"正和" 希骨樂膠囊 200 毫克

Cecolex Capsules 200 mg "C.H."

心血管栓塞事件：
1.NSAIDs 藥品會增加發生嚴重心血管栓塞事件之風險，包括心肌梗塞和中風，且可能為致命的。此風險可能發生在使用該類藥品的初期，且使用藥品的時間越長，風險越大。
2.進行冠狀動脈繞道手術(Coronary artery bypass graft,CABG)之後 14 天內禁用本藥。

1.適應症：
緩解骨關節炎之症狀與徵兆，緩解成人類風濕性關節炎之症狀與徵兆，緩解成人急性疼痛及治療原發性經痛，緩解僵直性脊椎炎之症狀與徵兆。
說明：
決定使用 Celecoxib 之前，應該仔細考慮 Celecoxib 和其他治療選擇的潛在效益與危險性。應依個別病人的治療目標使用最低有效劑量，作為期最短的治療[見警語和注意事項(5)]。
2.用法用量：
本藥須由醫師處方使用
決定使用 Celecoxib 之前，應該仔細考慮 Celecoxib 和其他治療選擇的潛在效益與危險性。
應依個別病人的治療目標使用最低有效劑量，作為期最短的治療。
投予這些劑量時，可以不必考慮用餐時機。
2.1 骨關節炎
解除骨關節炎徵象及症狀的建議劑量為每天 200 mg，單次服用；或以每天二次、每次 100 mg 的方式給藥亦可。
2.2 類風濕性關節炎
解除類風濕性關節炎徵象及症狀的建議劑量為每天二次、每次 100 至 200 mg。
2.3 僵直性脊椎炎(AS)
為治療僵直性脊椎炎的徵象及症狀，Celecoxib 的建議劑量為每天 200 mg，單次 (每天一次)或分次(每天二次)給藥。
六週後若未見效，可嘗試每天 400 mg 之劑量，6 週後若仍未見效，就不會有療效反應，應考慮改用別的治療。
2.4 緩解急性疼痛及治療原發性痛經
第一天之建議起始劑量為 400 mg，需要時可再服用 200 mg。接下來的建議劑量為需要時每天二次，每次 200 mg。
2.5 特殊族群
肝功能不全：中度肝功能不全病人(Child-Pugh 分級 B 級) Celecoxib 的每日建議劑量大約必須降低 50%。對於嚴重肝功能不全病人，不建議使用 Celecoxib (見臨床藥理學—特殊族群)。[見警語和注意事項(5.7)、特殊族群之使用(8.5)及臨床藥理學(12.3)]。
CYP2C9 受質代謝不良者：對根據基因型態或先前的病史/使用其它 CYP2C9 受質(如 warfarin、phenytoin)的經驗而確知或疑似為 CYP2C9 代謝不良者的患者(如 CYP2C9*3/*3)，投予 Celecoxib 時應謹慎。應考慮從最低建議劑量的一半開始治療。 [見特殊族群之使用(8.7)及臨床藥理學(12.3)]。
3.劑型規格：
膠囊：200 毫克

4.禁忌症：
Celecoxib 禁用於：
- **已知對 Celecoxib、aspirin 或其它 NSAIDs 過敏的患者。**
- **曾對磺醯胺(sulfonamides)產生過敏反應的患者。**
- **曾於服用 aspirin 或其它 NSAIDs 之後出現氣喘、蕁麻疹或過敏反應的患者。此類患者曾有對 NSAIDs 產生嚴重類過敏反應(有些具有致死性)的報告[見警語和注意事項(5.9 及 5.14)]。**
- **治療冠狀動脈繞道手術(CABG)後的疼痛症狀[見警語和注意事項(5.1 及 5.2)]。**
- **活動性消化道出血的患者[見警語和注意事項(5.6)]。**
- **進行冠狀動脈繞道手術(Coronary artery bypass graft,CABG)之後 14 天內禁用本藥。**

5.警語和注意事項：
本藥品之類似藥品曾發生心血管嚴重副作用，國人長期使用本藥品之安全性尚未建立。患有心血管病變等高危險群病人，應特別謹慎使用。
5.1 心血管栓塞事件
依據多項 COX-2 選擇性抑制劑及非選擇性 NSAIDs 之臨床試驗研究，發現使用該類藥品達三年，會增加嚴重心血管栓塞事件之風險，包括心肌梗塞和中風，且可能為致命的。惟依目前現有研究數據，無法證實各種 NSAIDs 藥品是否具有相似之心血管栓塞事件風險。且無論病人有無

心血管疾病或相關危險因子，發生嚴重心血管栓塞事件之相對風險，具有相似程度的增加。但是，有心血管疾病或具相關危險因子者，因本身出現心臟病發作或中風的風險即較高，故使用該類藥品後發生嚴重心血管栓塞事件之絕對風險更高。另一些觀察性研究發現，剛開始使用該類藥品的幾周內，即可能出現嚴重心血管栓塞事件，而且隨著使用劑量增加，其心血管栓塞事件之風險亦隨之增加。

為減少該類藥品之心血管不良事件潛在風險，建議儘可能使用最短治療時間及最小有效劑量。且在用藥期間，醫療人員及病人應注意心血管不良事件之發生，即使在先前未曾出現心血管相關不良症狀。病人需要被告知嚴重心血管不良事件之症狀以及發生時之處理方式。

5.2 心血管血栓栓塞事件

長期使用 **Celecoxib** 可能會升高發生可能致命之嚴重不良心血管血栓事件、心肌梗塞及中風的風險。在 **APC** 試驗**(Celecoxib** 腺瘤預防試驗**)**中，就發生心血管死亡、心肌梗塞或中風的複合終點指標**(**裁定結果**)**而言，**Celecoxib 400** 毫克每日兩次與安慰劑相比較的風險比率為 **3.4 (95% CI 1.4 - 8.5)**，**Celecoxib 200** 毫克每日兩次則為 **2.8 (95% CI 1.1 - 7.2)**。此複合終點指標的 **3** 年累計發生率分別為 **3.0% (20** 例**/671** 位受試者**)**與 **2.5% (17** 例**/685** 位受試者**)**，安慰劑組則為 **0.9%(6** 例**/679** 位受試者**)**。兩個 **Celecoxib** 劑量組中的發生率較安慰劑組升高的現象主要都是心肌梗塞的發生率升高所致**[**見臨床研究**(14.5)]**。

COX-2 選擇性與有些不具選擇性的 **NSAIDs**，都可能伴有類似的風險。已知患有心血管疾病或具有心血管疾病危險因子的患者可能會有較高的風險。為使接受 **Celecoxib** 治療之患者發生心血管不良反應的潛在風險降至最低，應採用符合個別病患之治療目標的最低有效劑量及最短療程。即使先前未曾出現心血管症狀，醫師與患者仍應留意是否發生此類事件。應告知患者嚴重的心血管毒性有哪些徵兆與症狀，以及萬一發生時應採取哪些步驟。

沒有一致的證據證明同時使用 **aspirin** 會緩和使用 **NSAID** 伴隨的嚴重心血管血栓性事件的危險性增加。而同時使用 **aspirin** 和 **Celecoxib** 確實會增加嚴重胃腸事件的危險性**[**見警語和注意事項**(5.6)]**。

兩項不同的 **COX-2** 選擇性 **NSAID** 在 **CABG** 手術後 **10-14** 天用於止痛的大型對照性臨床試驗發現，心肌梗塞和中風的發生率增高**[**見禁忌症**(4)]**。

5.3 高血壓

Celecoxib 和所有的 **NSAIDs** 一樣，可能導致新的高血壓發病或使原有的高血壓惡化，進而促使心血管事件的發生率增加。使用 **thiazides** 或環利尿劑的病人，服用 **NSAIDs** 期間，對這些利尿劑的反應可能會減弱。對於高血壓病人，應謹慎使用 **NSAIDs**，包括 **Celecoxib** 在內。在開始 **Celecoxib** 治療與整個療程中，應該密切監測血壓。**CLASS** 試驗顯示，接受 **Celecoxib**、**ibuprofen** 和 **diclofenac** 治療的病人發生高血壓的比率分別為 **2.4%**、**4.2%**和 **2.5% [**見臨床研究**(14.5)]**。

5.4 充血性心衰竭與水腫

有些病人接受 **NSAIDs (**包括 **Celecoxib** 在內**)**治療後曾有發生液體滯留與水腫的現象**[**見不良反應**(6.1)]**。在 **CLASS** 研究中**[**見臨床研究 **(14.5)]**，接受 **Celecoxib 400 mg** 每天二次 **(**分別是骨關節炎與類風濕性關節炎建議劑量的 **4** 倍與 **2** 倍**)**、**ibuprofen 800 mg TID** 或 **diclofenac 75 mg** 每天二次治療的病人，九個月時周邊水腫的 **Kaplan-Meier** 累積發生率分別是 **4.5%**、**6.9%**和 **4.7%**。對於有液體滯留或心衰竭的病人，應謹慎使用 **Celecoxib**。

5.5 心臟衰竭與水腫

隨機分派研究結果顯示，使用 COX-2 選擇性抑制劑及非選擇性 NSAIDs 藥品治療的病人發生心臟衰竭住院的比例為安慰劑組的兩倍。且在觀察性研究亦發現，有心臟衰竭的病人使用該類藥品，其心肌梗塞、因為心臟衰竭住院及死亡等情形皆增加。

有些使用 NSAIDs 藥品的病人被觀察到有水分滯留及水腫等情形。因此使用本藥品可能會使一些藥品之心血管作用變得不明顯，例如 diuretics、ACE inhibitors 或 angiotensin receptor blockers (ARBs)。

因此，應避免使用本藥品於嚴重心臟衰竭的病人，除非經評估使用之效益大於心臟衰竭惡化之風險。若本藥品使用於嚴重心臟衰竭的病人，應嚴密監視是否出現心臟衰竭惡化之症狀。

5.6 胃腸作用

胃腸潰瘍、出血及穿孔的危險性

NSAIDs (包括 **Celecoxib** 在內**)**可能引起胃、小腸或大腸出血、潰瘍及穿孔等嚴重而可能致死的胃腸毒性。接受 **NSAIDs** 治療的病人隨時可能出現這些嚴重的不良事件，同時不一定有警告症狀。在每 **5** 位接受 **NSAIDs** 治療而出現嚴重上胃腸不良反應的病人中，只有 **1** 人有症狀。在 **CLASS** 研究的所有病人中，九個月時併發性和症狀性潰瘍的發生率為 **0.78%**，在併服低劑量 **ASA** 亞組病人則為 **2.19%**。在 **65** 歲以上之病人中，九個月時併發性和症狀性潰瘍的發生率為 **1.40%**，併服低劑量 **ASA** 的病人則為 **3.06% [**見臨床研究**(14.5)]**。**NSAIDs** 的使用期間越長，在療程中的某個時間點發生嚴重胃腸疾病的可能性也有隨之升高的傾向。然而，即使是短期治療，也不是沒有危險性。

對於以前有潰瘍或胃腸道出血病史的病人，處方 **NSAIDs** 時必須非常小心。以前有消化性潰瘍疾病或胃腸道出血病史的病人，使用 **NSAIDs** 治療時發生胃腸道出血的危險性比沒有這些危險因子之病人高出 **10** 倍以上。其他會使接受 **NSADs** 治療的病人胃腸道出血危險性增加的因子包括同時使用口服皮質類固醇或抗凝血劑治療、長期使用 **NSAID**、吸煙、酗酒、年紀大以及整體健康

狀況不佳等。主動通報的致死性胃腸事件大多發生於老年人或衰弱的病人，因此治療這些病人必須特別小心。
為使發生胃腸道不良反應的潛在風險降至最低，應採用符合個別病患之治療目標的最低有效劑量及最短療程。醫師和病人在 Celecoxib 治療期間，應留意胃腸道潰瘍和出血的徵象與症狀，若懷疑發生嚴重的胃腸道副作用，應立即開始做進一步的評估與治療。對於高危險病人，應考慮採用其他不含 NSAIDs 的治療方法。
Celecoxib 對活動性腸胃道出血的患者是禁忌。
5.7 肝臟作用
服用 NSAIDs 之病人，約有高達 15%的病人可能發生一種或數種肝功能指數略為升高的現象；在服用 NSAIDs 的臨床試驗中，約 1%的病人有 ALT 或 AST 顯著升高(約為正常值上限的 3 倍以上)之報告。持續治療之後，這些檢驗值異常可能會惡化，可能保持不變，也可能只是短暫的現象。使用 NSAIDs (包括 Celecoxib 在內)曾有極少數發生嚴重肝臟反應之案例報告，包括黃疸及致死性猛暴性肝炎、肝壞死及肝衰竭(有些會致死) [見不良反應(6.1)]。對照性臨床試驗顯示，肝功能指數略為升高(大於等於 1.2 倍且小於 3.0 倍正常值上限)的發生率，Celecoxib 組和安慰劑組分別為 6%和 5%；而 ALT 或 AST 顯著升高的發生率則分別為 0.2%和 0.3%。
有肝功能不良之症狀及徵象的病人，或肝功能指數異常的病人，在 Celecoxib 治療期間，應小心監測發生更嚴重肝臟反應的跡象。如果出現與肝病一致的臨床徵象與症狀，或出現全身性反應(如嗜伊紅血球增多、皮疹等)，應停止使用 Celecoxib。
5.8 腎臟作用
長期投予 NSAIDs 會引起腎乳頭壞死及其他腎臟損傷。腎臟前列腺素對於代償性維持腎臟灌流具有作用的病人，也曾發生腎毒性。對這些病人投予 NSAIDs，可能會產生與劑量相關的前列腺素合成減少，進而使腎血流減少，引發明顯的腎臟代償失調。最容易發生這些反應的高危險群包括腎功能受損、心衰竭、肝功能不全的病人、正在使用利尿劑，ACE 抑制劑及血管收縮素 II 接受體拮抗劑的患者，以及老年人。停止 NSAIDs 治療後，腎功能通常可恢復至治療前的狀態。臨床試驗顯示，Celecoxib 的腎臟作用與對照之 NSAIDs 類似。
目前之對照性臨床試驗，還沒有關於晚期腎臟疾病病人使用 Celecoxib 的資料，因此不建議此類病人使用 Celecoxib 治療。如果必須開始 Celecoxib 治療，應該密切監測病人的腎功能。
5.9 類過敏反應
正如一般的 NSAIDs，以前未曾接觸過 Celecoxib 的病人曾經發生類過敏反應。在 Celecoxib 上市後的使用經驗中，曾有極少數病人服用 Celecoxib 以後出現過敏反應和血管性水腫的病例報告。有 aspirin 三徵(aspirin triad)的病人不可使用 Celecoxib。這種複合症狀好發於患有鼻炎(不論是否有鼻息肉)，或使用 aspirin 或其他 NSAIDs 之後，出現嚴重且可能致死的支氣管痙攣的氣喘病人[見禁忌症(4)、注意事項(5.9)]。萬一發生類過敏反應，應緊急就醫診治。
5.10 皮膚反應
Celecoxib 是一種磺醯胺，可能引起嚴重而可能致死的皮膚不良反應，例如：剝落性皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群(SJS)、毒性表皮壞死溶解(TEN)。這些嚴重的事件可能沒有預警症狀，以前沒有磺胺藥過敏病史的病人也可能發生。
病人應被告知嚴重皮膚反應的徵象與症狀，而且一出現皮疹或任何別的過敏徵象時，即應停藥。
5.11 懷孕
Celecoxib 可能會導致胎兒動脈導管過早閉合，因此懷孕病人，特別是懷孕後期(懷孕 30 週之後)的病人應避免使用[見特殊族群之使用(8.1)]。
5.12 皮質類固醇的治療
Celecoxib 不能取代皮質類固醇，也不能治療皮質類固醇不足。貿然停用皮質類固醇可能會造成皮質類固醇反應性疾病的惡化。長期接受皮質類固醇治療之病人，如果決定停藥，應緩慢減低劑量。
5.13 血液作用
接受 Celecoxib 的病人有時會發生貧血。在對照臨床試驗中，貧血的發生率在 Celecoxib 組為 0.6%，安慰劑組為 0.4%。長期服用 Celecoxib 的病人，如果出現任何貧血或失血的徵象或症狀，應做血紅素及血比容(hematocrit)檢查。Celecoxib 通常不會影響血小板數目、凝血酶原時間(PT)或部分凝血激素時間(partial thromboplastin time，PTT)；在指示劑量下，也不會抑制血小板凝集[見臨床藥理學(12.2)]。
5.14 原先已患有氣喘
氣喘患者可能會發生 aspirin 過敏性氣喘。在 aspirin 過敏性氣喘之患者使用 aspirin，曾經伴隨可能致死的嚴重支氣管痙攣。由於在這種 aspirin 過敏性氣喘患者中，曾經有 aspirin 和其他非類固醇抗發炎藥之交叉反應性的報告，包括支氣管痙攣在內，所以這種類型的 aspirin 過敏患者不可使用 Celecoxib，而原先已有氣喘之患者使用時亦應小心。
5.15 實驗室檢驗
由於嚴重的胃腸道潰瘍及出血可能沒有預警症狀，因此醫師應監測是否有胃腸出血的徵象或症狀。長期使用 NSAIDs 治療的病人，應定期做全血球計數(CBC)和生化檢查。如果肝功能或腎功能試驗異常一直持續或惡化，應停用 Celecoxib。
對照臨床試驗顯示，相較於安慰劑組，接受 Celecoxib 的病人較常發生 BUN 升高。在這些研究中，接受 NSAIDs 對照品的病人也會發生此種實驗室檢驗異常。這種檢驗值異常的臨床意義尚未確立。

5.16 發炎

Celecoxib 的抗發炎及退燒的藥理作用會減小利用這些診斷表徵發現非感染性疼痛疾病患者發生感染性併發症的機會。

5.17 與 NSAID 併用

應避免將 Celecoxib 與任何劑量的非 aspirin 類 NSAID 合併使用，因為可能會升高發生不良反應的風險。

6.不良反應：

在上市前的對照臨床試驗接受 Celecoxib 的病人中，約 4,250 人為骨關節炎病人，約 2,100 人為類風濕性關節炎病人，且約 1,050 人為手術後疼痛病人。超過 8,500 人接受 Celecoxib 200 mg (100 mg BID 或 200 mg QD)以上的每日劑量，包括 400 多人接受 800 mg (400 mg BID)的每日劑量。約有 3,900 人服用此種劑量之 Celecoxib 長達 6 個月以上，約 2,300 人服用 1 年以上，124 人服用 2 年以上。

由於臨床試驗的進行條件有很大的差異，因此，在一種藥物的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率相比較，也無法反映實務中的發生率。不過，臨床試驗中的不良反應資訊還是可以提供一個讓我們能夠據以確認可能和使用藥物有關之不良事件及大略估計其發生率的基礎。

6.1 上市前的對照性關節炎試驗

表 1 列出在以骨關節炎或類風濕性關節炎病人為對象，包含安慰劑或活性藥物對照組之十二項對照研究中，≥2%服用 Celecoxib 的病人發生的一切不良反應，不論原因為何。因為這十二個試驗的研究期間不同，病人的暴露時間也未必相同，所以這些百分無法反映累積發生率。

表 1：在 Celecoxib 上市前的對照關節炎試驗中，≥2% Celecoxib 組病人發生之不良反應

	CBX N = 4146	安慰劑 N = 1864	NAP N = 1366	DCF N = 387	IBU N = 345
胃腸道					
腹痛	4.1%	2.8%	7.7%	9.0%	9.0%
腹瀉	5.6%	3.8%	5.3%	9.3%	5.8%
消化不良	8.8%	6.2%	12.2%	10.9%	12.8%
脹氣	2.2%	1.0%	3.6%	4.1%	3.5%
噁心	3.5%	4.2%	6.0%	3.4%	6.7%
全身					
背痛	2.8%	3.6%	2.2%	2.6%	0.9%
周邊水腫	2.1%	1.1%	2.1%	1.0%	3.5%
意外傷害	2.9%	2.3%	3.0%	2.6%	3.2%
中樞及周邊神經系統					
頭暈	2.0%	1.7%	2.6%	1.3%	2.3%
頭痛	15.8%	20.2%	14.5%	15.5%	15.4%
精神					
失眠	2.3%	2.3%	2.9%	1.3%	1.4%
呼吸系統					
咽炎	2.3%	1.1%	1.7%	1.6%	2.6%
鼻炎	2.0%	1.3%	2.4%	2.3%	0.6%
竇炎	5.0%	4.3%	4.0%	5.4%	5.8%
上呼吸道感染	8.1%	6.7%	9.9%	9.8%	9.9%
皮膚					
皮疹	2.2%	2.1%	2.1%	1.3%	1.2%

CBX = Celecoxib100–200 毫克每天兩次或 200 毫克每天一次；

NAP = Naproxen 500 毫克每天兩次；

DCF = Diclofenac 75 毫克每天兩次；

IBU = Ibuprofen 800 毫克每天兩次。

在安慰劑或活性藥物對照臨床試驗中，因不良反應而停藥的比率，Celecoxib 組為 7.1%，安慰劑組為 6.1%。在 Celecoxib 治療組中，最常造成停止治療的不良反應是消化不良及腹痛(分別有 0.8%及 0.7%病人停藥)；在安慰劑組中，0.6%的病人因消化不良，0.6%的病人因腹痛而停止治療。

下列不良反應在接受 Celecoxib (100–200 毫克每天兩次或 200 毫克每天一次)治療之患者中的發生率為 0.1-1.9%：

胃腸道：便秘、憩室炎、吞嚥困難、打嗝、食道炎、胃炎、胃腸炎、胃食道逆流疾病、痔瘡、食道裂孔疝、黑糞、口乾、口炎、裏急後重、嘔吐

心血管：高血壓惡化、心絞痛、冠狀動脈障礙、心肌梗塞

全身：過敏惡化、過敏反應、胸痛、無特定性囊腫(Cyst NOS)、全身水腫、臉部水腫、疲倦、發燒、熱潮紅、感冒樣症狀、疼痛、周邊疼痛

中樞及周邊神經系統：腿部痙攣、張力過強、感覺遲鈍、偏頭痛、感覺異常、眩暈

聽覺及前庭：耳聾、耳鳴

心跳速率與節律：心悸、心搏過速

肝膽系統：肝功能異常、SGOT 升高、SGPT 升高
代謝與營養：血尿素氮(BUN)升高、肌酸磷酸激酶(CPK)升高、高膽固醇血症、高血糖症、低鉀血症、NPN 升高、肌酸酐升高、鹼性磷酸酶升高、體重增加
肌肉骨骼：關節痛、關節病、肌肉疼痛、滑囊炎、腱炎
血小板(出血或凝血)：瘀斑、鼻出血、血小板減少
精神：厭食、焦慮、食慾增加、抑鬱、神經過敏、嗜眠
血液：貧血
呼吸系統：支氣管炎、支氣管痙攣、支氣管痙攣惡化、咳嗽、呼吸困難、喉炎、肺炎
皮膚及附件：禿髮、皮膚炎、光敏感反應、搔癢、紅疹、斑丘疹、皮膚病、皮膚乾燥、多汗、蕁麻疹
投藥部位障礙：蜂窩組織炎、接觸性皮膚炎
泌尿系統：蛋白尿、膀胱炎、排尿困難、血尿、頻尿、腎結石
下列嚴重不良事件(未評估因果關係)的發生率<0.1% (底線部份表示僅見於上市後使用經驗中的個例報告)：
心血管：昏厥、充血性心衰竭、心室纖維顫動、肺栓塞、腦中風、周邊壞疽、血栓性靜脈炎、血管炎、深部靜脈血栓
胃腸道：腸阻塞、腸穿孔、胃腸出血、結腸炎合併出血、食道穿孔、胰臟炎、腸阻塞(ileus)
肝膽系統：膽石病、肝炎、黃疸、肝衰竭
血液與淋巴系統：血小板減少、顆粒性白血球缺乏、再生不良性貧血、全部血球減少、白血球減少
代謝：低血糖、血鈉過少
神經系統：運動失調、自殺、無菌性腦膜炎、味覺局部或全部喪失、嗅覺喪失、致死性顱內出血[見藥品交互作用(7.1)]
腎臟：急性腎衰竭、間質性腎炎
皮膚：多形性紅斑、剝落性皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群、毒性表皮壞死溶解、伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥疹(伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應或過敏症狀)
全身：敗血症、猝死、類過敏反應、血管性水腫

6.2Celecoxib 長期關節炎安全性研究(CLASS) [見特殊研究(14.5)]

血液事件：在接受 Celecoxib 400 毫克每日兩次治療的患者中，具臨床意義之血紅素降低現象(>2 g/dL)的發生率(0.5%)要低於接受 diclofenac 75 毫克每日兩次治療(1.3%)或接受 ibuprofen 800 毫克每日三次治療 1.9%的患者。不論是否併用 aspirin，Celecoxib 組的不良反應發生率都保持比較低[見臨床藥理學(12.2)]。

停藥/嚴重不良反應：九個月時因不良反應而停藥的 Kaplan-Meier 累積發生率，Celecoxib、diclofenac、ibuprofen 分別為 24%、29%和 26%；嚴重不良反應(即導致住院、或感覺威脅生命、或醫療上的重大不良反應)的 Kaplan-Meier 累積發生率，不論原因，各組之間都沒有差別，分別是 8%、7%和 8%。

6.3 其它的核准前研究

僵直性脊椎炎研究中的不良事件：在以安慰劑及活性藥物進行對照的 AS 研究中，共有 378 位患者接受 Celecoxib 治療。研究劑量最高達 400 毫克每天一次。在這些 AS 研究中所通報之不良事件的類型和在 OA/RA 研究中所通報者大致相同。

從止痛及痛經臨床試驗觀察到的不良反應：在止痛及痛經臨床試驗中，大約有 1,700 位病人以 Celecoxib 治療。在口腔手術後疼痛試驗中的所有病人都接受單一劑量。在原發性痛經以及整形手術後疼痛的試驗中，使用劑量高達 600 mg/天。在止痛及痛經臨床試驗中所觀察到的不良反應類型與在關節炎臨床試驗中所觀察到的不良反應相似。

唯一增加的不良反應是在口腔手術後疼痛試驗中，發生拔牙後齒槽性骨炎(乾性齒槽)。

6.4 APC 試驗與 PreSAP 試驗

長期安慰劑對照性息肉預防研究中的不良反應：APC 試驗及 PreSAP 試驗中的 Celecoxib 曝藥量為每天 400 至 800 毫克，連續治療最長達 3 年[見特殊研究中的預防腺瘤性息肉症研究(14.5)]。有些不良反應的發生率要高於上市前之關節炎試驗中所見的發生率(治療期最常達 12 週；見前述的上市前的對照性關節炎試驗)。在接受 Celecoxib 治療之患者中所呈現的差異程度較上市前關節炎試驗大的不良反應如下：

	Celecoxib (每天 400 至 800 毫克) N = 2285	安慰劑 N=1303
腹瀉	10.5%	7.0%
胃食道逆流	4.7%	3.1%
噁心	6.8%	5.3%
嘔吐	3.2%	2.1%
呼吸困難	2.8%	1.6%
高血壓	12.5%	9.8%

下列額外不良反應在長期息肉預防研究之 Celecoxib 組患者中的發生率為≥0.1%至<1%，且高於安慰劑組，並且未見於上市前對照性關節炎研究的報告，或是在長期安慰劑對照性息肉預防研究中的發生率高於上市前的對照性關節炎研究：

神經系統疾患：腦梗塞

眼睛疾患：玻璃體混濁、結膜出血

耳朵與內耳：迷路炎

心臟疾患：不穩定型心絞痛、主動脈瓣閉鎖不全、冠狀動脈粥樣硬化、竇性心搏徐緩、心室肥大

血管疾患：深部靜脈血栓

生殖系統及乳房疾患：卵巢囊腫

檢查發現：血鉀升高、血鈉升高、血中睪固酮降低

受傷、中毒及手術併發症：上髁炎、肌腱斷裂

7.藥品交互作用：

通論：Celecoxib 主要經由肝臟細胞色素 P450 (CYP) 2C9 代謝。Celecoxib 與會抑制 CYP 2C9 的藥物併用時須小心。將 Celecoxib 與會抑制 CYP2C9 的藥物同時投予時，可能會發生明顯的交互作用。

體外研究指出，Celecoxib 雖然不是 CYP2D6 的受質，卻是它的抑制劑。因此，在活體內可能與被 CYP2D6 代謝的藥物產生藥品交互作用。

7.1Warfarin

對於正在使用 warfarin 或其他類似藥物治療的病人，開始或改變 Celecoxib 治療後，應監測抗凝血反應，特別是在 Celecoxib 治療的最初幾天內，因為這些病人發生出血併發症的危險性會增加。有人以一群健康受試者為對象，在 warfarin 每天 2-5 mg 的劑量下，研究 Celecoxib 對 warfarin 抗凝血作用的影響。在這些受試者中，由測量凝血酶原時間得知，Celecoxib 並未改變 warfarin 的抗凝血作用。然而，在 Celecoxib 上市後的使用經驗中，併用 warfarin 和 Celecoxib 的病人曾有發生與凝血酶原時間增加有關的嚴重出血併發症、死亡的報告，而且主要發生在老年人。

7.2 鋰劑

一項以健康受試者為對象的研究顯示，同時接受鋰劑 450 mg BID 及 Celecoxib200 mg BID 之受試者，其穩定狀態鋰劑血中濃度的平均值大約比單獨使用鋰劑者增加 17%。因此，接受鋰劑治療的病人在開始及停止 Celecoxib 治療時，應予以嚴密監視。

7.3Aspirin

Celecoxib 可與低劑量的 aspirin 併用。但與單獨使用 Celecoxib 相比，同時投予 Celecoxib 與 aspirin 會提高胃腸潰瘍或其他併發症的發生率[見警語和注意事項(5.1 及 5.2 及 5.6)，以及臨床研究(14.5)]。由於 Celecoxib 對血小板沒有作用，因此不能取代 aspirin 預防心血管疾病[見臨床藥理學(12.2)]。

7.4ACE 抑制劑與血管收縮素 II 拮抗劑

報告指出，NSAIDs 會減弱血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑和血管收縮素 II 拮抗劑的降血壓作用。同時投予 Celecoxib 及 ACE 抑制劑或和血管收縮素 II 拮抗劑時，應考慮二者間可能發生之交互作用[見臨床藥理學(12.2)]。

在老年、體液減損(包括使用利尿劑治療)或腎功能受損的病人使用 ACE 抑制劑併用 NSAIDs 包括選擇性 COX-2 抑制劑，可能導致腎功能惡化，包含可能的急性腎衰竭。停止 NSAID 治療通常可以恢復到治療前的狀態。

7.5Fluconazole

與 fluconazole 200 mg QD 同時服用，會使 Celecoxib 的血中濃度增加兩倍，此乃因 fluconazole 抑制 Celecoxib 經由 P450 2C9 代謝之作用所致[見臨床藥理學(12.3)]。因此接受 fluconazole 治療之病人，開始 Celecoxib 治療時，應使用最低建議劑量。

7.6Furosemide

臨床研究及上市後的監視報告指出，有些病人會因為同時接受 NSAIDs 治療，使得 furosemide 及 thiazides 的利鈉尿作用減弱，這是因為腎臟前列腺素的合成受到抑制所致。

7.7Methotrexate

一項針對服用 methotrexate 之類風濕性關節炎病人的研究顯示，Celecoxib 對於 methotrexate 之藥動學沒有顯著的影響[見臨床藥理學(12.3)]。

7.8 與 NSAID 併用

應避免將 Celecoxib 與任何劑量的非 aspirin 類 NSAID 合併使用，因為可能會升高發生不良反應的風險。

8.特殊族群之使用：

8.1 懷孕

懷孕用藥分級 C 級。對懷孕 30 週之後的孕婦，其懷孕用藥分級為 D 級。

致畸胎作用：在整個器官發生期，對兔子投予 Celecoxib≧150 mg/kg/天之口服劑量(根據 AUC_{0-24} 值，約為人體劑量 200 mg BID 之暴露量的 2 倍)，會導致心室中隔缺陷(一種罕見的事件)和胎兒改變(如肋骨併合、胸骨節併合、及胸骨節畸形)的發生率增加。在整個器官發生期，對大鼠投予≧30 mg/kg/天之口服劑量 (根據 AUC_{0-24} 值，約為人體劑量 200mg BID 之暴露量的 6 倍)，可觀察到橫膈疝氣(diaphragmatic hernias)的發生率呈現劑量依賴性增加。目前沒有針對懷孕婦女進行的研究。只有在治療效益大於可能對胎兒造成的危險時，方可在懷孕期間使用本藥。

非致畸胎作用：大鼠服食 Celecoxib≧50 mg/kg/天的口服劑量後(根據 AUC_{0-24} 值，約為人體劑量

200 mg BID 之暴露量的 6 倍)，會造成著床前與著床後之流產，並使胚胎/胎兒的存活率降低。一般認為這些變化和前列腺素的合成受到抑制有關，而不是雌性生殖功能發生永久改變的結果；也不預期在臨床暴露下會發生這些變化。還沒有研究評估 Celecoxib 對於人體動脈導管閉合的影響，因此在妊娠第三期應避免使用 Celecoxib。

8.2 分娩

對大鼠投予高達 Celecoxib 100 mg/kg 的口服劑量後(根據 AUC_{0-24} 值，約為人體劑量 200 mg BID 之暴露量的 7 倍)，並不會延長分娩時間。Celecoxib 對懷孕婦女分娩的影響尚屬未知。

8.3 授乳母親

自 3 份總共涵蓋 12 位授乳婦女的已發表報告中所獲得的有限數據顯示，Celecoxib 在乳汁中的含量計算而得的平均每日嬰兒曝露量為 10-40 mcg/kg/day。在一份涵蓋兩名餵哺母乳之嬰兒(17 個月大與 22 個月大)的報告中，並未發現不良事件。Celecoxib 會分泌至授乳大鼠的乳汁中，其濃度與血漿中的濃度相似。Celecoxib 可能對吃母乳嬰兒造成嚴重的不良反應，所以必須衡量本藥對母親的重要性，決定停止授乳或停止用藥。

8.4 老年人

在臨床試驗接受 Celecoxib 治療的病人中，超過 3,300 人的年齡為 65 至 74 歲，另有將近 1,300 人的年齡為 75 歲以上。藉測量 GFR、BUN 及肌酸酐(creatinine)來比較腎功能，並藉測量出血時間和血小板凝集來比較血小板功能的臨床試驗顯示，年老及年輕受試者的結果沒有差別。但和其他 NSAIDs 一樣，包括選擇性抑制 COX-2 的藥物在內，上市後主動通報的致死性胃腸疾病和急性腎衰竭案例，在老年人比年輕的病人多[見警語和注意事項(5.6, 5.8)]。

8.5 肝功能不全

對併有中度肝功能損害(Child-Pugh 分級 B 級)的患者，Celecoxib 膠囊劑的每日建議劑量應降低 50%。Celecoxib 不建議用於併有重度肝功能損害的患者[見用法用量(2.5)及臨床藥理學(12.3)]。

8.6 腎功能不全

Celecoxib 不建議用於併有嚴重腎功能不全的患者[見警語和注意事項(5.8)及臨床藥理學(12.3)]。

8.7CYP2C9 受質代謝不良者

對根據基因型態或先前的病史/使用其它 CYP2C9 受質(如 warfarin、phenytoin)的經驗而確知或疑似為 CYP2C9 代謝不良者的患者(如 CYP2C9*3/*3)，投予 Celecoxib 時應謹慎。應考慮從最低建議劑量的一半開始治療。對確定為 CYP2C9 代謝不良者的 JRA 患者，應考慮其它的治療方式[見用法用量(2.5)及臨床藥理學(12.3)]。

8.8 冠狀動脈繞道手術(CABG)後

兩項大型臨床試驗研究顯示，於冠狀動脈繞道手術後 10-14 天內使用 COX-2 選擇性抑制劑藥品，其發生心肌梗塞及中風的情形增加。因此，進行冠狀動脈繞道手術之後 14 天內禁用本藥。

8.9 最近發生心肌梗塞的病人

觀察性研究顯示，在心肌梗塞後使用 NSAIDs 藥品，在用藥第一周時，出現再梗塞、心血管相關死亡及整體死亡率等情形皆增加。研究亦顯示，心肌梗塞後使用 NSAIDs 者，其第一年死亡率為 20/100 人/年，而未使用 NSAIDs 者之死亡率則為 12/100 人/年。雖然使用 NSAIDs 者第一年後之死亡率逐年下降，但其後 4 年內之死亡率仍相對較高。

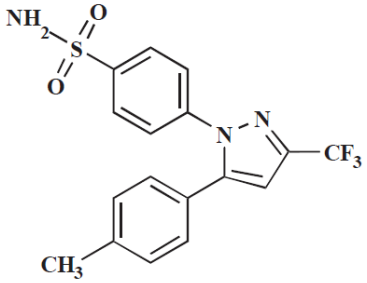
因此，應避免使用本藥品於最近曾發生心肌梗塞的病人，除非經評估使用藥品之效益大於再發生心血管栓塞事件之風險。若本藥品使用於近期發生心肌梗塞的病人，應嚴密監視是否出現心肌缺血之症狀。

9.過量：

在臨床試驗期間並沒有發生 Celecoxib 過量之報告。十二位病人以高達 2400 mg/天的劑量使用長達 10 天，結果並未引起嚴重的毒性。NSAIDs 急性中毒的症狀通常限於疲倦、嗜睡、噁心、嘔吐及上腹部疼痛，一般予以支持性照護後可恢復正常。可能會發生胃腸出血；而高血壓、急性腎衰竭、呼吸抑制及昏迷的發生機率則極低。服用治療劑量之 NSAIDs 後，曾有發生類過敏反應之報告；服藥過量時也可能發生這種反應。

萬一病人 NSAIDs 投予的劑量過高，應予以支持性及症狀治療。沒有特定的解毒劑。目前沒有利用血液透析排除 Celecoxib 的資料，但因其血漿蛋白質結合率很高(>97%)，血液透析對於過量的治療並無助益。在服用過量藥物後 4 小時內就醫且有症狀的病人或大量過量的病人，可以使用催吐、活性炭(成人：60 至 100g，兒童：1 至 2g/kg)或滲透壓性瀉藥。由於 Celecoxib 的蛋白質結合率很高，所以強迫利尿、鹼化尿液、血液透析或血液灌注可能沒有幫助。

10.成分：
Each Capsule Contains：
Celecoxib…….200 mg
Celecoxib 的化學名為
4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide，為具有兩個芳香族取代基的 pyrazole。其分子式為 $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$，分子量為 381.38，化學結構式如下：



11.賦形劑：
◎膠囊內容物：Sodium Lauryl Sulfate、Lactose Monohydrate、Povidone、Croscarmellose Sodium、Magnesium Stearate。
◎膠囊殼：Pharmaceutical Gelatin、Titanium Dioxide、Yellow Iron Oxide。

12.臨床藥理學：
12.1 作用機轉
Celecoxib 是一種非類固醇抗發炎藥，它在動物模式中具有抗發炎、止痛及解熱的活性。一般認為 Celecoxib 的作用機轉乃是抑制前列腺素(prostaglandin)之合成，主要經由抑制第二環氧化酶(cyclooxygenase-2，COX-2)；在治療劑量下，Celecoxib 並不會抑制第一環氧化酶-1 (COX-1)同功酶。在動物的直腸腫瘤模式中，Celecoxib 會降低腫瘤的發生率及多發性。

12.2 藥效學
血小板：於以正常的志願者為對象的臨床試驗中，Celecoxib 在高達 800 mg 之單次劑量，以及 600 mg 每天二次服用 7 天之多次劑量下(高於建議治療劑量)，不會抑制血小板凝集，也不會延長出血時間。目前所知 Celecoxib 對血小板沒有影響，因此不能取代 aspirin 來預防心血管疾病。但仍未知 Celecoxib 對血小板是否乃有若干作用，因而導致或促使伴隨 Celecoxib 之嚴重心血管血栓性不良反應的危險性增加。
液體滯留：抑制 PGE2 合成可能經由增加亨氏管腎髓質厚上升枝，或許還有其他遠端腎元部分的再吸收，進而導致鈉與水分的滯留。在集尿管，PGE2 似乎會經由抵銷抗利尿激素的作用而抑制水分再吸收。

12.3 藥物動力學
吸收：口服一次劑量後約 3 小時可達 Celecoxib 的最高血中濃度。空腹狀態下，在高達 200 mg 每天二次(BID)的臨床研究劑量下，最高血中濃度(C_{max})及曲線下面積(AUC)大致與劑量成正比，使用更高的劑量時，C_{max} 及 AUC 增加的比例低於劑量增加的比例(見食物之影響)。尚未進行絕對生體可用率研究。給予多次劑量後，可在第五天或更早達到穩定狀態。
表 3 列出 Celecoxib 在一群健康受試者體內的藥動學參數。

表 3
Celecoxib 單次劑量(200 mg)在健康受試者體內的藥動學 [1]

平均(% CV) PK 參數值				
C_{max} 毫微克/公撮(ng/mL)	T_{max} 小時	有效半衰期 小時	V_{ss}/F 公升	CL/F 公升/小時
705 (38)	2.8 (37)	11.2 (31)	429 (34)	27.7 (28)

[1] 受試者處於空腹狀態(n=36，19-52 歲)

食物之影響：當 Celecoxib 膠囊劑和高脂飲食一起服用時，最高血中濃度會延後 1-2 小時達到，而總吸收量(AUC)則會增加 10%至 20%。在空腹狀態下，當劑量超過 200 mg 時，C_{max} 及 AUC 增加的比例低於劑量增加的比例，一般認為這是由於本藥在水溶液中的溶解度較低之故。
Celecoxib 與含鎂、鋁之制酸劑併服，會使 Celecoxib 的血漿濃度降低，即 C_{max} 降低 37%，而 AUC 降低 10%。投予 Celecoxib 膠囊劑劑量至 200 mg BID 時，不必考慮用餐時機；但是更高的劑量(400 mg BID)應與食物一起服用，以提高吸收率。
分佈：在臨床劑量範圍內，Celecoxib 在健康受試者體內與蛋白質結合的比率高(約 97%)。體外試驗指出，Celecoxib 主要與白蛋白結合，與 α_1-酸性醣蛋白的結合則次之。穩定狀態擬似分佈體積(V_{ss}/F)約 400 公升，暗示它廣泛分佈於組織中。Celecoxib 不會優先與紅血球結合。
代謝：Celecoxib 主要經由細胞色素 P450 2C9 代謝。在人類血漿中已鑑定出三種代謝物：一級醇、對應之羧酸及其尿甘酸化合物。這些代謝物不具抑制 COX-1 或 COX-2 的活性。
排泄：Celecoxib 主要藉肝臟代謝排出，尿液及糞便中只有少量(<3%)的原型藥物。給予單次劑量的放射性標記藥物之後，約有 57%劑量由糞便排出，27%由尿液排出。尿液與糞便中的主要代謝物都是羧酸代謝物(73%的劑量)，尿液中也有少量的尿甘酸化合物。本藥的低溶解度似乎會延長

吸收過程，使得終端半衰期($t_{1/2}$)的差異更大。
在空腹狀態下，有效半衰期約為 11 小時。直估血漿廓清率(CL/F)約為 500 公撮/分鐘(mL/min)。
老年人：在穩定狀態下，65 歲以上老人的 C_{max} 比年輕人高 40%，AUC 比年輕人高 50%。老年婦女 Celecoxib 的 C_{max} 及 AUC 比老年男性還高，但這些增加值主要是因為老年婦女的體重比較輕造成的。老年人通常不需要調整劑量；然而體重不足 50 公斤的病人，應以最低建議劑量開始治療。[見用法用量(2.5)及特殊族群之使用(8.4)]
種族：藥動學研究的統合分析暗示，Celecoxib 在黑人體內的 AUC 約比白人高出 40%。目前還不知道此項發現的原因及其臨床意義。
肝功能不全：藥動學研究顯示，Celecoxib 在輕度(Child-Pugh 分級 A 級)及中度(Child-Pugh 分級 B 級)肝功能不全病人體內的穩定狀態 AUC 分別比健康受試者高出 40%及 180%。因此，中度肝功能不全病人(Child-Pugh 分級 B 級)使用 Celecoxib 膠囊劑時，Celecoxib 的每日建議劑量應減低約 50%。尚未對重度肝功能不全病人(Child-Pugh 分級 C 級)進行研究。
不建議重度肝功能不全病人使用 Celecoxib [見用法用量(2.5)及特殊族群之使用(8.5)]。
腎功能不全：一項跨研究比較顯示，Celecoxib 在慢性腎功能不全病人(GFR 35-60 公撮/分鐘)體內的 AUC 大約比腎功能正常者低 40%。在腎絲球過濾率(GFR)與 Celecoxib 廓清率之間，並未發現明顯的關聯性。尚未對重度腎功能不全病人進行研究。與其他 NSAIDs 相似，不建議重度腎功能不全病人使用 Celecoxib [見警語和注意事項(5.8)]。
藥品交互作用：體外試驗顯示，Celecoxib 並不是細胞色素 P450 2C9、2C19 或 3A4 的抑制劑。
活體研究的發現如下：
鋰劑：在一項針對健康受試者所進行的研究中，和單獨使用鋰劑的受試者相比較，使用鋰劑 450 毫克每日兩次合併 Celecoxib 200 毫克每日兩次之受試者中的穩定狀態鋰劑血中濃度會升高約 17% [參見藥品交互作用(7.2)]。
Fluconazole：和每日一次 200 毫克的 fluconazole 合併投予會使 Celecoxib 的血中濃度升高兩倍。這種升高的現象乃是 Celecoxib 透過 P450 2C9 代謝的作用為 fluconazole 所抑制的結果[參見藥品交互作用(7.5)]。
其它藥物：曾在活體研究中探討過 Celecoxib 對 glyburide、ketoconazole、methotrexate [參見藥品交互作用(7.7)]、phenytoin 及 tolbutamide 之藥物動力學及(或)藥效學的影響，結果並未發現任何具臨床重要性的交互作用。

12.4 藥物基因學
在有會導致酵素活性降低之基因多型性表現的患者中，CYP2C9 的活性會降低，例如有同型 CYP2C9*2 與 CYP2C9*3 多型性表現的患者。自 4 項總共涵蓋 8 位同型 CYP2C9*3/*3 基因型受試者之已發表研究中所獲得的有限數據顯示，這些受試者中的 Celecoxib 全身濃度要比 CYP2C9*1/*1 或*I/*3 基因型的受試者高出 3 至 7 倍。目前尚未針對有其它 CYP2C9 多型性表現(如*2、*5、*6、*9 及*11)的受試者評估過 Celecoxib 的藥物動力學。同型*3/*3 基因型在各種不同種族中的出現頻率估計為 0.3%至 1.0%。[見用法用量(2.5)及特殊族群之使用(8.7)]

13.非臨床毒性學：
13.1 致癌性、致突變性、損害生育力
對雄性、雌性大鼠分別給予高達 Celecoxib 200 mg/kg、10 mg/kg 之口服劑量(根據 AUC_{0-24} 值，約為人體劑量 200 mg BID 之暴露量的 2 倍至 4 倍)，或對雄性、雌性小鼠分別給予高達 Celecoxib 25 mg/kg、50 mg/kg 之口服劑量(根據 AUC_{0-24} 值，約等於人體劑量 200 mg BID 的暴露量)連續兩年，結果顯示 Celecoxib 沒有致癌性。
Ames 試驗及中國倉鼠卵巢(CHO)細胞突變試驗的結果顯示，Celecoxib 沒有致突變性。CHO 細胞染色體畸變檢測及活體大鼠骨髓微核檢測也顯示 Celecoxib 沒有染色體誘裂性。
Celecoxib 在高達 600 mg/kg/天的口服劑量下(根據 AUC_{0-24} 值，約為人體劑量 200 mg BID 之暴露量的 11 倍)不會損害雄性與雌性大鼠的生育力。

13.2 動物毒性學
曾在幼鼠中發現，併有或未併有續發變化(如副睪精液不足，以及細微至小幅的細精管擴張)之精液囊腫的發生率有升高的現象。這些生殖能力方面的發現雖然明顯與治療有關，但其發生率與嚴重度並未隨劑量而升高。在以 Celecoxib 治療幼犬或成犬或成鼠的研究中，並未發現類似的生殖影響。目前尚不確知這些發現的臨床意義。

14.臨床研究：
14.1 骨關節炎(OA)
相較於安慰劑，Celecoxib 可以顯著減輕關節的疼痛。一些長達 12 週的研究以安慰劑或活性藥物作為對照組，評估 Celecoxib 對膝及髖關節骨關節炎之徵象與症狀的治療效果。對於骨關節炎病人而言，Celecoxib 100 mg 每天二次(BID)，或 200 mg 每天一次(QD)皆可改善 WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities)骨關節炎指數，這種指數是評量骨關節炎的疼痛、僵硬及關節功能的複合指數。三項為期 12 週，探討骨關節炎突發所伴隨之疼痛的研究顯示，開始給予 Celecoxib 100 mg BID 及 200 mg QD 的劑量後，24-48 小時之內即可顯著減輕疼痛。
Celecoxib 在 100 mg BID 或 200 mg BID 的劑量下，其有效性與 naproxen 500 mg BID 類似。
Celecoxib 200 mg BID 之療效並未比 100 mg BID 更大。每天 200 mg 的總劑量，無論是以 100 mg BID 還是 200 mg QD 的方式給藥，都一樣有效。

14.2 類風濕性關節炎(RA)
相較於安慰劑，Celecoxib 可以顯著減輕關節的壓痛/疼痛和關節腫脹。一些長達 24 週的研究以安慰劑或活性藥物作為對照組，評估 Celecoxib 對類風濕性關節炎之徵象與症狀的

治療效果。這些研究用 ACR20 反應指數(這種指數是評量類風濕性關節炎的臨床、實驗室及關節功能的複合指數)證實，Celecoxib 的治療效果比安慰劑好。
Celecoxib 100 mg BID 與 200 mg BID 的有效性類似，也都相當於 naproxen 500 mg BID。雖然 Celecoxib 100 mg BID 與 200 mg BID 的整體有效性差不多，但仍有一些病人可由 200 mg BID 獲得更多的治療效益。Celecoxib 400 mg BID 之療效並未比 100-200 mg BID 更大。

14.3 僵直性脊椎炎(AS)

在兩項為期 6 週和 12 週的安慰劑與活性對照臨床試驗中評估 Celecoxib 對於 AS 病人的功效。在這些研究中，用評估整體疼痛強度(以視覺類比量表，Visual Analogue Scale 進行)、整體疾病活性(視覺類比量表)和功能受損(Bath 僵直性脊椎炎功能指數)三種共同療效指標證實，Celecoxib 於 100 mg BID、200 mg QD 和 400 mg QD 的劑量下，其療效在統計學上都比安慰劑優異。在 12 週研究中，比較使用 200 mg 和 400 mg 的 Celecoxib 劑量後相較於基準值的平均變化，顯示二者改善病情的程度沒有差別；僵直性脊椎炎反應標準評量(ASAS 20)顯示，對投予 Celecoxib 400 mg 組有反應的病人比率為 53%，較 Celecoxib 200 mg 組的 44%為高。ASAS 20 將反應者定義為：在病人整體狀況、疼痛、Bath 僵直性脊椎炎功能指數、發炎等四方面，至少有三方面比基準值改善 20%以上，而且在 0 至 100 mm 量尺上，絕對改善值至少為 10 mm。反應者分析也證實，超過 6 週後反應者的比率沒有改變。

14.4 止痛，包括原發性痛經

在口腔手術後疼痛、整形手術後疼痛、以及原發性痛經的急性止痛模式中，Celecoxib 可緩解中度到嚴重的疼痛。單一劑量[見用法用量(2.5)]的 Celecoxib 可在六十分鐘內緩解疼痛。

14.5 特殊研究

<u>預防腺瘤性息肉症研究</u>：

在兩項為期三年的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗中，對接受 Celecoxib 治療的偶發性腺瘤性息肉病人評估心血管的安全性：APC 試驗(Celecoxib 腺瘤預防試驗)與 PreSAP 試驗(偶發性腺瘤性息肉預防研究)。在 APC 試驗中，經過 3 年的治療之後，和安慰劑相比較，Celecoxib 組在發生心血管死亡、心肌梗塞或中風的複合終點指標(裁定結果)方面有呈劑量相關性的升高現象。就相同的複合終點指標(裁定結果)而言，PreSAP 試驗顯現尚無統計意義的風險升高現象：

- 在 APC 試驗中，就發生心血管死亡、心肌梗塞或中風的複合終點指標(裁定結果)而言，Celecoxib 400 毫克每日兩次與安慰劑相比較的風險比率為 3.4 (95% CI 1.4 - 8.5)，Celecoxib 200 毫克每日兩次則為 2.8 (95% CI 1.1 - 7.2)。此複合終點指標的 3 年累計發生率分別為 3.0% (20 例/671 位受試者)與 2.5% (17 例/685 位受試者)，安慰劑組則為 0.9% (6 例/679 位受試者)。兩個 Celecoxib 劑量組中的發生率較安慰劑組升高的現象主要都是心肌梗塞的發生率升高所致。
- 在 PreSAP 試驗中，就相同的複合終點指標(裁定結果)而言，Celecoxib 400 毫克每日一次與安慰劑相比較的風險比率為 1.2 (95% CI 0.6 – 2.4)。此複合終點指標的 3 年累計發生率分別為 2.3% (21 例/933 位受試者)與 1.9% (12 例/628 位受試者)。

  針對其它具 COX-2 選擇性及有些不具選擇性之 NSAIDs 所進行的最長達三年的臨床試驗顯示，發生可能致命之嚴重心血管血栓事件、心肌梗塞、及中風的風險都有升高的現象。因此，具 COX-2 選擇性及有些不具選擇性之 NSAIDs 都可能具有這種風險。

<u>Celecoxib 長期關節炎安全性研究(CLASS)</u>：

這是一項在上市後針對約 5,800 位 OA 患者和 2,200 位 RA 患者所進行的前瞻性長期安全性結果研究。患者分別接受 Celecoxib 400 毫克每日兩次(分別為 OA 與 RA 之建議劑量的 4 倍及 2 倍)、ibuprofen 800 毫克每日三次、或 diclofenac75 毫克每日兩次(常用治療劑量)的治療。暴露時間中位數 Celecoxib (n=3,987)和 diclofenac (n=1,996)都是 9 個月，ibuprofen (n=1,985) 則是 6 個月。這個結果研究的主要終點是併發性潰瘍 (胃腸出血、穿孔或阻塞)的發生率。病人可以併服低劑量(≦325 mg/天)的 aspirin (ASA)來預防心血管疾病(ASA 亞群：Celecoxib，n=882；diclofenac，n=445；ibuprofen，n=412)。在 Celecoxib 組與 ibuprofen 和 diclofenac 合併組之間，併發性潰瘍發生率的差異在統計學上不顯著。

併服 Celecoxib 及低劑量 ASA 的病人(n=882)，其併發性潰瘍的發生率比未併服 ASA 者(n=3105)高出 4 倍。九個月時，併服低劑量 ASA 者與未併服 ASA 者發生併發性潰瘍的 Kaplan-Meier 比率是 1.12%比 0.32% [見警語和注意事項(5.6)]。

接受 Celecoxib400 mg BID 治療的病人，九個月時併發性和症狀性潰瘍的估計累積發生率列於表 4。

表 4 也顯示出年齡小於 65 歲或年齡大於 65 歲之病人的結果。單獨使用 Celecoxib 組和 Celecoxib 與 aspirin 併用組之間的比率差異可能是由於 ASA 使用者發生胃腸事件的危險性比較高所致。

表 4：根據危險因子，接受 Celecoxib 400mg BID 治療的病人發生併發性與症狀性潰瘍的比率(9 個月時 Kaplan-Meier 累積發生率 [%])

所有的病人

單獨使用 Celecoxib (n=3105)	0.78
Celecoxib 與 ASA 併用(n=882)	2.19

小於 65 歲的病人

單獨使用 Celecoxib (n=2025)	0.47
Celecoxib 與 ASA 併用(n=403)	1.26

65 歲以上的病人

單獨使用 Celecoxib (n=1080)	1.40
Celecoxib 與 ASA 併用(n=479)	3.06

少數有潰瘍病史的病人於 48 週時，併發性與症狀性潰瘍在單獨使用 Celecoxib 或併用 Celecoxib 與 ASA 的病人的發生率分別是 2.56% (n=243)和 6.85% (n=91)。這些結果在有潰瘍病史的病人是可以預期的[見警語和注意事項(5.6)，以及不良反應(6.1)]。

心血管安全性結果也在 CLASS 試驗進行評估。根據研究者報告的嚴重心血管血栓栓塞性不良反應(包括心肌梗塞、肺栓塞、深部靜脈血栓形成、不穩定型心絞痛、短暫性缺血症發作或缺血性腦中風)的 Kaplan-Meier 累積發生率，在 Celecoxib、diclofenac 或 ibuprofen 治療組之間並沒有差別；九個月時在所有病人中的比率，Celecoxib、diclofenac 和 ibuprofen 分別為 1.2%、1.4%和 1.1%。未使用 ASA 者發生嚴重心血管血栓栓塞性不良反應的累積發生率，三組都小於 1%。未使用 ASA 者發生心肌梗塞的累積發生率，三組也都小於 0.2%。CLASS 試驗沒有對照組，因此能力受限制，無法判定這三種受測藥物是否沒有增加發生心血管事件的危險性，抑或它們都會使危險性增加到類似程度。

內視鏡檢查研究：短期使用 Celecoxib 時的內視鏡檢查發現與長期使用時的具臨床意義之嚴重上胃腸道事件的相對發生率之間的關聯性目前尚未確立。對照性與開放性的試驗都曾在接受 Celecoxib 治療的患者中觀察到嚴重且具臨床意義的上胃腸道出血現象[見警語和注意事項(5.6)及臨床研究(14.5)]。

一項隨機取樣、雙盲研究，以 430 位 RA 病人為對象，在第 6 個月做內視鏡檢查。內視鏡潰瘍的發生率，服用 Celecoxib 200 mg BID 的病人為 4%，而服用 diclofenac SR 75 mg BID 的病人則為 15%。然而，在 CLASS 試驗中，就臨床相關的胃腸結果而論，Celecoxib 與 diclofenac 在統計學上並沒有差別[見臨床研究(14.5)]。

兩項為期 12 週的安慰劑對照組研究，在 2157 位基線內視鏡檢查皆顯示沒有潰瘍的 OA 和 RA 病人中調查內視鏡潰瘍的發生率。胃及十二指腸潰瘍的發生率與 Celecoxib 的劑量(50 mg 至 400 mg 每天二次)並沒有關聯性。在這兩項研究中，naproxen 500 mg 每天二次的潰瘍發生率分別是 16.2%和 17.6%，安慰劑是 2.0%和 2.3%，各種劑量的 Celecoxib 潰瘍發生率則在 2.7%至 5.9%之間。還沒有大型臨床結果研究比較使用 Celecoxib 和 naproxen 的臨床相關胃腸結果。

在內視鏡研究中，約有 11%的病人併服 aspirin (≦325mg/天)。在 Celecoxib 組，併服 aspirin 的病人發生內視鏡潰瘍比率似乎比未併服 aspirin 的病人高；然而這些併服 aspirin 的病人，其增加的內視鏡潰瘍發生率，仍然比其他活性藥物對照組的內視鏡潰瘍發生率低，不論是否併服 aspirin 都是如此。

15.包裝：2~1000 粒塑膠瓶裝及 PTP 鋁箔盒裝。

16.貯存：貯存於 25℃以下，避光處。

衛部藥製字第 058998 號

PIC/S GMP

正和製藥股份有限公司新營廠

台南市新營區新工路 23 號(新營工業區)