

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CELGYN 200 mg Kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir kapsül;

#### Etkin madde:

Selekoksib 200 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Beyaz ya da beyazımsı toz içeren beyaz beyazımsı opak / beyaz beyazımsı opak renkli kapsül

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

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

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

Osteoartrit: Önerilen günlük doz, tek doz ya da ikiye bölünmüş olarak uygulanan 200 mg'dır. İyileşmenin yetersiz olduğu bazı hastalarda, dozun günde iki kez 200 mg'a çıkarılması etkinliği

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

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

**Ankilozan Spondilit:** Önerilen günlük doz, tek doz ya da ikiye bölünmüş olarak uygulanan 200 mg'dır. İyileşmenin yetersiz olduğu bazı hastalarda, günde bir kez 400mg ya da 2x200mg etkinliği artırabilir. Doz artışından iki hafta sonra terapötik faydada bir artış görülmemesi durumunda, diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

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

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

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

### **Uygulama şekli:**

Ağızdan alınır.

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

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

### **Böbrek yetmezliği:**

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

### **Karaciğer yetmezliği:**

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

### **Pediyatrik popülasyon:**

Selekoksib, çocuklarda endike değildir.

### **Geriyatrik popülasyon:**

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

### **Diğer:**

CYP2C9 metabolizmasının zayıf olduğu bilinen hastalar:

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

## **4.3. Kontrendikasyonlar**

- CELGYN, selekoksibe veya yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda (bkz. bölüm 6.1)
- CELGYN, sülfonamidlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları göstermiş olan hastalarda
- Daha önce NSAİİ tedavisi ile ilişkili gastrointestinal kanama veya perforasyon öyküsü olan hastalarda

- Aktif peptik ülserasyon veya Gİ kanaması olan hastalarda
  - CELGYN, daha önce asetilsalisilik asit (aspirin) ya da COX-2 spesifik inhibitörler dahil diğer non-steroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçları aldıktan sonra astım, akut rinit, nazal polip, anjiyonörotik ödem, ürtiker ya da diğer alerjik tipte reaksiyonlar görülen hastalarda kontrendikedir. Bu hastalarda, NSAİ ilaçlara karşı şiddetli, nadiren fatal, anafilaktoid reaksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir (bkz.bölüm 4.4).
  - Gebelik döneminde, emziren annelerde ve etkin bir kontraseptif yöntemi kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6). Çalışılan iki hayvan türünde selekoksibin malformasyona sebep olduğu görülmüştür (bkz bölüm 4.6 ve 5.3). Gebelik dönemindeki risk potansiyeli bilinmemekle birlikte, dışlanamaz.
  - Emzirme döneminde kullanımı (bkz bölüm 4.6 ve 5.3)
  - Şiddetli karaciğer yetmezliği (serum albumin < 25 g/l veya Child-Pugh skoru  $\geq 10$ ) olan hastalarda
  - Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 ml/dk olan hastalar)
  - İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda
  - Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda (NYHA II-IV)
  - Koroner arter by-pass greft operasyonu geçirenlerde ameliyat öncesi ve sonrası ağrı kesici olarak kullanılması (bkz. bölüm 4.4)
  - Bilinen iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve/veya serebrovasküler hastalığı olanlarda
- kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### **Kardiyovasküler Risk**

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

### **Gastrointestinal Risk**

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

Kardiyovasküler trombotik etkiler:

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

Selekoksib kullanımı sırasında görülen KV risk; doz ve tedavi süresi ile ilişkili olarak artabileceğinden mümkün olan en düşük etkili doz, mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Daha önce KV belirtiler yaşanmamış olsa dahi, hekimler ve hastalar bu tür olayların ortaya çıkmasına karşı tetikte olmalıdır. Ciddi yan etkiler herhangi bir belirti göstermeden ortaya çıkabileceğinden hastalar göğüs ağrısı, nefes kesilmesi, halsizlik, konuşmada bozukluk bulgu ve belirtileri konusunda uyarılmalı ve bahsi geçen belirti veya bulguları gözlemlenmeleri durumunda medikal tavsiye almalıdırlar. Hastalar takibin önemi konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1). Özellikle osteoartriti olan hastalarda, hastanın iyileşme ihtiyacı ve tedaviye yanıtı periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir (bkz. 4.2, 4.3, 4.8 ve 5.1).

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

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

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

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

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

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

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

### **Hipertansiyon:**

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

### **Konjestif kalp yetmezliği ve ödem:**

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

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

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

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

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

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

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

NSAİ ilaçlar ile birlikte kullanım:

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

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

CELGYN kullanırken Gİ kanama veya ülserasyon görülürse ilaç kesilmelidir.

Hepatik ve Renal etkiler:

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

NSAİ ilaçlarla yapılan klinik çalışmalarda, hastaların %15'ine varan oranlarda bir ya da daha fazla karaciğer testinde sınır seviyede yükselmeler ve hastaların yaklaşık %1'inde ALT ya da AST'de kayda değer yükselmeler (normalin üst sınırının yaklaşık 3 ya da daha fazla katı) bildirilmiştir. Devam eden tedavi sırasında bu laboratuvar anormallikleri ilerleyebilir, değişmeden kalabilir ya da geçici olabilir. Selekoksib ile, seyrek olarak, fulminan hepatit, sarılık, karaciğer nekrozu ve hepatik yetmezlik (bazılarının fatal sonuçları olan veya karaciğer nakli gerektiren) gibi ciddi hepatik reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hepatik reaksiyonların ortaya çıkışına kadar geçen sürenin rapor edildiği vakalarda, en şiddetli reaksiyonlar tedavi başlangıcından sonraki bir ay içinde ortaya çıkmıştır (bkz. bölüm 4.8). Selekoksible yapılan kontrollü klinik araştırmalarda karaciğer enzimlerinde sınır seviyelerde artış (normalin üst sınırının  $\geq 1,2$  ve  $< 3$  katı) insidansı, selekoksib için %6 iken, plasebo için %5 olmuştur; selekoksib alan hastaların yaklaşık %0.2'sinde ve plasebo alan hastaların %0.3'ünde ALT ve AST'de kayda değer yükselmeler gözlenmiştir.

Selekoksib tedavisi sırasında, karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündüren bulgu ve/veya belirtileri olan ya da karaciğer test sonuçları anormal olan hastalar, daha ciddi bir hepatik reaksiyonun gelişmesine ilişkin bulgular bakımından dikkatle izlenmelidir. Eğer karaciğer hastalığıyla uyumlu klinik belirti ve bulgular gelişirse ya da sistemik belirtiler (ör. eozinofili, döküntü, vb.) ortaya çıkarsa selekoksib tedavisi kesilmelidir.



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

İlerlemiş böbrek hastalığı:

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

CYP2D6 inhibisyonu:

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

CYP2C9 zayıf metabolizör:

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

Anafilaktoid reaksiyonlar:

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

Deri reaksiyonları:

CELGYN kullanımı sırasında diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi hastaneye kaldırılmaya hatta ölüme sebep olabilecek eksfoliyatif dermatit, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi cilt reaksiyonları çok seyrek olarak bildirilmiştir. Bu reaksiyonların görülme riski tedavinin erken döneminde en yüksektir. Reaksiyonlar çoğunlukla tedavinin ilk ayında ortaya çıkmaktadır.

Ciddi yan etkiler herhangi bir belirti göstermeden ortaya çıkabileceğinden hastalar deri döküntüsü, deride sıvı dolu kabarcıklar, ateş veya hipersensitivite belirtileri (kaşıntı gibi) konusunda uyarılmalı ve bahsi geçen belirti veya bulguları gözlemlenmeleri durumunda medikal tavsiye almalıdırlar. Herhangi bir çeşit döküntünün ortaya çıkması durumunda hastalar ilacı derhal bırakmaları konusunda uyarılmalı ve mümkün olan en kısa zamanda doktoru veya eczacısı ile temasa geçmelidir.

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

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

Hematolojik etkiler:

Selekoksib alan bazı hastalarda anemi ortaya çıkmıştır. Kontrollü klinik çalışmalarda anemi insidansı selekoksible %0.6 iken, plaseboyla %0.4 olmuştur. Uzun süreli selekoksib tedavisi görmekte olan hastalarda herhangi bir anemi ya da kan kaybı belirti ya da bulgusu ortaya çıkarsa, hemoglobin ya da hematokrit düzeyleri kontrol edilmelidir. Trombosit agregasyonunu inhibe eden NSAİ ilaçların bazı hastalarda kanama zamanını uzattıkları gösterilmiştir. Aspirinin tersine, bu ilaçların trombosit fonksiyonu üzerindeki etkileri kalitatif açıdan daha az, daha kısa süreli ve geri dönüşlüdür. CELGYN genel olarak trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT) veya parsiyel tromboplastin zamanını (PTT) etkilemez. CELGYN alan ve trombosit fonksiyonlarındaki değişimlerden advers şekilde etkilenebilecek (koagülasyon bozukluğu olan veya antikoagülan kullanan) hastalar dikkatle izlenmelidir.

## Gebelik

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

## Kortikosteroid tedavisi:

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

## Önceden var olan astım:

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

Astım hikayesi veya aspirine duyarlı astımı olan hastalar fatal olabilen şiddetli bronkospazm ihtimaline karşı NSAİ İlaçlar kullanmadan önce doktorlarına danışmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Bu şekilde aspirine duyarlı hastalar CELGYN kullanmamaları daha önceden astımı olan hastalar ise CELGYN kullanımı ile astımlarının kötüleşmesi durumunda hemen tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

## Laboratuvar testleri:

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

## Genel

CELGYN ateş ve diğer inflamasyon belirtilerini maskeleyebilir.

## Diğer antikoagülanlar ile kullanım

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

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

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

Bu ilaç her kapsülde 61,66 mg laktoz (inek sütü kaynaklı) ihtiva eder. Eğer daha önceden doktorunuz tarafından bazı şekerlere karşı intoleransınız olduğu söylenmişse ilacı kullanmadan önce doktorunuzla temasa geçiniz.

## 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

### Farmakodinamik etkileşimler

#### Antikoagülanlar

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

### Antihipertansifler

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

### Siklosporin/Takrolimus

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

### Aspirin

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

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

Oral kortikosteroidler: NSAİ ilaçlar kullanan hastalarda beraberinde oral kortikosteroid kullanımı Gİ kanama riskini arttırır.

### Farmakokinetik etkileşimler

Selekoksibin diğer ilaçlar üzerindeki etkisi

### CYP2D6 inhibisyonu

Selekoksisib, CYP2D6'nın bir inhibitörüdür. Bu enzimin substratları olan ilaçların plazma konsantrasyonları, eşzamanlı olarak selekoksisib kullanıldığında yükselebilir. CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçlara antidepresanlar (trisiklikler ve SSRI'ler), nöroleptikler, anti-aritmik ilaçlar, vb. örnek olarak gösterilebilir. Yine CYP2D6 substratı olan tamoksifen ile yapılmış etkileşim çalışması yoktur. Bireysel olarak doz titrasyonu yapılan CYP2D6 substratlarının dozlarının, selekoksisib tedavisi başlatıldığında azaltılması veya selekoksisib tedavisi sonlandırıldığında arttırılması gerekebilir.

Selekoksisib 200 mg'ın günde 2 kere dekstrometorfan ve metoprolol (CYP2D6 substratları) ile beraber kullanılması plazma konsantrasyonlarını sırasıyla 2.6 kat ve 1.5 kat arttırır. Bu artışlar selekoksisibin CYP2D6 substrat metabolizmasını inhibisyonu nedeniyleledir.

### CYP2C19 inhibisyonu

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

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

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

NSAİ ilaçların metotreksat toksisitesini arttırma ihtimali olduğu için bu iki ilaç kombine edildiğinde metotreksat ile ilgili toksisite açısından yeterli izlem yapılmalıdır.

## Lityum

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

## Oral kontraseptifler

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

## Glibenklamid/ tolbutamid

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

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

## Diğer ilaçların selekoksib üzerindeki etkileri

### CYP2C9 zayıf metabolizörler

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

### CYP2C9 inhibitörleri ve indükleyicileri

Flukonazol alan hastalarda tavsiye edilen selekoksib dozunun yarısı kullanılmalıdır. 200 mg tek doz selekoksib ve günde bir kez 200 mg flukonazolun eş zamanlı kullanımı selekoksib için  $C_{maks}$ 'te %60 ve EAA'da %130'luk ortalama artışla sonuçlanmıştır (bkz. bölüm 4.2). Bununla birlikte, rifampisin, karbamazepin ve barbitüratlar gibi CYP2C9 indükleyicilerinin eşzamanlı kullanımı, selekoksibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.

Ketokonazol ve antasitler

Ketokonazol veya antasitlerin selekoksibin farmakokinetiği üzerine etkisi gözlenmemiştir.

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

Alkol ile etkileşim: CELGYN ile alkol etkileşimini gösteren herhangi bir veri yoktur. Ancak alkol GI kanamaya neden olabileceğinden birlikte kullanılmaması önerilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

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

## **4.6. Gebelik ve Laktasyon**

### **Genel tavsiye**

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

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

### **Gebelik dönemi**

Gebe kadınlarla yapılmış yeterli, kontrollü çalışma mevcut değildir. Yapılan hayvan çalışmalarında (sıçan ve tavşanlarda) malformasyonları da içeren üreme toksisitesi olguları gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). Prostaglandin sentezinin inhibisyonu hamileliği istenmeyen şekilde etkileyebilir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre hamileliğin erken dönemlerinde kullanılan prostaglandin sentez inhibitörleri spontan düşük riskini arttırmıştır. İnsanlarda gebelik sırasındaki risk bilinmemektedir, fakat göz ardı edilmemelidir. Selekoksisib, prostaglandin sentezini inhibe eden diğer ilaçlar gibi, 3.trimesterde uterus atonisi ve duktus arteriosusun erken kapanmasına neden olabilir. Bu yüzden CELGYN gebelikte ve etkin bir kontraseptif yöntem kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).



## **Laktasyon dönemi**

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

## **Üreme yeteneği/Fertilite**

Etki mekanizması baz alındığında selekoksib gibi NSAİ ilaçların kullanımı yumurtalık foliküllerinin çatlamasını engeller veya geciktirebilir, bu durum bazı kadınlarda geri dönüşümlü infertilite ile ilişkilendirilmiştir.

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

Selekoksib kullanırken sersemlik, vertigo veya somnolans gözlenen hastalar, araç veya makine kullanımından kaçınmalıdır.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfı ve sıklık (çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek  $< 1/10000$ ; bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmektedir ve şu kaynaklardan elde edilen verileri yansıtır:

- Osteoartrit ve romatoid artrit hastalarında, 12 haftaya kadar süren 12 plasebo ve/veya aktif kontrollü klinik araştırmada 100 mg ila 800 mg arasındaki günlük selekoksib dozları ile %0.01'den veya plasebo ile görülenden daha yüksek sıklıkta rapor edilen advers reaksiyonlar. Bunlara ek olarak, karşılaştırma ilacı olarak selektif olmayan NSAİ ilaçların kullanıldığı ve yaklaşık 7400 artrit hastasının günlük 800 mg.'a kadar artan dozlarda selekoksib kullandığı ve 1 yıl ya da daha uzun süre selekoksib tedavisi alan yaklaşık 2300 hasta içeren çalışmalarda rapor edilen advers reaksiyonlar. Bu ikinci gruba giren çalışmalarda selekoksib ile gözlenen advers reaksiyonlar, osteoartrit ve romatoid artrit hastalarında gözlenmiş olan ve aşağıda listelenen reaksiyonlar ile tutarlıdır.
- 3 yıla kadar [selekoksib ile adenom önlenmesi (APC) ve kolorektal sporadik adenomatoz polipler (PreSAP) çalışmaları; bkz. Bölüm 5.1, Farmakodinamik özellikler:

Kardiyovasküler güvenlilik- sporadik adenomatoz polipli hastaların dahil olduğu uzun dönem çalışmaları] süren uzun dönemli polip önleme çalışmalarında günlük 400 mg selekoksib ile tedavi edilen hastalarda plasebodan daha yüksek sıklıkta rapor edilen advers reaksiyonlar.

- Tahmini olarak 70 milyondan fazla hastanın selekoksible tedavi edildiği (değişen doz, süre ve endikasyonlarla) pazarlama sonrası dönem boyunca bildirilmiş olan advers reaksiyonlar. Bunlar pazarlama sonrası raporlardan gelen reaksiyonlar olarak tanımlanmış olsa da, sıklığı tahmin etmek için çalışma verileri kullanılmıştır. Sıklıklar, ilaca maruz kalan 38102 hastadan oluşan çalışma havuzu ile elde edilen kümülatif meta analizlerine dayanmaktadır.

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:**

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

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan : Anemi

Seyrek : Lökopeni, trombositopeni

Çok seyrek : Pansitopeni<sup>3</sup>

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın : Hipersensitivite

Çok seyrek : Anafilaktik şok<sup>3</sup>, anafilaktik reaksiyon

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan : Hiperkalemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın :Uykusuzluk

Yaygın olmayan : Anksiyete, depresyon, bitkinlik

Seyrek : Konfüzyonel durum, halüsinasyonlar<sup>3</sup>

### **Sinir sistemi hastalıkları**

- Yaygın : Baş dönmesi, hipertoni, baş ağrısı<sup>3</sup>
- Yaygın olmayan : Serebral enfarktüs<sup>1</sup>, parestezi, somnolans
- Seyrek : Ataksi, tat almada bozukluk
- Çok seyrek : İntrakraniyal kanama (fatal intrakraniyal kanama dahil)<sup>3</sup>, aseptik menenjit<sup>3</sup>, epilepsi (epilepsinin şiddetlenmesi dahil)<sup>3</sup>, tat almada duyu kaybı<sup>3</sup>, anosmi<sup>3</sup> (koku almada duyu kaybı)

### **Göz hastalıkları**

- Yaygın olmayan : Bulanık görme, konjonktivit<sup>3</sup>
- Seyrek : Gözde kanama<sup>3</sup>
- Çok seyrek : Retinal arter veya ven oklüzyonu<sup>3</sup>

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

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

### **Kardiyak hastalıklar**

- Yaygın : Miyokard enfarktüsü<sup>1</sup>
- Yaygın olmayan : Palpitasyon, taşikardi, kalp yetmezliği
- Seyrek : Aritmi<sup>3</sup>

### **Vasküler hastalıklar**

- Çok yaygın : Hipertansiyon<sup>1</sup> (hipertansiyonun şiddetlenmesi de dahil)
- Seyrek : Pulmoner embolizm<sup>3</sup>, yüzde kızarma<sup>3</sup>
- Çok seyrek : Vaskülit

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

- Yaygın : Rinit (öksürük), farenjit, dispne<sup>1</sup>
- Yaygın olmayan : Bronkospazm<sup>3</sup>
- Seyrek : Pnömonit<sup>3</sup>

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın : Bulantı<sup>3</sup>, karın ağrısı, ishal, dispepsi, flatulans, kusma<sup>1</sup>, disfaji<sup>1</sup>

Yaygın olmayan : Kabızlık, geğirme, gastrit, stomatit, gastrointestinal inflamasyon (gastrointestinal inflamasyonda şiddetlenme), peptik ülser, crohn hastalığı

Seyrek : Gastrointestinal kanama<sup>3</sup>, gastrik ülser, duodenal ülser, özofageal ülser, intestinal ülser ve kalınbağırsak ülseri, , intestinal perforasyon, özofajit, melena, pankreatit, kolit<sup>3</sup>.

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın olmayan : Anormal hepatic fonksiyon, yükselmiş hepatic enzimler (ALT ve AST değerlerinde artma da dahil)

Seyrek : Hepatit<sup>3</sup>

yetmezliği<sup>3</sup> (bazen fatal

gerektirebilen), fulminan hepatit<sup>3</sup> (bazen fatal olabilen), karaciğer nekrozu<sup>3</sup>, kolestazis<sup>3</sup>, kolestatik hepatit<sup>3</sup>, sarılık<sup>3</sup>

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

Yaygın : Kaşıntı, döküntü (jeneralize döküntü dahil)

Yaygın olmayan : Ürtiker, ekimoz<sup>3</sup>

Seyrek : Anjiyoödem<sup>3</sup>, alopesi, fotosensitivite

Çok seyrek : Eksfoliyatif dermatit<sup>3</sup>, eritema multiforme<sup>3</sup>, Stevens-Johnson Sendromu<sup>3</sup>, toksik epidermal nekroliz<sup>3</sup>, eozinofil ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonları (DRESS) veya akut jeneralize ekzantematöz püstüloz (AJEP)<sup>3</sup>, büllöz erüpsiyon<sup>3</sup> (büllöz dermatit)

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

Yaygın : Artralji<sup>3</sup>

Yaygın olmayan : Kas krampları

Çok seyrek : Miyozit<sup>3</sup>

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

- Yaygın olmayan : Kandaki kreatinin düzeyinde artış, Kan üre düzeyinde artış
- Seyrek : Akut böbrek yetmezliği<sup>3</sup>, hiponatremi<sup>3</sup>
- Çok seyrek : Tübülointerstisyel nefrit<sup>3</sup>, nefrotik sendrom<sup>3</sup>, glomerulonefrit, minimal lezyon<sup>3</sup>

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

- Seyrek : Menstrüel bozukluk<sup>3</sup>
- Bilinmiyor : Dişi fertilitesinde azalma<sup>2</sup>

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

- Yaygın : İnfluenza-benzeri hastalık, periferal ödem/ sıvı retansiyonu
- Yaygın olmayan : Yüzde ödem, göğüs ağrısı<sup>3</sup>

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

- Yaygın : Kaza sonucu yaralanma

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

<sup>2</sup> Hamile kalmaya çalışan kadınlar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu yüzden bu yan etkinin sıklığı için bu veri tabanının değerlendirilmesi uygun değildir.

<sup>3</sup> Sıklıklar, ilaca maruz kalan 38102 hastadan oluşan çalışma havuzu ile elde edilen kümülatif meta analizlerine dayanmaktadır

### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

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

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Selekoksib doz aşımı ile ilgili klinik deneyim mevcut değildir. Klinik olarak önemli advers etkiler olmadan, dokuz gün boyunca 1200 mg' a kadar tek doz ve 2x1200 mg' a kadar çoklu doz olarak uygulanmıştır. Doz aşımı şüphesi varsa, gastrik içeriğin boşaltılması, klinik gözetim ve gerekirse semptomatik tedavi uygulaması gibi uygun destekleyici tıbbi bakım sağlanmalıdır. İlacın proteine yüksek oranda bağlanmasından dolayı, diyalizin ilacın dolaşımından uzaklaştırılması için etkili bir yöntem olması beklenmez.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

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

NSAİ ilaçlar, Koksibler

ATC Kodu : M01AH01

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

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

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

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

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

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

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

Başlangıçta ülserasyonu olmayan yaklaşık 4500 hastada planlı üst Gİ endoskopi de içeren, beş adet randomize, çift kör, kontrollü çalışma gerçekleştirilmiştir (selekoksisb dozları 50 mg - 400 mg BID). On iki hafta süreli endoskopi çalışmalarında, selekoksisbin (günlük 100 - 800 mg), naproksen (günlük 1000 mg) ve ibuprofene (günlük 2400 mg) göre anlamlı olarak düşük gastroduodenal ülser riski ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Diklofenak (günlük 150 mg) ile karşılaştırma verileri tutarsız bulunmuştur. 12 hafta süreli çalışmalardan ikisinde, endoskopik gastroduodenal ülserasyonu olan hastaların oranı açısından plasebo ile selekoksisb 200 mg BID ve 400 mg BID arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Prospektif, uzun süreli bir güvenlilik sonlanım çalışmasında (6 ila 15 ay süre, CLASS çalışması), 5800 OA ve 2200 RA hastasına selekoksib 400 mg BID (önerilen OA ve RA dozlarının sırasıyla 4 ve 2 katı), ibuprofen 800 mg TID veya diklofenak 75 mg BID (her ikisi de terapötik doz) uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yüzde yirmi ikisi, -temelde KV profilaksi için- eşzamanlı olarak düşük dozda asetilsalisilik asit ( $\leq 325$ mg/gün) almıştır. Primer sonlanım noktası olan komplike ülserler açısından (Gİ kanama, perforasyon veya obstrüksiyon olarak tanımlı), selekoksib tek başına ibuprofen veya diklofenaktan anlamlı olarak farklı değildir. Ayrıca, selekoksib ile NSAİİ grupları (ibuprofen ve diklofenak) kombine edilerek karşılaştırıldığında da komplike ülserler açısından anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır (bağlı risk 0.77, %95 CI 0.41-1.46). Kombine sonlanım noktası olan komplike ve semptomatik ülserler açısından, selekoksib grubunda insidans NSAİİ grubuna kıyasla anlamlı ölçüde düşüktür (bağlı risk 0.66, %95 CI 0.45-0.97), ancak selekoksib ve diklofenak arasında yapılan karşılaştırma için bu fark geçerli değildir. Selekoksib ve eşzamanlı düşük dozda asetilsalisilik asit alan hastalarda, tek başına selekoksib alanlara kıyasla 4 kat daha yüksek komplike ülser oranları gözlenmiştir. Tekrar testleriyle de doğrulanmış olan klinik açıdan anlamlı hemoglobin düşüşlerinin ( $>2$  g/dL) insidansı, NSAİİ grubuna kıyasla selekoksib alan hastalarda anlamlı ölçüde daha düşük olmuştur (bağlı risk 0.29, %95 CI 0.17- 0.48). Bu olayın selekoksib grubunda anlamlı ölçüde düşük olan insidansı, asetilsalisilik asit kullanımı olsun veya olmasın, devam etmiştir.

60 yaş ve üzerinde veya gastroduodenal ülser öyküsüne sahip olan hastaların dahil edildiği (asetilsalisilik asit kullanıcıları hariç tutulmuştur) prospektif, randomize, 24 hafta süreli bir güvenlilik çalışmasında, Gİ kökenli olduğu bilinen ya da varsayılan hemoglobin ( $\geq 2$ g/dL) ve/veya hematokrit ( $\geq 10$ ) düşüşü olan hastaların yüzdesi, diklofenak SR 2x75 mg artı günde bir kez 20 mg omeprazol ile tedavi edilen grupta (N=2246) karşılaştırıldığında günde iki kez 200 mg selekoksib ile tedavi edilen grupta (N=2238) daha düşük olmuştur (tanımlanmış GI kökenli düşüşler için % 1.1'e karşılık % 0.2,  $p=0.004$ ; varsayılan GI kökenli düşüşler için % 2.4'e karşılık % 0.4,  $p = 0.0001$ ). Perforasyon, obstrüksiyon ya da kanama gibi klinik olarak belirgin GI komplikasyon oranları çok düşüktür (her grup için 4-5 olgu) ve tedavi grupları arasında farklılık gözlenmemiştir.



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

Selekoksib ile sporadik adenomatöz polipleri olan hastalar üzerinde iki çalışma yapılmıştır. Bunlar APC çalışması (Selekoksisib ile Adenomun Önlenmesi) ve PreSAP çalışmasıdır (Spontan Adenomatöz Poliplerin Önlenmesi). APC çalışmasında 3 yıllık tedavi boyunca plaseboya kıyasla selekoksisib ile kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü veya inmede birleşik sonlanım noktasında (karara bağlanmış) dozla bağlantılı bir artış görülmüştür. PreSAP çalışmasında aynı birleşik sonlanım noktası için istatistiksel olarak artmış anlamlı bir risk görülmemiştir.

APC çalışmasında, kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü veya inme birleşik sonlanım noktası (karara bağlanmış) için plaseboya kıyasla riskler günde iki kez 400 mg selekoksisib ile 3.4 (%95 GA 1.4 - 8.5) ve günde iki kez 200 mg selekoksisib ile 2.8'dir (%95 GA 1.1 - 7.2). 3 yıl boyunca bu birleşik sonlanım noktası için kümülatif oranlar sırasıyla %3.0 (20/671 gönüllü) ve %2.5 (17/685 gönüllü) olurken plasebo için bu oran %0.9'dur (6/679 gönüllü). Plaseboya kıyasla her iki selekoksisib doz grubundaki artışlar esasen artan miyokard enfarktüsü insidansına bağlıdır.

PreSAP çalışmasında, aynı birleşik sonlanım noktası (karara bağlanmış) için plaseboya kıyasla riskler günde bir kez 400 mg selekoksisib ile 1.2'dir (%95 GA 0.6 - 2.4). 3 yıl boyunca bu birleşik sonlanım noktası için kümülatif oranlar sırasıyla %2.3 (21/933 gönüllü) ve %1.9 olmuştur (12/628 gönüllü). (Karara bağlanmış) miyokard enfarktüsü insidansı günde bir kez 400 mg selekoksisib ile %1.0 (9/933 gönüllü) ve plasebo ile %0.6'dır (4/628 gönüllü).

Üçüncü bir uzun süreli çalışma olan ADAPT'tan (Alzheimer Hastalığı Antienflamatuvar Önleme Çalışması) elde edilen veriler uyarınca selekoksisib 200 mg BID ile plaseboya kıyasla anlamlı derecede artmış bir kardiyovasküler risk görülmemiştir. Benzer bir birleşik sonlanım noktası (kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, inme) için plaseboya kıyasla risk günde iki kez 200 mg selekoksisib ile 1.14'tür (%95 GA 0.61 - 2.12). Miyokard enfarktüsü insidansı günde iki kez 200 mg selekoksisib alan hastalarda %1.1 (8/717 hasta) ve plasebo alan hastalarda %1.2'dir (13/1070 hasta).

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

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

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

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

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde, selekoksibe toplam sistemik maruziyet, selekoksib kapsül olarak uygulandığında ya da kapsül içeriği elma püresi üzerine serpiildiğinde eşdeğer olmuştur. Kapsül içeriğinin elma püresi üzerine uygulanmasından sonra Cmaks, Tmaks ya da t1/2 değerlerinde önemli değişimler gözlenmemiştir.

### Dağılım:

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

### Biyotransformasyon:

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

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

CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*3, ya da CYP2C9\*3/\*3 olarak genotiplendirilen sağlıklı gönüllülere günde bir kez 200 mg selekoksib uygulanarak yapılan bir farmakokinetik

çalışmada, diğer genotiplere sahip olanlarla karşılaştırıldığında CYP2C9\*3/\*3 genotipine sahip bireylerde 7. günde selekoksibin medyan Cmaks ve EAA 0-24 değerleri sırasıyla yaklaşık 4 kat ve 7 kat olmuştur.

CYP2C9\*3/\*3 olarak genotiplendirilen toplam 5 bireyi kapsayan üç ayrı tek doz çalışmasında, tek doz EAA 0-24 değeri, normal metabolizmaya sahip bireylerle karşılaştırıldığında yaklaşık 3 kat kadar artmıştır. Homozigot \*3/\*3 genotipinin frekansının farklı etnik gruplar arasında % 0.3-1.0 olduğu tahmin edilmektedir.

CYP2C9 substratlarıyla önceki hikayesine/deneyimine dayanılarak CYP2C9 metabolizmasının zayıf olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda doza bağlı advers etki riski arttığından, bu hastalara selekoksib dikkatle uygulanmalıdır. Dozun önerilen en düşük dozun yarısına indirilmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5.)

#### Eliminasyon:

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

#### Doğrusallık-Doğrusal Olmayan Durum:

Yeterli veri mevcut değildir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Yaşlılar:

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

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

#### Irk:

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

#### Karaciğer yetmezliği:

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

#### Böbrek yetmezliği:

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

#### Renal Etkiler:

Günümüzde, COX-1 ve COX-2'nin renal fizyolojideki göreceli rolleri tamamiyle anlaşılmamıştır. Selekoksib PGE2 ve 6-keto-PGF1 $\alpha$ 'nın (bir prostasiklin metaboliti) üriner atılımını azaltır fakat serum tromboksan B2 (TXB2) ve bir tromboksan metaboliti olan 11-dehidro-TXB2'nin üriner atılımını (her ikisi de COX-1 ürünü) etkilemez. Spesifik çalışmalarda, selekoksibin yaşlılarda ya da kronik renal yetmezliği olanlarda GFR'de azalmaya yol açmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar aynı zamanda selekoksib tedavisi ile fraksiyonel sodyum atılımında geçici azalmalar olduğunu göstermiştir. Artrit hastalarında yürütülen çalışmalarda, spesifik olmayan COX-inhibitörleri (aynı zamanda COX-2 inhibitör aktivitesine de sahiptir) ile görülenle karşılaştırılabilir bir periferik ödem insidansı gözlenmiştir. Bu, en fazla, eş zamanlı diüretik tedavisi alan hastalarda belirgin olmuştur. Bununla birlikte,

hipertansiyon ve kalp yetmezliği insidansında artış gözlenmemiştir ve periferik ödem hafif ve kendini sınırlayıcı nitelikte olmuştur.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

≥150 mg/kg/günlük (AUC<sub>0-24</sub> ile ölçülen şekilde günde iki kez 200 mg'lık insan maruziyetinin yaklaşık 2 katı) oral dozlarda selekoksib, tavşanlar organojenez boyunca tedavi edildiğinde, ender görülen bir olay olan artan ventriküler septal kusur insidansı ile kaynamış kaburgalar, kaynamış sternebra ve deforme olmuş sternebra gibi fetal alterasyonlara neden olmuştur. Sıçanlara organojenez boyunca ≥30 mg/kg/günlük (AUC<sub>0-24</sub> ile ölçülen şekilde günde iki kez 200 mg'lık insan maruziyetinin yaklaşık 6 katı) oral dozlarda selekoksib verildiğinde diyafragmatik fitıklarda doza bağımlı bir artış görülmüştür. Bu etkiler prostaglandin sentezi inhibisyonunun başlangıcını takiben beklenmektedir. Sıçanlarda, erken embriyonik gelişim esnasında selekoksibe maruziyetin sonucunda implantasyon öncesi ve sonrası kayıplar ve azalan embriyo/fetal sağkalım meydana gelmiştir.

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

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Sodyum lauril sülfat (E487)

Kroskarmeloz sodyum (E468)

Povidon

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit (E171)

Jelatin (sığır kaynaklı)

## **6.2. Geçimsizlikler**

Bulunmamaktadır.

## **6.3. Raf mr**

36 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

CELGYN 200 mg Kapsül, 30 kapsül, opak PVC/Alu blister ambalajda kullanma talimatı ile birlikte ambalajlanır.

## **6.6. Tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.ř.

Bağcılar / İstanbul

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

2018/246

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

İlk ruhsat tarihi: 04.05.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ**