpintoja peittävät lukuisat polypit, jotka voivat muuttua perä- ja paksusuolisyöväksi (kolorektaalisyöväksi) Onsenalia tulisi käyttää FAP:n tavanomaisen hoidon, kuten leikkauksen ja tähystysseurannan, lisäksi.

2. ENNEN KUIN OTAT ONSENALIA

Älä ota Onsenalia

- jos sinulla on ollut allerginen reaktio jollekin Onsenalin sisältämälle aineelle.
- jos sinulla on ollut allerginen reaktio lääkevalmisteelle, joka kuuluu lääkeaineryhmään nimeltä sulfonamidit. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. jotkut antibiootit (Bactrim ja Septra käytettyinä yhdessä sulfametoksatsolin ja trimetopriimin kanssa), joita voidaan käyttää infektioiden hoitoon.
- jos sinulla on maha- tai pohjukaissuolihaava tai verenvuotoa mahalaukussa tai suolistossa.
- jos sinulla on ilmennyt asetyylisalisyylihapon tai muun tulehdusta ja kipua lievittävän lääkkeen ottamisen jälkeen nenäpolyyppejä, voimakasta nenän tukkoisuutta tai allerginen reaktio, kuten kutiseva ihottuma; turvotus; hengitysvaikeus tai hengityksen vinkuna.
- jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, jollet käytä tehokasta raskauden ehkäisy menetelmää.
- jos imetät.
- jos sinulla on paksusuolen tulehdus (haavainen paksusuolitulehdus) tai suolistotulehdus (Crohnin tauti).
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.
- jos sinulla on vaikea munuaissairaus.
- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta, todettu sydänsairaus ja/tai aivoverisuonisairaus; olet esimerkiksi sairastanut joskus aiemmin sydäninfarktin, aivohalvauksen, ns. TIA-kohtauksen tai sydän- tai aivoveritulpan

- jos sinulle on tehty ahtautuneen verisuonen avausleikkaus tai verisuonisiirreleikkaus
- tai jos sinulla on tai on ollut verenkierto-ongelmia (ääreisvaltimosairaus) tai sinulle on tehty alaraajan valtimoon kohdistunut leikkaus.

Ole erityisen varovainen Onsenalin suhteen

Lääkärin on seurattava joitakin potilaita erityisen tarkoin Onsenalin käytön aikana. Varmista, että lääkärisi tietää, ennen kuin alat ottaa Onsenalia

- jos sinulla on jokin sydäntautiriskiä suurentava tila, kuten korkea verenpaine, diabetes, korkeat kolesteroliarvot tai jos tupakoit, keskustele lääkärisi kanssa Onsenal-hoidon sopivuudesta sinulle
- jos sinulla on ollut maha- tai pohjukaissuolihaava tai verenvuotoa mahalaukussa tai suolistossa
- jos sydämesi, maksasi tai munuaisesi eivät toimi hyvin, jolloin lääkärisi voi haluta seurata vointiasi säännöllisesti
- jos kehoosi kertyy nestettä (esim. turvotusta nilkoissa ja jaloissa)
- jos sinulla on elimistön kuivumistila, esimerkiksi jonkin sairauden, ripulin tai nesteentoistolääkkeiden (poistavat elimistöön kertynyttä ylimääräistä nestettä) käytön vuoksi
- jos sinulla on ollut vakava allerginen reaktio tai vakava ihoreaktio jollekin lääkkeelle
- jos käytät asetyylisalisyylihappoa
- jos käytät veren hyytymistä estäviä lääkkeitä
- jos elimistösi ei siedä joitakin sokerityyppejä
- jos saat parhaillaan hoitoa johonkin infektiin, koska Onsenal voi estää havaitsemasta kuumetta, joka on merkki infektiosta
- jos olet yli 65-vuotias, jolloin lääkärisi voi haluta seurata vointiasi säännöllisesti.

Kuten muut tulehduskipulääkkeet (esim. ibuprofeeni tai diklofenaakki), tämä lääkevalmiste voi nostaa verenpainetta. Siksi lääkärisi saattaa pyytää sinua seuraamaan verenpainettasi säännöllisesti.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Ennen kuin alat käyttää Onsenalia, varmista, että lääkärisi tietää, jos käytät

- ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajia (kohonneen verenpaineen ja sydämen vajaatoiminnan hoitoon)
- asetyylisalisyylihappoa tai muita tulehduskipulääkkeitä
- siklosporiinia ja takrolimuusia (immuunijärjestelmän heikentämiseen esim. elinsiirron jälkeen)
- deksametorfaania (yskänärsytystä estävä lääkeaine yskänlääkeliuoksissa)
- diureetteja (elimistöön kertyneen ylimääräisen nesteen poistoon)
- flukonatsolia (sieni-infektioiden hoitoon)
- litiumia (masennuksen hoitoon)
- rifampisiinia (bakteeri-infektioiden hoitoon)
- varfariinia (veren hyytymisen estoon) tai muita veren hyytymistä estäviä lääkkeitä
- muut lääkkeet, joilla hoidetaan masennusta, unihäiriöitä, kohonnutta verenpainetta tai sydämen rytmihäiriöitä
- neurolepteja (joidenkin mielenterveyshäiriöiden hoitoon)
- metotreksaattia (nivelrikon, psoriaasin ja leukemian hoitoon)
- karbamatsepiinia (epilepsian/kouristuskohtausten ja joidenkin kipu- tai masennustilojen hoitoon)
- barbituraatteja (epilepsian/kouristuskohtausten ja joidenkin unihäiriöiden hoitoon)

Onsenalia voi käyttää pienen asetyylisalisyylihappo- eli aspiriiniannoksen kanssa. Kysy lääkäriltäsi neuvoa ennen kuin käytät näitä lääkkeitä yhdessä.

Onsenalin otto ruuan ja juoman kanssa

Voit ottaa Onsenalin joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Raskaus ja imetys

Älä ota Onsenalia, jos olet raskaana tai voit tulla raskaaksi.

Älä ota Onsenalia, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinua pyörryttää tai väsyttää Onsenalin ottamisen jälkeen, älä aja autoa tai käytä koneita, ennen kuin tunnet olosi jälleen normaaliksi.

Tärkeää tietoa Onsenalin sisältämistä aineista

Onsenal sisältää laktoosia (sokerityyppi). Jos lääkäri on kertonut sinulle, että elimistösi ei siedä tiettyjä sokerityyppejä, ota yhteys lääkäriisi ennen kuin käytät Onsenalia.

3. MITEN ONSENALIA OTETAAN

Ota Onsenalia juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Tavanomainen annos on 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Otat siis tavallisesti yhden 400 mg:n kapselin kahdesti vuorokaudessa.

Suositteltu enimmäisannos on 800 mg vuorokaudessa.

Jos otat enemmän Onsenalia kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta kapselia, kerro asiasta mahdollisimman pian lääkärillesi tai apteekin henkilökunnalle.

Jos unohdat ottaa Onsenalia

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi yksittäiset annokset.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Onsenal voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia on havaittu niveltulehduspotilailla, joiden käyttämä lääkevalmiste sisälsi samaa vaikuttavaa ainetta kuin Onsenal:

Lopeta kapselien ottaminen ja kerro välittömästi lääkärillesi

- jos sinulla ilmenee allerginen reaktio, kuten ihottumaa, kasvojen turvotusta, hengityksen vinkunaa tai hengitysvaikeuksia
- jos sinulla ilmenee sydänvaivoja, kuten rintakipua
- jos sinulla ilmenee maksan vajaatoiminta (sen oireita voivat olla pahoinvointi, ripuli, keltaisuus (ihosi tai silmänvalkuaisesi näyttävät kellertäviltä))
- jos sinulla ilmenee ihon rakkulointia tai kesimistä
- jos sinulla ilmenee vaikeaa mahakipua tai mikä tahansa merkki verenvuodosta mahalaukussa tai suolistossa, kuten musta tai verinen uloste tai veren oksentaminen.

Alla on lueteltu sellaiset yleiset haittavaikutukset, joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä sadasta

- nesteen kertyminen kehoon, mikä aiheuttaa nilkkojen, jalkojen ja/tai käsien turvotusta
- virtsatieinfektiot
- poskiontelotulehdus (poskiontelotulehdus tai -infektio, poskionteloiden tukkoisuus tai kipu), nenän tukkoisuus tai nuhamainen vuoto, kurkkukipu, yskä, vilustuminen, vilustumista muistuttavat oireet
- huimaus, univaikeudet

- mahakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat
- ihottuma, kutina
- lihasjäykkyys
- allergioiden paheneminen.

Alla on lueteltu sellaiset melko harvinaiset häiritsevät vaikutukset, joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä tuhannesta

- sydämen vajaatoiminta, sydämentykytys (sydämenlyöntien tiedostaminen), nopea sydämensyke
- jo entuudestaan korkean verenpaineen kohoaminen
- poikkeavuudet maksaan liittyvissä verikokeissa
- poikkeavuudet munuaisiin liittyvissä verikokeissa
- anemia (punasolujen niukkuus, mikä voi aiheuttaa uupumusta ja hengästymistä)
- ahdistuneisuus, masennus, väsymys, tokkuraisuus, ihon kihelmöinti (pistely)
- korkeat kaliumtasot verikokeissa (voi aiheuttaa pahoinvointia, uupumusta, lihasheikkoutta tai sydämentykytystä)
- näön heikkeneminen tai sumeneminen, korvien soiminen, suukipu ja -haavaumat
- ummetus, röyhtäily, mahatulehdus (ruoansulatushäiriöt, mahakipu tai oksentelu), maha- tai suolistotulehduksen paheneminen
- jalkakrampit.
- koholla oleva kutiseva ihottuma (nokkosihottuma).

Alla on lueteltu sellaiset harvinaiset häiritsevät vaikutukset, joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä tuhannesta

- mahalaukun, ruokatorven ja suolen haavaumat tai suolen puhkeaminen (voi aiheuttaa mahakipua, kuumetta, pahoinvointia, oksentelua, suolitukoksen), tumma tai musta uloste, ruokatorvitulehdus (voi aiheuttaa nielemisvaikeuksia), haimatulehdus (voi aiheuttaa mahakipua)
- valkosolujen (suojaavat elimistöä infektioilta) määrän väheneminen, verihiutaleiden määrän väheneminen (suurentaa verenvuodon tai mustelmien riskiä)
- lihasten yhteistoimintahäiriö
- sekavuus, makuaistin muutokset
- lisääntynyt valoherkkyys
- hiustenlähtö.

Lisäksi Onsenalin vaikuttavan aineen varsinaisen käytön (markkinoille tulon jälkeen) on ilmoitettu aiheuttaneen muita reaktioita. Näiden reaktioiden esiintymistiheyttä ei tiedetä, mutta niitä pidetään yleensä hyvin harvinaisina (esiintyy harvemmalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä tuhannesta):

- kuolemaan johtava aivoverenvuoto
- vakavat allergiset reaktiot (mukaan lukien mahdollisesti kuolemaan johtava anafylaktinen sokki), jotka voivat aiheuttaa ihottumaa, kasvojen, huulten, suun, kielen tai nielun turpoamista, hengityksen vinkunaa tai hengitysvaikeuksia; nielemisvaikeudet
- verenvuoto mahassa tai suolistossa (voi aiheuttaa verta ulosteessa tai veren oksentamista), ohutsuoli- tai paksusuolitulehdus, pahoinvointi
- vakavat ihosairaudet, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, hilseilevä ihotulehdus ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (voi aiheuttaa ihottumaa, ihon rakkulointia tai kesimistä)
- maksan vajaatoiminta, maksavaurio ja vaikea maksatulehdus (voi toisinaan johtaa kuolemaan tai vaatia maksansiirron). Oireita voivat olla pahoinvointi, ripuli, keltaisuus, ihon tai silmänvalkuaisten kellertäminen, virtsan tummeneminen, ulosteen vaaleneminen, verenvuototaipumus, kutina tai vilunväristykset
- munuaisvaivat (mahdollinen munuaisten vajaatoiminta, munuaistulehdus)
- verihyytymä keuhkoverisuonissa. Oireita voivat olla äkillinen hengenahdistus, terävä kipu hengitettäessä tai tajunnanmenetys.
- epäsäännöllinen sydämensyke
- aivokalvotulehdus (aivoja ja selkäydintä ympäröivän kalvon tulehdus)
- aistiharhat

- epilepsian paheneminen (kohtausten mahdollinen tiiheneminen ja/tai vaikeutuminen)
- verisuonitulehdus (voi aiheuttaa kuumetta, särkyä, purppuranpunaisia läiskiä ihoon)
- silmän valtimon tai laskimon tukkeutuminen, mikä johtaa osittaiseen tai täydelliseen näönmenetykseen, silmän sidekalvotulehdus, silmätulehdus (silman punoitus), silmän verenvuoto
- punasolu-, valkosolu- ja verihiutalemärien väheneminen (voi aiheuttaa väsymystä, mustelmataipumusta, nenäverenvuotojen lisääntymistä ja infektioriskin suurenemista)
- rintakipu
- hajujaistin heikkeneminen
- mustelmien muodostuminen, lihaskipu ja -heikkous, nivelkipu
- kuukautishäiriöt
- päänsärky; kuumoitus ja punoitus
- matalat natriumtasot verikokeissa (voi aiheuttaa ruokahaluttomuutta, päänsärkyä, pahoinvointia, lihaskouristuksia ja -heikkoutta)..

