

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ JA MYYNILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA, NORJASSA
JA ISLANNISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Itävalta	Celebrex 100 mg Hartkapseln	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Itävalta	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Itävalta	Celebrex 200 mg Hartkapseln	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Itävalta	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Itävalta	Solexa 100 mg Hartkapseln	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Itävalta	Pharmacia Austria Ges.m.b.H., Oberlaaerstraße 247-251 A-1100 Wien Itävalta	Solexa 200 mg Hartkapseln	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Belgia	Pharmacia Twin Squares Culliganllaan, 1 c B-1831 DIEGEM Belgia	Celebrex	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Belgia	Pharmacia Twin Squares Culliganllaan, 1 c B-1831 DIEGEM Belgia	Celebrex	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Belgia	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Solexa	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Belgia	Pharmacia S.A.	Solexa	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia				
Tanska	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Tanska	Celebra	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Tanska	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Tanska	Celebra	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Tanska	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Tanska	Solexa	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Tanska	Pfizer Aps Lautrupvang 8 DK-2750 Ballerup Tanska	Solexa	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Suomi	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO Suomi	Celebra	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Suomi	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO Suomi	Celebra	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Suomi	Pharmacia Oy P.O Box 45	Solexa	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	02601 ESPOO Suomi				
Suomi	Pharmacia Oy P.O Box 45 02601 ESPOO Suomi	Solexa	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Ranska	PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Ranska	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Ranska	PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Ranska	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Ranska	CARDEL 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Ranska	Solexa	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Ranska	CARDEL 1 rue Antoine Lavoisier F-78280 GUYANCOURT Ranska	Solexa	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Saksa	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Saksa	Celebra 100 mg Hartkapseln	100	KapseliKapseli, kova	Suun kautta
Saksa	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen	Celebra 200 mg Hartkapseln	200	Kapseli, kova	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Saksa				
Saksa	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Saksa	Celebrex 100 mg Hartkapseln	100	Kapseli, kova	Suun kautta
Saksa	Pharmacia GmbH Am Wolfsmantel 46 D-91059 Erlangen Saksa	Celebrex 200 mg Hartkapseln	200	Kapseli, kova	Suun kautta
Kreikka	Pfizer Hellas AE 5 Alketou St 116 33 Athens Kreikka	Aclarex	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Kreikka	Pfizer Hellas AE 5 Alketou St 116 33 Athens Kreikka	Aclarex	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Kreikka	Pharmacia hellas 2 Kalavriton 145 62 Nea kifisia Athens Kreikka	Celebrex	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Kreikka	Pharmacia hellas 2 Kalavriton 145 62 Nea kifisia Athens Kreikka	Celebrex	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Irlanti	Monsanto Plc PO Box 53	Celebrex	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Yhdistynyt kuningaskunta				
Irlanti	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Yhdistynyt kuningaskunta	Celebrex	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Irlanti	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road, High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Yhdistynyt kuningaskunta	Solexa	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Irlanti	Monsanto Plc PO Box 53 Lane End Road High Wycombe Buckinghamshire HP12 4 HL Yhdistynyt kuningaskunta	Solexa	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia	Artilog	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Italia	Pharmacia Italia S.p.A.	Artilog	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia				
Italia	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia	Artrid	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Italia	Sefarma S.r.l. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia	Artrid	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia	Celebrex	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Italia	Pharmacia Italia S.p.A. Via Robert Kock, 1-2 I-20152 Milano Italia	Celebrex	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Italia	Pfizer Italiana S.p.A. Via Valbondione, 113 I-00188 Roma Italia	Solexa	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Italia	Pfizer Italiana S.p.A. Via Valbondione, 113 I-00188 Roma Italia	Solexa	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Luxemburg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	B-2870 Puurs Belgia				
Luxemburg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Luxemburg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Solexa	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Luxemburg	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Solexa	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Alankomaat	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Alankomaat	Celebrex 100 mg	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Alankomaat	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Alankomaat	Celebrex 200 mg	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Alankomaat	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel Alankomaat	Solexa	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Alankomaat	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel	Solexa	200 mg	Kapseli	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Alankomaat				
Norja	Pharmacia Norge AS Lilleakerveien. 2 B N-0283 Oslo Norja	Celebra	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Norja	Pharmacia Norge AS Lilleakerveien. 2 B N-0283 Oslo Norja	Celebra	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Portugali	Laboratórios Pfizer, Lda. Estrada Nacional 10, Km 16, Porto Zemouto 2830-411 Coia Portugali	Celebrex 100 mg	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Portugali	Laboratórios Pfizer, Lda. Estrada Nacional 10, Km 16, Porto Zemouto 2830-411 Coia Portugali	Celebrex 200 mg	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Portugali	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora Portugali	Solexa 100 mg	100 mg	Kapseli, kova	Suun kautta
Portugali	Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A. Rua Manuel Ribeiro de Pavia, 1 1º - Venda Nova 2700-547 Amadora	Solexa 200 mg	200 mg	Kapseli, kova	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Portugali				
Espanja	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Espanja	Artilog 100 mg	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Espanja	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Espanja	Artilog 200 mg	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Espanja	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Espanja	Celebrex 100 mg	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Espanja	Pharmacia Spain S.A. Avda. de Europa 20-B Parque Empresarial La Moraleja E-28108 Alcobendas, Madrid Espanja	Celebrex 200 mg	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Ruotsi	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Ruotsi	Aclarix	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Ruotsi	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Ruotsi	Aclarix	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Ruotsi	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm	Celebra	100 mg	Kapseli	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Ruotsi				
Ruotsi	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Ruotsi	Celebra	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Ruotsi	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Ruotsi	Celora	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Ruotsi	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Ruotsi	Celora	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Ruotsi	Pharmacia Sverige AB S-112 87 STOCKHOLM ~ Ruotsi	Solexa	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Ruotsi	Pharmacia Sverige AB S-112 87 Stockholm Ruotsi	Solexa	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Yhdistynyt kuningaskunta	Celebrex	100 mg	Kapseli	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Yhdistynyt kuningaskunta	Celebrex	200 mg	Kapseli	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Pharmacia Ltd Davy Avenue	Solexa	100 mg	Kapseli	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
	Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Yhdistynyt kuningaskunta				
Yhdistynyt kuningaskunta	Pharmacia Ltd Davy Avenue Milton Keynes Buckinghamshire MK5 8PH Yhdistynyt kuningaskunta	Solexa	200 mg	Kapseli	Suun kautta

LIITE II

EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO SELEKOKSIBIA, ETORIKOKSIBIA, PAREKOKSIBIA, ROFEKOKSIBIA JA VALDEKOKSIBIA SISÄLTÄVIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA

- JOHDANTO

COX-2-salpaajat selekoksibi, etorikoksibi, rofekoksibi, parekoksibi ja valdekoksibi ovat verrattain uusi ryhmä aineita, joiden yhteinen farmakologinen tehtävä on syklo-oksigenaasi-2:n selektiivinen salpaaminen. COX-2-salpaajilla on alettu hoitaa potilaita, joilla on krooninen tulehduksellinen rappeumasairaus, kuten nivelreuma tai niveltulehdus.

Rofekoksibi ja selekoksibi hyväksyttiin EU:ssa ensin näitä käyttöaiheita varten, ja sen jälkeen rofekoksibi hyväksyttiin akuutin kivun sekä primaarisen dysmenorrean aiheuttaman kivun hoitoon. Etorikoksibi hyväksyttiin myöhemmin reumasairauksien, kuten kihdin, hoitoon joissakin EU:n jäsenvaltioissa. Valdekoksibi on hyväksytty reumaan liittyvien käyttöaiheiden ja primaarisen dysmenorrean osalta. Hyväksyntä annettiin pyyntöä koskevan menettelyn alettua. Parekoksibi, joka on valdekoksibin aihiolääke, on hyväksytty leikkauksen jälkeisen kivun lyhytaikaiseen hoitoon laskimon- tai lihaksensisäisesti käytettynä. Selekoksimille hyväksyttiin lokakuussa 2003 harvinaislääkekäyttöaihe (adenomatosis familiaris).

COX-2-salpaajia on tutkittu laajoissa kliinisissä tutkimuksissa, ja niistä on nykyään olemassa runsaasti niin toksikologista, farmakologista, kliinistä kuin epidemiologista tietoa. Kun nämä lääkkeet hyväksyttiin alun perin, ei ollut riittävästi tietoa siitä, miten suotuisia ne olivat nivelreuma- ja niveltulehduspotilaiden hoidossa pitkällä aikavälillä tavallisiin NSAID-lääkkeisiin verrattuna. Lisäksi COX-2-salpaajien normaalikäytön eli kliinisten tutkimusten ulkopuolisen käytön siedettävyydestä olivat rajallisia niin kuin melkein kaikkien yleiseen käyttöön otettavien uusien kemiallisten yhdisteiden. Niistä ja varsinkin gastrointestinaalisesta siedettävyydestä on tehty ja julkaistu laajoja kliinisiä kokeita (VIGOR: rofekoksibi vs. naprokseeni, CLASS: selekoksibi vs. diklofenaakki tai ibuprofeeni), joissa on käytetty suuria annoksia.

Ranska esitti heinäkuussa 2002 CPMP:lle muutetun direktiivin 2001/83/ETY 31 artiklan mukaisen pyynnön siitä, pitäisikö COX-2-salpaajia sisältävien lääkevalmisteiden (selekoksibi, etorikoksibi, rofekoksibi, valdekoksibi ja parekoksibi) myyntiluvat pitää voimassa, muuttaa, lykätä tai peruuttaa arvioimalla uudelleen tämän luokan tuotteiden hyöty-riskiprofiilin.

CPMP päätti 23. - 25. heinäkuuta 2002 pidetyssä kokouksessa aloittaa muutetun direktiivin 2001/83/ETY 31 artiklan mukaisen menettelyn selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältävien lääkevalmisteiden osalta. Esitetyt kysymykset liittyivät gastrointestinaaliseen ja kardiovaskulaariseen turvallisuuteen. Lokakuussa 2002 CPMP esitti lisäkysymyksiä COX-2-salpaajahoidon saaneiden potilaiden vakavista yliherkkyysoireista (anafylaksi ja angioedeema) ja vakavista iho-oireista, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymästä, toksisesta epidermaalista nekrolyysista, monimuotoisesta punavihoitumasta ja kesivästä ihottumasta.

- TEHOKKUUTEEN LIITTYVÄT KYSYMYKSET

Selekoksimin tehokkuus nivelreuman ja niveltulehduksen hoidossa on osoitettu. Sen tehokkuus oli ylivertainen lumelääkkeeseen ja samankaltaisiin sekä ei-selektiivisiin NSAID-lääkkeisiin (diklofenaakki, naprokseeni, ibuprofeeni) nähden vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa, kun annoksen vahvuus ja hoidon kesto olivat samat.

- **TURVALLISUUTEEN LIITTYVÄT KYSYMYKSET**

Gastrointestinaalinen toksisuus

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, ettei COX-2-salpaajien merkitsevää ja yhdenmukaista gastrointestinaalista hyötyä perinteisiin NSAID-lääkkeisiin verrattuna ole osoitettu. Nimenomaan selekoksibia varten toimitetuissa kliinisissä tiedoissa gastrointestinaalinen etu vastasi naprokseenin etuja. Komplisoituneita mahahaavoja koskeva gastrointestinaalinen turvallisuus oli verrattavissa ibuprofeeniin ja diklofenaakkiin.

CPMP päätti lisätä kaikkien COX-2-salpaajien valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 ”Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet” ja kohtaan 5.1 ”Farmakodynamiikka” yleishuomautuksen potilaista, joilla NSAID-lääkkeet aiheuttavat gastrointestinaalisten komplikaatioiden vaaran.

Ei tiedetä, onko COX-2-salpaajien toksisuusprofiili asetyylisalisyylihapon yhteydessä huonompi kuin perinteisten NSAID-lääkkeiden ja asetyylisalisyylihapon, mutta ainakaan ylivertaisuudesta ei ole todisteita. Nykyisten selekoksibitietojen perusteella vaaditaan, että tuotetietoihin lisätään gastrointestinaalisen toksisuuden mahdollinen nousu COX-2-salpaajiin tai pelkästään asetyylisalisyylihappoon verrattuna.

Arvioituaan muita COX-2-salpaajia koskevia tietoja CPMP päätti lisäksi päivittää valmisteyhteenvedon kohdan 4.4 ”Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet”, jossa käsitellään kaikkia COX-2-salpaajia ja samanaikaista hoitoa, ja lisätä siihen yleisen huomautuksen COX-2-salpaajien ja asetyylisalisyylihapon suhteesta.

Kardiovaskulaarinen toksisuus

Nykyiset prekliiniset tiedot herättivät kysymyksen kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta ja erityisesti sydäninfarktista (MI), joskin ristiriitaisia tuloksia on saatu. Joidenkin COX-1-salpaavien NSAID-lääkkeiden ja selektiivisten COX-2-salpaajien välinen ero verihituleiden yhteenliittymistä ehkäisevässä vaikutuksessa voi olla kliinisesti merkittävä, jos potilaalla on veritukkotulppauman vaara. Selekoksin käyttöön saattaa liittyä suurempi MI-riski kuin naprokseenin ja diklofenaakin käyttöön. Toisin kuin COX-1-salpaavien NSAID-lääkkeiden, COX-2-salpaajien kuten selekoksin hoitoannokset eivät ehkäise verihituleiden yhteenliittymistä. COX-2-salpaajat saattavat olla hieman vähemmän turvallisia sydän- ja verisuonisairauksien riskin suhteen kuin perinteiset NSAID-lääkkeet. Siksi kaikkien COX-2-salpaajien eli myös selekoksin valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 ”Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet” on lisättävä varoitus potilaista, joilla on aiempi sydän- tai verisuonisairaus tai jotka käyttävät pieniä annoksia asetyylisalisyylihappoa kardiovaskulaaristen tromboembolioiden ehkäisyyn.

Yliherkkyys ja vakavat ihoreaktiot

Kun selekoksia verrattiin NSAID-lääkkeisiin ja erityisesti diklofenaakkiin, ihoreaktioita ja varsinkin ihottumaa esiintyi huomattavasti enemmän MAA-, CLASS- ja SUCCESS-tutkimuksissa. Kliinisten tutkimusten perusteella voidaan olettaa, että selekoksihoitoa saaneilla potilailla on suurempi ihottumariski kuin diklofenaakkia saaneilla potilailla ja mahdollisesti myös suurempi nokkosihottuman riski kuin muita NSAID-lääkkeitä saaneilla potilailla.

Selekoksin aiheuttamista yliherkkyysreaktioista (anafylaksi ja angioedeema) ei ilmoiteta usein spontaanisti. Asiaan liittyvien tietojen puutteen vuoksi selekoksihoitoa saavien potilaiden mahdollisista angioedeemasta tai anafylaksiin liittyvistä riskitekijöistä ei voida antaa muuta lausuntoa.

Lisäksi selekoksin osalta on raportoitu yksittäisistä vakavista ihohaittavaikutuksista, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymästä ja toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysistä. Absoluuttiset luvut ja arviot esiintymistajuuudesta viittaavat siihen, että nämä haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia, eikä niiden yleisyys näytä poikkeavan perinteisistä NSAID-lääkkeistä.

Jotta näihin mahdollisesti hengenvaarallisiin haittavaikutuksiin kiinnitettäisiin huomiota kliinisessä käytännössä, CPMP päätti lisätä kaikkien COX-2-salpaajien valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4

”Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet” yleishuomautuksen yliherkkyydestä ja vakavista ihereaktioista tai muokata kyseistä huomautusta.

KAIKKIEN COX-2-SALPAAJIEN VALMISTEYHTEENVEDON HARMONISOITU SANAMUOTO

Arvioituaan selekoksibia, etorikoksibia, rofekoksibia, valdekoksibia ja parekoksibia toimitetut tiedot CPMP on hyväksynyt harmonisoidun sanamuodon, joka on sisällytettävä kaikkien tähän pyyntöön tai tieteelliseen arviointiin liittyvien COX-2-salpaajien valmisteyhteenvedoon. Selekoksiibia koskeva sanamuoto on seuraava:

Kohta 4.4 ”Varoitukset ja käyttöä koskevat varotoimet”

Koska suuret annokset selekoksibia, muita COX-2-estäjiä ja ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä voivat suurentaa haittavaikutusten riskiä, selekoksibipotilaita on seurattava annoksen suurentamisen jälkeen, ja jos tehon lisäystä ei todeta, harkittava muita hoitovaihtoehtoja (ks. 4.2).

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 ei-steroidisista tulehduskipulääkkeistä: iäkkäät potilaat; potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotakin muuta ei-steroidista tulehduskipulääkettä tai asetyylisalisyylihappoa tai joilla on anamneesissa jokin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto. Maha-suolikanavan haittavaikutusten riski on suurentunut selekoksibilla, muilla COX-2-estäjillä ja ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä, silloin kun niitä käytetään samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa (pieninäkin annoksina).

COX-2-selektiiviset estäjät eivät korvaa asetyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa, koska niillä ei ole vaikutusta verihiutaleiden toimintaan. Koska selekoksibi ei estä verihiutaleiden aggregaatiota, veren hyytymistä estävää hoitoa (esim. asetyylisalisyylihappo) ei saa lopettaa. Veren hyytymistä estävää lääkitystä olisi tarpeen mukaan harkittava potilaalla, jolla on sydän- ja verisuoni- tai muiden tromboottisten tapahtumien riski tai jolla niitä on ollut aiemmin (anamneesissa sydäninfarkti, rasisusrintakipu, iskeeminen sydänsairaus, ateroskleroottinen sydänsairaus, aivoverenkiertohäiriö, aivoiskemia, sepelvaltimon ohitusleikkaus tai ääreisverisuonen leikkaus).

Edellä kuvatun COX-2-selektiivisten estäjien farmakodynaamisen profiilin vuoksi varovaisuutta on noudatettava potilaalla, jolla on anamneesissa iskeeminen sydänsairaus. Jos saadaan kliinistä näyttöä tällaisen potilaan spesifisten kliinisten oireiden pahenemisesta, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava selekoksibihoidon lopettamista.

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden, mukaan lukien selekoksibin, käytön yhteydessä on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeisessä haittavaikutusseurannassa vaikeita ihereaktioita, mukaan lukien eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. 4.8). Selekoksiibia saavilla potilailla on raportoitu yliherkkyysoireita (anafylaksia ja angioedeemaa)(ks. 4.8). Yliherkkyysoireiden riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt sulfonamidiallergiaa (ks. 4.3). Selekoksibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee merkkejä yliherkkyydestä.

Kohta 5.1 ”Farmakodynamiikka”

Selekoksibi on suun kautta otettava selektiivinen syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2) estäjä kliinisinä

annoksina (200 - 400 mg päivässä).

Prostaglandiinit muodostuvat syklo-oksigenaasin vaikutuksesta. Siitä on tunnistettu kaksi muotoa, COX-1 ja COX-2. COX-2 on entsyymien muoto, joka indusoituu tulehdustekijöiden vaikutuksesta ja jonka oletetaan olevan ensisijaisesti vastuussa kipua, tulehdusta ja kuumetta aiheuttavien prostanoidien synteesistä. COX-2 vaikuttaa myös ovulaatioon, alkion kiinnittymiseen ja valtimotiehyeen sulkeutumiseen, munuaisten toiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktio, kipuaistimus ja kognitiiviset toiminnot). Se saattaa myös osallistua haavojen paranemiseen. COX-2 on tunnistettu ihmisellä mahahaavaa ympäröivässä kudoksessa, mutta sen merkitystä haavojen paranemisessa ei ole vahvistettu.

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

VALMISTEYHTEENVETOJEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

Sen johdosta, että

- lääkevalmistekomitea käsitteli muutetun direktiivin 2001/83/ETY 31 artiklan mukaisen pyynnön, joka koski selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältäviä lääkevalmisteita
- lääkevalmistekomitean mielestä kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedoihin ei tarvitse lisätä uusia vasta-aiheita
- lääkevalmistekomitea tuli siihen tulokseen, että varoitus selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältävien lääkevalmisteiden gastrointestinaalisesta turvallisuudesta ja erityisesti suhteesta asetyylisalisyylihappoon on lisättävä
- lääkevalmistekomitea katsoi, että varoitus selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältävien lääkevalmisteiden kardiovaskulaarisesta turvallisuudesta ja lähinnä sydäninfarktin riskistä on lisättävä
- lääkevalmistekomitean mielestä varoitus selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältävien lääkevalmisteiden havaituista tai mahdollisista vakavista ihovaikutuksista ja yliherkkyysoireista on lisättävä tai sitä on muutettava
- lääkevalmistekomitea katsoi siitä syystä, että selekoksibia, etorikoksibia, parekoksibia, rofekoksibia ja valdekoksibia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-/riskisuhde on yhä suotuisa,

CPMP suositteli hakemusten/myyntilupien voimassa pitämistä liitteessä I mainituille selekoksibia sisältäville lääkevalmisteille nivelreuman (OA) tai niveltulehduksen (RA) oireiden hoitoon, muutettuna liitteen III valmisteyhteenvedon mukaisesti.

LIITE III
VALMISTEYHTEENVETO

HUOMIOITAVAA:
OHEINEN VALMISTEYHTEENVETO OLI TÄTÄ TUTKIMUSPYYNTÖÄ KOSKEVAN
KOMISSION PÄÄTÖKSEN LIITTEENÄ. TEKSTI OLI AJANTASAINEN
PÄÄTÖKSENTEKOHEIKELLÄ.

KOMISSION PÄÄTÖKSEN JÄLKEEN JÄSENVALTIOIDEN VIRANOMAISET
PÄIVITTÄVÄT TUOTEINFORMAATIOA TARPEEN MUKAAN. SEN VUOKSI TÄMÄ
VALMISTEYHTEENVETO EI VÄLTTÄMÄTTÄ VASTAA TÄMÄNHETKISTÄ TEKSTIÄ.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

[KEKSITTY NIMI, ks. liite I] 100 mg kapseli, kova.

[KEKSITTY NIMI, ks. liite I] 100 mg kapseli.

[KEKSITTY NIMI, ks. liite I] 200 mg kapseli, kova.

[KEKSITTY NIMI, ks. liite I] 200 mg kapseli.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 100 mg:n kapseli sisältää 100 mg selekoksibia.

Yksi 200 mg:n kapseli sisältää 200 mg selekoksibia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

100 mg kapseli: Läpikuultamaton, valkoinen kapseli, jossa on kaksi sinistä raitaa ja merkinnät 7767 ja 100.

200 mg kapseli: Läpikuultamaton, valkoinen kapseli, jossa on kaksi kultanväristä raitaa ja merkinnät 7767 ja 200.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oireiden lievitys nivelrikon tai nivelreuman hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Nivelrikko: Tavallinen suositeltu vuorokausiannos on 200 mg kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen. Joillakin potilailla, joilla oireet eivät lieviy riittävästi, 200 mg kahdesti vuorokaudessa voi lisätä hoidon tehoa.

Nivelreuma: Suositeltu vuorokausiannos on 200 - 400 mg kahteen annokseen jaettuna.

Molemmissa käyttöaiheissa suurin suositeltu vuorokausiannos on 400 mg.

[KEKSITTY NIMI]:n voi ottaa ruokailun yhteydessä tai ruokailujen välillä.

Vanhukset: Iäkkäillä (> 65 v.), etenkin alle 50-kiloisilla, on käytettävä aluksi pienempää annosta (200 mg/vrk). Annos voidaan myöhemmin tarvittaessa nostaa 400 mg:aan päivässä (ks. 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta: Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa pysyvästi sairastavilla potilailla (seerumin albumiini 25 - 35 g/l) hoito tulee aloittaa puolella suositusannoksesta. Kokemukset tällaisista potilaista rajoittuvat kirroottisiin potilaisiin (ks. 4.3, 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta: Kokemukset selekoksibin käytöstä lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ovat vähäisiä. Siksi tällaisia potilaita hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapset: Selekoksiibia ei ole indisoitu käytettäväksi lapsilla.

4.3 Vasta-aiheet

Anamneesissa yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineista (ks. 6.1).

Tiedossa oleva sulfonamidiyliherkkyys.

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 ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID), mukaan lukien COX-2 (syklo-oksigenaasi-2) -estäjien, käytön jälkeen.

Raskaus ja raskauden mahdollisuus naisilla, jotka eivät käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. 4.5).

Selekoksibin on todettu aiheuttavan epämuodostumia kahdelle tutkitulle eläinlajille (ks. 4.6 ja 5.3).

Mahdollista raskaudenaikaista riskiä ihmiselle ei tunneta, mutta sitä ei voida poissulkea.

Imetyks (ks. 4.6 ja 5.3).

Vaikea maksan toimintahäiriö (seerumin albumiini < 25 g/l tai Child-Pugh-pisteet ≥ 10).

Tulehduksellinen suolistosairaus.

Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on arviolta < 30 ml/min.

Vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA III – IV).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska suuret annokset selekoksibia, muita COX-2-estäjiä ja ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä voivat suurentaa haittavaikutusten riskiä, selekoksibipotilaita on seurattava annoksen suurentamisen jälkeen, ja jos tehon lisäystä ei todeta, harkittava muita hoitovaihtoehtoja (ks. 4.2).

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 ei-steroidisista tulehduskipulääkkeistä: iäkkäät potilaat; potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti jotakin muuta ei-steroidista tulehduskipulääkettä tai asetyylisalisyylihappoa tai joilla on anamneesissa jokin maha-suolikanavan sairaus, kuten haavauma tai maha-suolikanavan verenvuoto.

Maha-suolikanavan haittavaikutusten riski on suurentunut selekoksibilla, muilla COX-2-estäjillä ja ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä, silloin kun niitä käytetään samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa (pieninäkin annoksina).

COX-2-selektiiviset estäjät eivät korvaa asetyylisalisyylihappoa tromboembolisten sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa, koska niillä ei ole vaikutusta verihiutaleiden toimintaan. Koska selekoksibi ei estä verihiutaleiden aggregaatiota, veren hyytymistä estävää hoitoa (esim. asetyylisalisyylihappo) ei saa lopettaa. Veren hyytymistä estävää lääkitystä olisi tarpeen mukaan harkittava potilaalla, jolla on sydän- ja verisuoni- tai muiden tromboottisten tapahtumien riski tai jolla niitä on ollut aiemmin (anamneesissa sydäninfarkti, raskausrintakipu, iskeeminen sydänsairaus, ateroskleroottinen sydänsairaus, aivoverenkiertohäiriö, aivoiskemia, sepelvaltimon ohitusleikkaus tai ääreisverisuonen leikkaus).

Edellä kuvatun COX-2-selektiivisten estäjien farmakodynaamisen profiilin vuoksi varovaisuutta on noudatettava potilaalla, jolla on anamneesissa iskeeminen sydänsairaus. Jos saadaan kliinistä näyttöä tällaisen potilaan spesifisten kliinisten oireiden pahenemisesta, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin ja harkittava selekoksibihoidon lopettamista.

Kuten muidenkin prostaglandiinisynteesiä estävien lääkkeiden käytön yhteydessä selekoksibia käyttävillä potilailla on todettu nesteretentiota ja edeemaa. Tästä johtuen selekoksibin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydämen vasemman kammion toimintahäiriö tai verenpainetauti, sekä potilailla, joilla on entuudestaan muusta syystä johtuvaa edeemaa, koska prostaglandiinien inhibitio saattaa aiheuttaa munuaisten toiminnan heikkenemistä ja nesteretentiota. Varovaisuus on tarpeen myös diureetteja käyttävien tai muutoin hypovolemialle alttiiden potilaiden hoidossa.

Heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta ja erityisesti sydämen toimintahäiriöt ovat todennäköisempiä vanhuksilla, joita tuleekin hoitaa pienimmällä tehokkaalla annoksella ja seurata lääketieteellisesti asianmukaisesti. Selekoksiibilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on havaittu samankaltaisia munuaisvaikutuksia kuin vertailuaineina käytetyillä ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä.

Selekoksiibi estää CYP2D6-entsyymiä. Vaikka se ei ole tämän entsyymin vahva inhibiittori, yksilöllisesti annostitrittavien, CYP2D6:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen (ks. 4.5).

Hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaan tiedetään olevan huono CYP2C9-metaboloija (ks. 5.2).

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden, mukaan lukien selekoksiibin, käytön yhteydessä on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeisessä haittavaikutusseurannassa vaikeita ihoreaktioita, mukaan lukien eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. 4.8). Selekoksiibia saavilla potilailla on raportoitu yliherkkyyssreaktioita (anafylaksia ja angioedeemaa) (ks. 4.8). Yliherkkyyssreaktioiden riski voi olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt sulfonamidiallergiaa (ks. 4.3). Selekoksiibin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee merkkejä yliherkkyydestä.

Selekoksiibi saattaa peittää kuumeen ja muut tulehduksen merkit.

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

[KEKSITTY NIMI] 100 mg ja 200 mg kapselit sisältävät laktoosia (100 mg kapseli: 149,7 mg ja 200 mg kapseli: 49,8 mg). Siksi tätä valmistetta ei saa 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

Veren hyytymisaktiivisuutta tulee seurata erityisesti parin ensimmäisen päivän ajan selekoksiibihoidon aloittamisesta tai selekoksiibiannoksen muuttamisesta potilailla, jotka saavat varfariinia tai muita antikoagulantteja, koska tällaisten potilaiden verenvuotokomplikaatioiden riski on suurentunut. Siksi protrombiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin erityisesti parin ensimmäisen päivän aikana selekoksiibihoidon aloittamisen tai selekoksiibiannoksen muuttamisen jälkeen potilailla, jotka saavat suun kautta otettavia antikoagulantteja (ks. 4.4).

Pidentyneeseen protrombiiniaikaan liittyviä verenvuotoja, joista osa on johtanut kuolemaan, on raportoitu etupäässä iäkkäillä potilailla ja samanaikaisesti selekoksiibia ja varfariinia saaneilla potilailla.

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet saattavat vähentää diureettien ja verenpainelääkkeiden vaikutusta. Kuten ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä käytettäessä, akuutin munuaisten vajaatoiminnan vaara saattaa kasvaa, kun ACE-estäjiä ja selekoksiibia käytetään yhdessä.

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ja siklosporiinin tai takrolimuusin samanaikaisen käytön on esitetty lisäävän siklosporiinin ja takrolimuusin munuaistoksisia vaikutuksia. Munuaisten toimintaa tulee seurata, kun selekoksiibia ja edellä mainittuja lääkkeitä käytetään yhdessä.

Selekoksiibia voi käyttää yhdessäpieniannoksisen asetyylisalisyylihapon kanssa, mutta sillä ei voi korvata asetyylisalisyylihappoa sydän- ja verisuonisairauksien estohoidossa. Kuten muillakin ei-steroidisilla tulehduskipulääkkeillä, tutkimuksissa on todettu maha-suolikanavan haavaumien tai

muiden maha-suolikanavan komplikaatioiden riskin suurenevan samanaikaisessa selekoksibin ja pienennöksen asetyylisalisyylihapon annossa verrattuna pelkkään selekoksibihoitoon (ks. 5.1).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Selekoksibin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Selekoksibi estää CYP2D6-entsyymiä. Selekoksihoidon aikana CYP2D6:n substraatin dekstrometorfaanin pitoisuudet plasmassa nousivat 136 %. Sellaisten lääkeaineiden, jotka ovat tämän entsyymin substraatteja, pitoisuudet plasmassa saattavat nousta samanaikaisen selekoksibihoitoon aikana. Lääkkeitä, jotka metaboloituvat CYP2D6:n välityksellä, ovat esimerkiksi masennuslääkkeet (trisykliset masennuslääkkeet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät), neuroleptit, rytmihäiriölääkkeet, jne. Yksilöllisesti annostitrittavien CYP2D6:n substraattien annosta saatetaan joutua pienentämään selekoksibihoitoon alkaessa tai vastaavasti suurentamaan selekoksibihoitoon päättyessä.

In vitro –tutkimukset ovat osoittaneet, että selekoksibi saattaa jossain määrin pystyä estämään CYP2C19:n katalysoimaa metaboliaa. Tämän *in vitro* -havainnon kliinistä merkitystä ei tunneta. CYP2C19-välitteisesti metaboloituvia lääkeaineita ovat esimerkiksi diatsepaami, sitopraami 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.

Terveillä tutkimushenkilöillä, jotka saivat samanaikaisesti selekoksibia 200 mg kahdesti päivässä ja litiumia 450 mg kahdesti päivässä, litiumin huippupitoisuus (C_{max}) plasmassa suureni keskimäärin 16 % ja AUC-arvo 18 %. Siksi litiumhoitoa saavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti, kun selekoksibihoito aloitetaan tai lopetetaan.

Muiden lääkkeiden vaikutukset selekoksibiin

Koska selekoksibi metaboloituu pääasiassa CYP2C9:n välityksellä, suositusannos on puolitettava potilaille, jotka saavat flukonatsolia. Käytettäessä samanaikaisesti selekoksibia 200 mg:n kerta-annoksena ja 200 mg flukonatsolia (potentti CYP2C9-estäjä) kerran päivässä, selekoksibin huippupitoisuus (C_{max}) plasmassa suureni keskimäärin 60 % ja AUC-arvo 130 %. Samanaikainen CYP2C9:ää –indusoivien lääkeaineiden, kuten rifampisiinin, karbamatsepiinin ja barbituraattien, käyttö voi pienentää selekoksibin pitoisuuksia plasmassa.

Ketokonatsolin tai antasidien ei ole havaittu vaikuttavan selekoksibin farmakokinetiikkaan.

4.6 Raskaus ja imetys

Selekoksibin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Eläimillä (rotat ja kanit) tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta, mukaan lukien epämuodostumia (ks. 4.3 ja 5.3). Mahdollisia raskaudenaikaisia riskejä ihmisellä ei tunneta, mutta niitä ei voida poissulkea. Kuten muutkin prostaglandiinisynteesiä estävät lääkeaineet, selekoksibi saattaa aiheuttaa kohdun inertiaa ja valtimotiehyeen ennenaikaisen sulkeutumisen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana. Selekoksibi on vasta-aiheinen raskauden aikana ja naisilla, joilla on raskaaksitulon mahdollisuus (ks. 4.3 ja 4.4). Jos nainen tulee raskaaksi hoidon aikana, selekoksibihoito tulee keskeyttää.

Selekoksibin erittymisestä rintamaitoon ei ole tehty tutkimuksia. Selekoksiibi erittyy imettävän rotan maitoon, ja sen pitoisuus maidossa on sama kuin plasmassa. Selekoksiibia käyttävien naisten ei tule imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaiden, jotka tuntevat pyörrytystä, huimausta tai uneliaisuutta selekoksiibihoidon aikana, ei tule ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Noin 7 400 potilasta hoidettiin selekoksiibilla kontrolloiduissa tutkimuksissa, ja heistä noin 2 300 sai selekoksiibia vähintään vuoden ajan. Seuraavia tapahtumia on raportoitu potilailla, jotka saivat selekoksiibia 12:ssa lumelääkkeellä ja/tai vaikuttavalla aineella kontrolloidussa tutkimuksessa. Tässä lueteltuja haittavaikutuksia ilmeni yhtä paljon tai enemmän kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti 7,1 % selekoksiibia saaneista potilaista ja 6,1 % lumelääkettä saaneista. Haittavaikutuksiin sisältyvät myös yli 5,3 miljoonan hoidetun potilaan materiaalista markkinoilletulon jälkeen raportoidut tapahtumat, mukaan lukien erittäin harvinaiset ja yksittäiset raportit.

[Erittäin yleiset (>1/10), yleiset ($\geq$ 1/100, <1/10), melko harvinaiset ($\geq$ 1/1 000, <1/100), harvinaiset ($\geq$ 1/10 000, <1/1 000), erittäin harvinaiset (<1/10 000, mukaan lukien yksittäistapaukset)]

Infektiot

Yleiset: sinuiitti, ylähengitysteiden infektio

Melko harvinaiset: virtsatieinfektio

Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt

Melko harvinaiset: anemia

Harvinaiset: leukopenia, trombositopenia

Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt

Melko harvinaiset: hyperkalemia

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: unettomuus

Melko harvinaiset: ahdistuneisuus, masennus, väsymys

Hermoston häiriöt

Yleiset: huimaus

Melko harvinaiset: näön hämärtyminen, lisääntynyt lihasjänteys, tuntoharhat

Harvinaiset: ataksia, makuaistin muutokset

Korva- ja sisäkorvahäiriöt

Melko harvinaiset: korvien soiminen

Sydänhäiriöt

Melko harvinaiset: sydämentykytykset

Verisuonistohäiriöt

Melko harvinaiset: kohonnut verenpaine

Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt

Yleiset: nielutulehdus, riniitti

Melko harvinaiset: yskä, hengenahdistus

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Yleiset: vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat
Melko harvinaiset: ummetus, röyhtäily, mahatulehdus, suutulehdus, oksentelu
Harvinaiset: pohjukaissuolen, mahalaukun ja ruokatorven haavaumat, nielemishäiriöt, suolen perforaatio, ruokatorvitulehdus, veriulosteet

Maksa- ja sappihäiriöt

Melko harvinaiset: poikkeava maksan toiminta

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt

Yleiset: ihottuma

Melko harvinaiset: nokkosihottuma

Harvinaiset: hiustenlähtö, valoherkkyys

Tuki- ja liikuntaelimistön ja sidekudosten häiriöt

Melko harvinaiset: jalkakrampit

Yleisluontoiset ja annostuspaikan häiriöt

Yleiset: ääreisturvotus/nesteretentio

Tutkimukset

Melko harvinaiset: suurentuneet ASAT- ja ALAT-arvot, suurentunut kreatiniiniarvo, suurentunut urea-arvo

Markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu päänsärkyä, pahoinvointia ja nivelkipua sekä seuraavat erittäin harvinaiset (< 1/10 000, mukaan lukien yksittäistapaukset):

Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt: pansytopenia

Immuunijärjestelmän häiriöt: vakavat allergiset reaktiot, anafylaktinen sokki

Psyykkiset häiriöt: sekavuus, aistiharhat

Hermoston häiriöt: epilepsian paheneminen

Korva- ja sisäkorvahäiriöt: kuulon heikkeneminen

Sydänhäiriöt: kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti

Verisuonistohäiriöt: verisuonitulehdus

Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt: bronkospasmi

Ruoansulatuskanavan häiriöt: maha-suolikanavan verenvuoto, akuutti haimatulehdus

Maksa- ja sappihäiriöt: maksatulehdus, keltaisuus

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt: angioedeema, yksittäiset ilmoitukset ihon hilseilystä, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme

Tuki- ja liikuntaelimistön ja sidekudosten häiriöt: lihastulehdus

Munuais- ja virtsatiehäiriöt: akuutti munuaisten vajaatoiminta, interstitiaalinen nefriitti

4.9 Yliannostus

Kliinistä kokemusta yliannostuksesta ei ole. Terveille tutkimushenkilöille on annettu enimmillään 1 200 mg:n kerta-annoksia ja 1 200 mg kahdesti päivässä 9 päivän ajan ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia. Yliannostusta epäiltäessä tulee antaa asianmukaista tukihoitoa, esimerkiksi tehdä mahahuuhtelu, tarkkailla potilaan tilaa kliinisesti ja aloittaa tarvittaessa oireenmukainen hoito. Dialyysi ei todennäköisesti ole tehokas menetelmä lääkkeen poistamiseksi, koska selekoksibi sitoutuu suuressa määrin proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: , ATC-koodi: M01AH01

Selekoksibi on suun kautta otettava selektiivinen syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2) estäjä kliinisinä annoksina (200 - 400 mg päivässä). Tilastollisesti merkitsevää COX-1-estoa (arvioituna *ex vivo* tromboksaani B₂:n [TxB₂] muodostumisen inhibitiolla) ei havaittu käytettäessä ko. annostusta terveillä vapaaehtoisilla.

Prostaglandiinit muodostuvat syklo-oksigenaasin vaikutuksesta. Siitä on tunnistettu kaksi muotoa, COX-1 ja COX-2. COX-2 on entsyymien muoto, joka indusoituu tulehdustekijöiden vaikutuksesta ja jonka oletetaan olevan ensisijaisesti vastuussa kipua, tulehdusta ja kuumetta aiheuttavien prostanoidien synteesistä. COX-2 vaikuttaa myös ovulaatioon, alkion kiinnittymiseen ja valtimotiehyeen sulkeutumiseen, munuaisten toiminnan säätelyyn ja keskushermoston toimintoihin (kuumeen induktio, kipuaistimus ja kognitiiviset toiminnot). Se saattaa myös osallistua haavojen paranemiseen. COX-2 on tunnistettu ihmisellä mahahaavaa ympäröivässä kudoksessa, mutta sen merkitystä haavojen paranemisessa ei ole vahvistettu.

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

Selekoksibi on diaryylisubstituoitu pyratsoli, kemiallisesti samankaltainen kuin muut nonaryyliamiinisulfonamidit (esim. tiatsidit, furosemidi), mutta erilainen kuin aryyliamiinisulfonamidit (esim. sulfametoksatsoli ja muut sulfonamidiantibiootit).

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

Selekoksibilla on suoritettu useita kliinisiä tutkimuksia, joissa on vahvistettu sen teho ja turvallisuus nivelrikossa ja nivelreumassa. Selekoksiibia arvioitiin polven ja lonkan nivelrikon aiheuttamien tulehduksen ja kivun hoidossa noin 4 200 potilaalle tehdyissä lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa tutkimuksissa, jotka kestivät enintään 12 viikkoa. Sitä arvioitiin myös nivelreuman aiheuttaman tulehduksen ja kivun hoidossa noin 2 100 potilaalle tehdyissä lumelääkkeellä ja vaikuttavalla aineella kontrolloiduissa tutkimuksissa, joiden kesto oli enintään 24 viikkoa. Päivittäiset 200 mg – 400 mg:n selekoksibiannokset lievittivät kipua 24 tunnin sisällä annostelusta . Viiteen satunnaistettuun ja kontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen, mukaan lukien tutkimussuunnitelmaan kuuluneeseen maha-suolikanavan yläosan tähyystykseen, osallistui noin 4 500 potilasta, joilla ei ollut lähtötilanteessa haavaumaa (selekoksibiannokset 50 mg – 400 mg kahdesti vuorokaudessa). Kahdentoista viikon tähyystytutkimuksissa selekoksibiin (100 – 800 mg/vrk) liittyi merkitsevästi pienempi maha- ja pohjukaissuolihaavaumien riski kuin naprokseeniin (1 000 mg/vrk) ja ibuprofeeniin (2 400 mg/vrk). Tutkimustulokset olivat epäjohdonmukaisia verrattaessa diklofenaakkiin (150 mg/vrk). Kahdessa näistä 12 viikon tutkimuksista niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla todettiin tähyystyksessä maha- tai pohjukaissuolihaavauma, ei eronnut merkitsevästi ryhmien välillä, joista yksi sai lumelääkettä, toinen 200 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa ja kolmas 400 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa.

Prospektiivisessa pitkäaikaisturvallisuutta selvittäneessä tutkimuksessa (kesto 6 – 15 kk, CLASS-tutkimus) annettiin 5 800 nivelrikkopotilaalle ja 2 200 nivelreumapotilaalle joko 400 mg selekoksibia kahdesti vuorokaudessa (nelinkertainen annos verrattuna nivelrikon suositusannokseen ja kaksinkertainen verrattuna nivelreuman suositusannokseen), 800 mg ibuprofeenia kolmesti vuorokaudessa tai 75 mg diklofenaakkia kahdesti vuorokaudessa (kahden viimeksi mainitun lääkeaineen annokset terapeuttisia). Tutkimukseen otetuista potilaista 22 % sai samanaikaisesti pienien annoksista asetyylisalisyylihappoa (≤ 325 mg/vrk), ensisijaisesti sydän- ja verisuonitautien

estohoitoa. Ensisijaisen päätemuuttujan, eli komplisoituneiden haavaumien (määritelmä: maha-suolikanavan verenvuoto, perforaatio tai tukkeuma), suhteen selekoksibi ei eronnut merkitsevästi pelkästä ibuprofeenista tai pelkästä diklofenaakista. Myöskään yhdistetyssä ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden ryhmässä ero komplisoituneissa haavaumissa ei ollut tilastollisesti merkitsevä (suhteellinen riski 0,77; 95 %:n luottamusvälillä 0,41 – 1,46, koko tutkimusajan perusteella). Yhdistetyn päätemuuttujan, eli komplisoituneiden ja oireisten haavaumien, suhteen ilmaantuu oli merkitsevästi pienempi selekoksibiryhmässä kuin ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä saaneesta ryhmässä (suhteellinen riski 0,66; 95 %:n luottamusvälillä 0,45 – 0,97), mutta ei selekoksibi- ja diklofenaakkiryhmien välillä. Potilailla, jotka saivat selekoksibia ja samanaikaisesti pienien annoksista asetyylisalisyylihappoa, ilmeni komplisoituneita haavaumia 4 kertaa enemmän kuin niillä, jotka saivat pelkkää selekoksibia. Toistuvissa mittauksissa vahvistettua kliinisesti merkittävää hemoglobiiniarvon pienenemistä (> 2 g/dl) ilmeni selekoksibipotilailla merkitsevästi vähemmän kuin ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä saaneilla potilailla (suhteellinen riski 0,29; 95 %:n luottamusvälillä 0,17 – 0,48). Tätä tapahtumaa ilmeni selekoksibilla merkitsevästi vähemmän riippumatta siitä, saiko potilas samanaikaisesti asetyylisalisyylihappoa vai ei.

5.2 Farmakokinetiikka

Selekoksibi imeytyy hyvin ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan noin 2 - 3 tunnin kuluttua. Ruoka (runsasrasvainen ateria) aiheuttaa noin yhden tunnin viiveen imeytymisessä.

Selekoksibi eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Alle 1 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Selekoksibialtistuksessa vaihtelu eri henkilöiden välillä on noin 10-kertainen. Selekoksibin farmakokinetiikka on annoksesta ja ajasta riippumatonta terapeuttisella annosvälillä. Selekoksibi sitoutuu terapeuttisina plasmapitoisuuksina noin 97-prosenttisesti plasmaproteiineihin, eikä se sitoudu ensisijaisesti veren punasoluihin. Eliminaation puoliintumisaika on 8 - 12 tuntia. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan viidessä hoitopäivässä. Ainoastaan lähtöaine on farmakologisesti aktiivinen. Verenkierrossa tavattavilla päämetaboliiteilla ei ole havaittavaa COX-1- tai COX-2-aktiivisuutta.

Selekoksibi metaboloituu maksassa hydroksylaation, oksidaation ja jossain määrin glukuronidaation kautta. Alkuvaiheen metaboliaa katalysoi pääasiassa CYP2C9. Eri ihmisillä on geneettistä vaihtelua tämän entsyymin toiminnassa. Alle 1 % väestöstä on ns. heikkoja metaboloijia, ja näillä ihmisillä tämän entsyymin aktiivisuus on alentunut. Näillä potilailla selekoksibin pitoisuudet plasmassa luultavasti nousevat huomattavasti. Potilaita, joiden tiedetään olevan heikkoja metaboloijia CYP2C9:n suhteen, tulee hoitaa varoen.

Selekoksibin farmakokineettisissä parametreissa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja iäkkäiden afroamerikkalaisten ja valkoihoisten välillä.

Iäkkäillä naisilla (yli 65-vuotiaat) selekoksibin pitoisuus plasmassa on lisääntynyt noin 100 %:lla.

Verrattaessa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita tutkimushenkilöihin, joilla maksan toiminta oli normaali, ensin mainituilla plasman selekoksibin huippupitoisuus lisääntyi keskimäärin 53 % ja AUC 26 %. Vastaavat arvot keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla olivat 41 % ja 146 %. Lievää tai keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla metabolinen kapasiteetti oli parhaiten verrannollinen heidän albumiiniarvoihinsa. Hoito tulee aloittaa puolikkaalla suositusannoksesta potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (seerumin albumiini 25 - 35 g/l). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (seerumin albumiini < 25 g/l) sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia, ja selekoksibi on vasta-aiheinen tälle potilasryhmälle.

Selekoksibin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vain vähän kokemusta. Selekoksibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta sen ei odoteta muuttuvan merkittävästi. Hoidettaessa munuaisten vajaatoimintapotilaita on noudatettava varovaisuutta. Vaikea munuaisten vajaatoiminta on kontraindisoitu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa havaittiin annoksesta riippuvaisia palleatyrätapauksia rotan sikiöillä ja kardiovaskulaarisia epämuodostumia kanin sikiöillä, kun vapaan lääkeaineen pitoisuus verenkierrossa oli noin viisinkertainen (rotta) tai kolminkertainen (kani) verrattuna pitoisuuksiin, jotka saavutetaan suurimmalla ihmiselle suositellulla vuorokausiannoksella (400 mg). Palleatyrää esiintyi myös rotilla tehdyssä peri-/postnataalisessa toksisuustutkimuksessa, johon sisältyi altistus organogeneettisessä vaiheessa. Tässä tutkimuksessa pienin systeeminen altistus, jolla tämä anomalia esiintyi yksittäisessä eläimessä, vastasi arviolta kolminkertaista suurinta suositeltuvuorokausiannosta ihmisellä.

Selekoksibialtistus eläimillä varhaisalkiovaiheessa johti alkiokuolemiin sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen. Tämä on prostaglandiinisynteesin eston odotettavissa oleva vaikutus.

Selekoksibi erittyi rotan maitoon. Rotilla tehdyssä peri-/postnataalisessa tutkimuksessa havaittiin toksisia vaikutuksia poikasissa.

Tavanomaisissa genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu muuta erityistä vaaraa ihmiselle kuin mitä toisaalla tässä valmisteyhteenvedossa on esitetty. Kahden vuoden toksisuustutkimuksissa havaittiin, että suuret annokset lisäsivät urosrotilla trombooseja muualla kuin lisämunuaislaskimossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti, natriumlauryylisulfaatti, povidoni K30, kroskarmelloosinatrium ja magnesiumstearaatti. Kapselikuori sisältää liivatetta, titaanidioksidia E171. Painoväri sisältää rautaoksidia E172.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas tai läpikuultamaton PVC/Aclar-läpipainopakkaus tai kylmäpuristettu alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

100 mg kapseli: 2, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1x50 kerta-annosta, 1x100 kerta-annosta.

200 mg kapseli: 2, 6, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 10x10, 10x30, 10x50, 1x50 kerta-annosta, 1x100 kerta-annosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