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa Onsenalia otettiin enintään 3 vuotta paksusuolessa (koolon) ilmenevien polyyppien estämiseksi, havaittiin lisäksi seuraavia haittavaikutuksia (*-merkityt haittavaikutukset olivat näissä tutkimuksissa yleisempiä kuin niveltulehdusta koskeneissa tutkimuksissa):

Hyvin yleiset haittavaikutukset (useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- korkea verenpaine*, ripuli*

Yleiset haittavaikutukset (harvemmalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- sydänvaivat: sydänkohtaus*, rasisusrintakipu
- mahavaivat: pahoinvointi, närästys, umpipussi eli divertikkeli (mahalaukussa tai suolessa ilmenevä vaiva, joka voi muuttua kivuliaaksi tai tulehtua), oksentelu*, ärtyvän suolen oireyhtymä (voi aiheuttaa mahakipua, ripulia, ruoansulatushäiriötä, ilmavaivoja)
- munuaiskivet (voivat aiheuttaa maha- tai selkäkipua, verta virtsassa), virtsaamisvaikeus, suurentunut kreatiniiniarvo (munuaisten toimintaan liittyvän verikokeen tulos)
- hengitysvaikeus
- lihaskouristus
- turvotus (ylimääräisen nesteen kertyminen elimistöön, mikä voi aiheuttaa turvotusta)
- eturauhasen suureneminen tai tulehtuminen, prostataspesifisen antigeenin suurentunut arvo (laboratoriokoe)
- erityyppiset infektiot
- painonnousu.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (harvemmalla kuin yhdellä henkilöllä sadasta):

- aivohalvaus
- epästabiili angina (rintakipu), sydänläppiin, sydänrytmiin tai sepelvaltimoihin liittyvät vaivat tai sydämen laajentuma
- syvä laskimotukos (verihyytymä tavallisesti alaraajassa, mikä voi aiheuttaa kipua, turvotusta tai punoitusta pohkeessa tai hengitysvaikeuksia), mustelmien muodostuminen
- mahainfektio (voi aiheuttaa ärsytystä ja haavaumia mahalaukussa ja suolistossa), verta vuotavat peräpukamat, tiheä ulostaminen, tulehtuneet tai verta vuotavat ikenet / suun haavaumat
- alaraajan murtuma, jänteen repeämä tai tulehtuminen
- vyöruusu, ihoinfektio, allerginen ihotulehdus (kuiva, kutiseva ihottuma)
- näkökentässä pilkkuja (lasiaiskellujia) tai silmän verenvuoto, jotka sumentavat tai heikentävät näkökykyä, sisäkorvaongelmista johtuva kiertohuimaus, puhevaikeus
- unihäiriöt, liiallinen virtsaamistarve öisin
- rasvakyhmyt ihossa tai muualla, hyvänlaatuinen gangliosolukasvain (ganglioneurooma) (aiheuttaa vaaratonta turvotusta käden ja jalkaterän nivelissä ja jänteissä tai niiden ympärillä)
- epänormaali tai hyvin runsas verenvuoto emättimestä, kuukautiskipu, rintojen kosketusarkuus, munasarjakysta, vaihdevuosisioireet
- korkeat natrium- tai hemoglobiinitasot ja matalat hematokriitti- tai testosteronitasot verikokeissa

- kuulon heikkeneminen
- verihytalemläärien muutokset.

5. ONSENALIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä kapselit alle 30 °C:ssa.

Älä käytä kapseleita läpipainoliuskassa ja pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Jos kapselisi ovat vanhentuneet, vie ne apteekkiin, missä ne hävitetään turvallisesti.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Onsenal sisältää

- Vaikuttava aine on selekoksibi.
- Muut aineet ovat liivate, laktoosimonohydraatti, natriumlauryylisulfaatti, povidoni K30, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti ja titaanidioksidi-väriaine E171.
- Painoväri sisältää lisäksi sellakkaa, propyleeniglykolia, rautaoksidi E172:ta, brilljanttisininen FCF:ää (E133).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kapselit ovat valkoisia, ja niissä on vihreällä painovärillä merkinnät '7767' ja '400'. Onsenal on pakattu läpipainoliuskoina pakkauksiin, joissa on 10 tai 60 kapselia.

Myyntiluvan haltija

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Iso-Britannia

Valmistaja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Heinrich-Mack-Strasse 35
89257 Illertissen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

Belgique/België/Belgien

Pfizer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

Pfizer HCP Corporation
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

Pfizer Kft.
Тел.: +36-1-488-37-00

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel.: +420-283-004-111

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel.: +356 212201 74

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 4301

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España

Pfizer S.A.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (maksuton)
+44 (0)1304 616161

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: +386 1 52 11 400

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel.: +421-2-5941 8500

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Κύπρος

Geo. Pavlides & Araouzos Ltd.
Τηλ.: +357 22 818087

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 70 35 775

United Kingdom

Pfizer Limited,
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi

Tämän lääkevalmisteiden myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa johtuen sairauden harvinaisuudesta.

Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää tämän selosteen.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>, missä on lisäksi linkit muille harvinaissairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa