

賽樂治“山德士”膠囊200毫克

Celecoxib Sandoz Capsule 200mg

<p>警語：嚴重心血管和腸胃道 (GI) 事件危險</p> <p>心血管檢查事件：</p> <p>1. NSAIDs 藥品會增加發生嚴重心血管檢查事件之風險，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。</p> <p>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。</p> <p>胃腸道 (GI) 出血、潰瘍及穿孔：</p> <p>1. NSAIDs 導致增加嚴重胃腸道 (GI) 不良事件危險包括可引發致死性的腸道的出血、潰瘍及穿孔。這些事件可發生在治療期任何時間而且沒有警示症狀。老年及先前有消化性潰瘍病史或胃腸道 (GI) 出血的病人有較高的危險會出現嚴重事件【見警語和注意事項 (5.2)】。</p>

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 Sandoz 之前，應該仔細考慮 Celecoxib Sandoz 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，作為期最長的治療【見**警語和注意事項 (5)**】。

2. 用法用量

2.1 一般性用藥指示

本藥項由醫師處方使用

決定使用 Celecoxib Sandoz 之前，應該仔細考慮 Celecoxib Sandoz 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，作為期最長的治療【見**警語和注意事項 (5)**】。

授予這些劑量時，可以不必考慮用藥時機。

2.2 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。

2.3 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。

2.4 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。

2.5 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。

2.6 特殊族群

肝功能損傷

中度肝功能不全病人（Child-Pugh 分級 B 級）Celecoxib 的每日建議劑量必須降低 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 (5.5)**、**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 代謝不良者患者（如 CYP2C9*3/*3），授予 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

<p>4. 禁忌症（依文獻記載）</p> <p>Celecoxib 禁用於下列病人：</p> <ul style="list-style-type: none">已知對 celecoxib 或藥品中任何成分過敏（例如產生全身性過敏反應和嚴重皮膚反應）的病人【見警語和注意事項 (5.7, 5.9)】。 曾於服用 aspirin 或其它 NSAIDs 之後出現氣喘、哮喘、或過敏反應的患者。此類病人曾有對 NSAIDs 產生嚴重過敏反應、有時致死的全身性過敏反應的報告【見警語和注意事項 (5.7, 5.8)】。 進行冠狀動脈繞道手術 (Coronary artery bypass graft, CABG) 之後 14 天內禁用本藥【見警語和注意事項 (5.1)】。 曾對磺胺鹽 (sulfonamides) 產生過敏反應的病人。
<p>5. 警語和注意事項（依文獻記載）</p> <p>5.1 心血管檢查事件</p> <p>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，會增加嚴重心血管檢查事件之風險，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檢查事件風險。且無論病人有無心血管疾病或相關危險因子，發生嚴重心血管檢查事件之相對風險，具有相似程度的增加。但是，有心血管疾病或其相關危險因子者，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檢查事件之總對風險更高。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檢查事件，而且隨著使用劑量增加，其心血管檢查事件之風險亦隨之增加。</p> <p>在 APC 試驗 (Celecoxib 臨床預防試驗) 中，就發生心血管死亡、心肌梗塞或中風的複合終點指標（截至 2006 年）而言，celecoxib 400 毫克每日兩次與安慰劑相比較的風險比率为 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就是心肌梗塞的發生率升高所致【見臨床研究 (14.5)】。</p> <p>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。</p> <p>沒有一致的證據證明同時使用 aspirin 會緩和服用 NSAID 伴隨的嚴重心血管血管性事件的危險性增加。而同時使用 aspirin 和 NASID（如 Celecoxib）確實會增加嚴重胃腸道 (GI) 事件的危險性【見警語和注意事項 (5.2)】。</p> <p>冠狀動脈繞道手術 (CABG) 後</p> <p>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。</p> <p>最近發生心肌梗塞的病人</p> <p>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。</p> <p>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檢查事件之風險。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梗缺血之症狀。</p> <p>5.2 胃腸道 (GI) 出血、潰瘍及穿孔</p> <p>NSAIDs (包括 celecoxib 在內) 可能引起食道、胃、小腸或大腸發炎、出血、潰瘍及穿孔等嚴重且可能致死的胃腸道 (GI) 不良事件。接受 celecoxib 治療的病人隨時可能發生這些嚴重不良事件，不一定會有警告症狀。在接受 NSAID 治療時發生嚴重上消化道不良事件的病人中，每 5 人只有 1 人有症狀。由 NSAIDs 引起的上消化道潰瘍、巨觀出血或穿孔。在接受治療 3-6 個月的病人中發生率約為 1%，而在接受治療一年的病人中則約為 2%-4%。不過，即使用短期 NSAID 療法也不一定沒有風險。</p> <p>胃腸道 (GI) 出血、潰瘍及穿孔的危險因子</p> <p>先前有消化性潰瘍和 / 或胃腸道 (GI) 出血病史的病人，使用 NSAIDs 時發生胃腸道 (GI) 出血的風險是沒有這些危險因子之病人的 10 倍以上。其他會使接受 NSAIDs 治療的病人胃腸道 (GI) 出血風險上升的因子包括長期使用 NSAID、同時使用口服皮質類固醇、aspirin、抗凝血劑或選擇性血清素再吸收抑制劑 (SSRI) 治療、吸煙、飲酒、年紀大、以及整體健康狀況不佳等。上市後發生的致死性胃腸道 (GI) 事件大多發生</p>

於老年人或衰弱的病人。此外，晚期肝病和 / 或凝血功能障礙病人也有較高的胃腸道 (GI) 出血風險。在 CLASS 試驗的所有病人，九個月時複雜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 歲及以上之病人，九個月時的發生率為 1.40%，而併服 ASA 的病人則為 3.06%【見**臨床研究 (14.5)**】。

接受 NSAID 治療的病人胃腸道 (GI) 風險降至最低的策略：

- 盡可能採用最低有效劑量及最短療程。
- 避免一次授予超過一種 NSAID。
- 除非預期益處超過較高的出血風險，否則應避免使用於風險較高的病人。針對這類病人以及胃腸道 (GI) 正在出血的病人，請考慮 NSAIDs 以外的替代療法。
- 在 NSAID 治療期間，應持續留意是否有胃腸道 (GI) 潰瘍及出血的徵象和症狀。若懷疑發生嚴重胃腸道 (GI) 不良事件，應立即開始評估和治療，並停用 Celecoxib 直到排除發生嚴重胃腸道 (GI) 不良事件的可能性為止。
- 在併用低劑量 aspirin 作為心臟預防療法的情境下，應更密切地監測病人是否有胃腸道 (GI) 出血的證據【見**藥品交互作用 (7)**】。

5.3 肝毒性

在臨床試驗中，接受 NSAID 治療的病人中約有 1% 曾報告 ALT 或 AST 顯著升高（升至正常值上限 [ULN] 的 3 倍以上）的現象。此外，過去也曾通報罕見且有時致死的重度肝臟傷害案例，包括狂暴性肝炎、肝壞死及肝衰竭。

接受 NSAIDs（包括 celecoxib）治療的病人中，最多有大約 15% 的病人可發生 ALT 或 AST 上升現象（少於三倍 ULN）。

Celecoxib 的對照性臨床試驗顯示，肝功能指數略為上升（大於等於 1.2 倍且小於 3.0 倍正常值上限）在 celecoxib 組和安慰劑組的發生率分別為 6% 和 5%；在 celecoxib 組和安慰劑組中，ALT 或 AST 顯著升高的病人比例分別為 0.2% 和 0.3%。

應告訴病人肝毒性有哪些警告徵象和症狀（如噁心、疲勞、無精打采、腹瀉、搔癢、黃疸、右上腹壓痛，以及「類流感」症狀）。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（如嗜酸性白血球增多、皮疹等），應立即停用 celecoxib 並對病人進行臨床評估。

5.4 高血壓

NSAIDs（包括 celecoxib）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。使用血管收縮素轉化酶 (ACE) 抑制劑、thiazide 類利尿劑或環利尿劑的病人，服用 NSAIDs 期間，對這些藥效的反應可能會減弱【見**藥品交互作用 (7)**】。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)**】。

開始施行 NSAID 治療時及整個療程中，應監測血壓 (BP)。

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)。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 每天三次、以及 diclofenac 75 mg 每天二次治療的病人，9 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%。

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 腎毒性和高血鈉

腎毒性

長期授予 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注具有作用的病人，也會發生腎毒性。對這些病人授予 NSAIDs，可能會產生與劑量相關的前列腺素合成減少，進而使腎血流量減少，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、脫水、低血容積、心衰竭、肝功能損傷的病人、正在使用利尿劑、ACE 抑制劑或 ARB 的病人，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。

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。Celecoxib 對腎臟的影響可能導致有已存在腎病的病人體內的腎功能異常加速惡化。針對脫水或低血容積的病人，開始施用 celecoxib 前應先構治其血容積狀況。針對腎功能或肝功能損傷、心衰竭、脫水或低血容積病人，使用 celecoxib 期間應監測腎功能【見**藥品交互作用 (7)**】。除非預期效益超過腎功能惡化的風險，否則 celecoxib 應避免使用於晚期腎病病人。若將 celecoxib 用於晚期腎病病人，應監測病人身上是否有腎功能惡化的徵象。

高血鈉

過去在使用 NSAIDs 的人身上，即使是一些未罹患腎功能損傷的病人，亦曾通報血清鈉濃度的上升（包括高血鈉）。在腎功能正常的病人中，過性研究曾將上述現象歸因於低腎素低醛固酮狀態。

5.7 全身性過敏反應

在無論有無對 celecoxib 過敏的病人，以及 aspirin 敏感型過敏的病人，過去曾有用 celecoxib 時發生全身性過敏反應的案例。Celecoxib 是一種 sulfonamide，而 NSAIDs 與 sulfonamide 類藥物都可能在某些易感人士身上引起過敏反應，包括全身性過敏症狀及急性性命或較不嚴重的氣喘發作【見**禁忌症 (4)**和**警語和注意事項 (5.8)**】。若發生任何全身性過敏反應，應緊急就醫診治。

5.8 與 aspirin 敏感型有關的氣喘發作惡化

一部分氣喘病人次發群可能患有 aspirin 敏感型氣喘，其表現可能包括慢性鼻炎併發鼻炎肉；重度且可能致死的支氣管痙攣；和 / 或無法耐受 aspirin 及其他 NSAIDs。由於在這類 aspirin 敏感型病人中曾通報 aspirin 與其他 NSAIDs 之間的交叉反應性，因此於在這類 aspirin 敏感型病人中曾通報 aspirin 與其他 NSAIDs 之間的交叉反應性，因此 celecoxib 禁止用於有這種 aspirin 敏感性的病人【見**禁忌症 (4)**】。將 celecoxib 用於有已存在氣喘的病人（無已知之 aspirin 敏感性）時，應監測病人身上是否有氣喘徵象和症狀的變化。

5.9 嚴重皮膚反應

過去在施行 celecoxib 的治療後曾發生嚴重皮膚反應，包括多形性紅腫、剝落性皮膚炎、Stevens-Johnson 候群 (SJS)、毒性表皮剝脫溶解 (TEN)、嗜酸性球增多症合併全身症狀的藥物反應 (DRESS)、以及急性廣性發疹性膿疱炎 (AGEP)。上述嚴重事件可能在無預警下發生，而且可能致命。

請告知病人嚴重皮膚反應的徵象與症狀，而且一出現皮疹或任何其他過敏徵象時，即應停用 celecoxib。Celecoxib 禁止用於曾對 NSAIDs 產生嚴重皮膚反應的病人【見**禁忌症 (4)**】。

5.10 胎兒動脈導管過早閉合

Celecoxib 可能會導致胎兒動脈導管過早閉合。孕婦從妊娠 30 週開始（第三孕期）應避免使用 NSAIDs，包括 celecoxib【見**特殊族群之使用 (8.1)**】。

5.11 血液毒性

接受 NSAID 治療的病人有時會發生貧血，這可能是因隱性或巨觀失血、體液滯留，或藥物對紅血球生成產生一種研究人員尚未完整描述的影響所致。接受 celecoxib 治療的病人如有任何貧血徵象或症狀，應監測其血紅素或血球比容 (hematocrit)。

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%。長期接受 celecoxib 的病人，如果身上出現任何貧血或失血的徵象或症狀，應接受血紅素及血球比容檢查。

NSAIDs（包括 Celecoxib）可能提高出血事件的發生風險。如同時罹患凝血疾患，或併用 warfarin、其他抗凝血劑、抗血小板藥物（如 aspirin）、血清素再吸收抑制劑 (SSRIs) 和血清素正腎上腺素再吸收抑制劑 (SNRIs) 可能提升此項風險。應監測這類病人身上是否有出血徵象【見**藥品交互作用 (7)**】。

Celecoxib 在減緩發炎（可能還包括發燒）方面的藥理作用，可能降低再感染偵測上的診斷性徵象效用。

5.13 實驗室監測

由於嚴重的胃腸道 (GI) 出血、肝毒性和腎臟傷害可能沒有預警症狀或徵象，因此針對長期接受 NSAID 治療的病人，應考慮定期做全血球計數 (CBC) 和生化檢查加以監測【見**警語和注意事項 (5.2, 5.3, 5.6)**】。

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定。

6. 不良反應（依文獻記載）

下列不良反應在藥品標示的其他章節有更詳細的討論：

- 心血管檢查事件【見**警語和注意事項 (5.1)**】。
- 胃腸道 (GI) 出血、潰瘍及穿孔【見**警語和注意事項 (5.2)**】。

- 肝毒性【見**警語和注意事項 (5.3)**】。
- 高血壓【見**警語和注意事項 (5.4)**】。
- 心衰竭和水腫【見**警語和注意事項 (5.5)**】。
- 腎毒性和高血鈉【見**警語和注意事項 (5.6)**】。
- 全身性過敏反應【見**警語和注意事項 (5.7)**】。
- 嚴重皮膚反應【見**警語和注意事項 (5.9)**】。
- 血液毒性【見**警語和注意事項 (5.11)**】。

6.1 臨床試驗使用經驗

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。

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。

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	安慰劑	NAP	DCF	IBU
	N=4146	N=1864	N=1366	N=387	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 = celecoxib 100-200 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瀉（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% 的病人因腹瀉而停止治療。

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 (GI)	便秘、憩室炎、吞嚥困難、打嗝、食道炎、胃炎、胃腸道 (GI) 炎、胃食道逆流疾病、痔瘡、食道裂孔疝、黑糞、口乾、口臭、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	腿部痠痛、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、心悸過速
肝膽系統	肝膽時素升高（包括 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、低鈉血症、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
頭髮及附件	禿髮、皮膚炎、敏感反應、搔癢、紅疹、斑丘疹、皮膚病、皮膚乾燥、多汗、哮喘
投藥部位障礙	蜂窩織炎、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%	
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
胃腸道	腸阻塞、腸穿孔、胃腸道 (GI) 出血、結腸炎合併出血、食道穿孔、心臟炎、腸阻塞 (ileus)
全身	敗血症、猝死
肝膽系統	膽石病
血液及淋巴系統	血小板減少
神經系統	運動失調、自殺【見 藥品交互作用 (7.1) 】
腎臟	急性腎衰竭
Celecoxib 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% 的病人。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) 】。
疼痛 / 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%。
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（乾性齦炎）。
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肉研究 (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	安慰劑
	(每天 400 至 800 毫克)	N=1303
	N = 2285	
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.	

介入措施：	以 celecoxib 併用 pemetrexed 期間，針對肌酸酐清除率在 45 到 79 mL/min 之間的腎功能損傷病人，應監測是否發生骨髓抑制、腎毒性及胃腸道 (GI) 毒性。在施用 pemetrexed 前兩天內、施用當天及施用後兩天內，應避免使用排除半衰期短的 NSAIDs (如 diclofenac、indomethacin)。由於沒有 pemetrexed 與半衰期較長之 NSAIDs (如 meloxicam、nabumetone) 之間潛在交互作用的資料，因此使用這類 NSAIDs 的病人應在施用 pemetrexed 前至少五天內、施用當天及施用後兩天內暫停用藥。
CYP2C9 抑制劑或誘導劑	
臨床影響：	Celecoxib 主要是由肝臟內的細胞色素 P450 (CYP) 2C9 所媒介。以 celecoxib 併用已可知可抑制 CYP2C9 的藥物 (如 fluconazole)，會增加 celecoxib 的暴露量及毒性，而併用 CYP2C9 誘導劑 (如 rifampin) 則可導致 celecoxib 療效減弱。
介入措施：	考慮開立 celecoxib 時應評估每一名病人的病史。以 celecoxib 併用 CYP2C9 抑制劑或誘導劑時，可能有必要調整劑量【見 臨床藥理學 (12.3) 】。
CYP2D6 受質	
臨床影響：	體外試驗結果發現 celecoxib 雖非 CYP2D6 的受質，卻是 CYP2D6 的抑制劑。因此，celecoxib 與經 CYP2D6 代謝的藥物 (如 atomoxetine) 可能造成體內藥物交互作用，而且 celecoxib 可能會增加這類藥物的暴露量及毒性。
介入措施：	考慮開立 celecoxib 時應評估每一名病人的病史。以 celecoxib 併用 CYP2C9 受質時，可能有必要調整劑量【見 臨床藥理學 (12.3) 】。
皮質類固醇	
臨床影響：	以 celecoxib 併用皮質類固醇可能會增加胃腸道 (GI) 潰瘍或出血的風險。
介入措施：	以 celecoxib 併用皮質類固醇的期間，應監測病人身上是否出現出血徵象【見 醫語和注意事項 (5.2) 】。

8. 特殊族群之使用（依文獻記載）

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。

風險摘要

於第三孕期使用 NSAIDs (包括 celecoxib) 會增加胎兒動脈導管過早閉合的風險。

孕婦從妊娠 30 週開始應避免使用 NSAIDs，包括 celecoxib。

Celecoxib 在孕婦中沒有合適且對照設計良好的試驗。依據觀察性試驗數據、女性於第一或第二孕期使用 NSAID 對胚胎胎兒之潛在風險有關的資料，目前仍無定論。無論有無藥物暴露下在美國國內人口中，臨床發現的懷孕案例發生重大畸形的背景發生率為 2-4%，而流產發生率則為 15-20%。在動物生殖試驗中，在器官發生期間對大鼠每天投予約為最大建議人體劑量 200 mg 每天兩次的 6 倍 celecoxib 口服劑量時，曾觀察到胚胎胎兒死亡案例及橫膈疝氣 (diaphragmatic hernias) 的發生率增加。此外，在器官發生期間對兔子每天投予約為最大建議人體劑量 2 倍之 celecoxib 口服劑量時，曾觀察到結構性異常 (如中隔缺陷、肋骨併合、胸骨節併合及胸骨畸形)【見**資料**】。基於動物資料顯示，前列腺素在子宮內膜血管通透性、囊胚著床及脫膜化 (decidualization) 中扮演重要角色。在動物試驗中，施用 celecoxib 等前列腺素合成抑制劑曾導致著床前後流產的發生率上升。

臨床考量

生產或分娩

關於 celecoxib 在生產或分娩期間產生的影響，目前沒有相關研究。在動物試驗中，NSAIDs (包括 celecoxib) 會抑制前列腺素的合成、導致延遲分娩，並增加死產的發生率。

資料

人體資料

現有資料無法確立 celecoxib 的使用是否有相關的發育毒性。

動物資料

在整個器官發生期，對兔子投予 celecoxib ≥ 150 mg/kg/天的口服劑量（根據 AUC₀₋₂₄ 值，約為 200 mg 每天兩次劑量產生之人體暴露量的 2 倍），會導致心室中隔缺陷（一種罕見的事件）和胎兒異常 (如肋骨併合、胸骨節併合及胸骨畸形) 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 AUC₀₋₂₄ 值，約為用於類風濕性關節炎之劑量 200 mg 每天兩次產生之人體暴露量的 6 倍)，可觀察到橫膈疝氣的發生率呈現劑量依賴性增加。在大鼠中，於胚胎早期發育期間接受 celecoxib ≥ 50 mg/kg/ 天的口服劑量 (根據 AUC₀₋₂₄ 值，約為用於類風濕性關節炎之劑量 200 mg 每天兩次產生之人體暴露量的 6 倍) 後，曾造成著床前後之流產。

對大鼠投予最高 100 mg/kg 的口服劑量（根據 AUC₀₋₂₄ 值，約為 200 mg 每天兩次產生之人體暴露量的 7 倍）時，未有 celecoxib 導致生產或分娩延遲的證據。Celecoxib 對懷孕婦女之生產及分娩的影響尚屬未知。

8.2 授乳

風險摘要

自 3 份總共涵蓋 12 位授乳婦女之已發表報告中所獲得的有限數據顯示，celecoxib 在乳汁中的含量甚低；計算而得的平均每日嬰兒曝露量為 10-40 mcg/kg/天，相當於兩歲兒童的體重校正後治療劑量的不到 1%。在一份涵蓋兩名哺乳母乳之嬰兒 (17 個月大與 22 個月大) 的報告中，並未發現不良事件。對授乳中婦女施用 celecoxib 時應特別謹慎。應同時考量哺乳母乳在發育和健康方面的效益、母親在臨床上交與 celecoxib 的需求，以及 celecoxib 或共存之母體疾病可能對哺乳嬰兒造成的任何不良反應。

8.3 具有生育能力的女性和男性

不孕

女性

根據作用機轉，使用透過前列腺素媒介的 NSAIDs (包括 celecoxib) 時，可能使卵巢濾泡延遲或無法破裂，而此現象在部分女性身上會引起可逆性不孕。已發表的動物試驗顯示，施用前列腺素合成抑制劑有可能干擾排卵所需的前列腺素媒介濾泡破裂現象。針對接受 NSAIDs 治療之女性進行的、小型試驗，也顯示排卵出現可逆的延遲現象。針對有受孕障礙或正接受不孕檢查的女性，應考慮停用 NSAIDs (包括 celecoxib)。

8.4 老年人

老年病人比年輕病人更容易發生與 NSAID 有關的嚴重心血管、胃腸道 (GI) 和 / 或腎臟不良反應。若老年病人預期獲得的益處勝過上述潛在風險，則應以劑量範圍的下限開始用藥，並監測病人身上是否發生不良反應【見**醫語和注意事項 (5.1, 5.2, 5.3, 5.6, 5.13)**】。

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。在這些受試者與較年輕的受試者之間，並未觀察到有效性方面有顯著的差異。藉測量 GFR、BUN 及肌酸酐 (creatinine) 來比較腎能，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道 (GI) 疾病和急性腎衰竭案例，在老年人比年輕的病人多【見**醫語和注意事項 (5.4, 5.6)**】。

8.5 肝功能損傷

對併有中度肝功能損傷 (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傷的病人【見**用法用量 (2.7)**及**臨床藥理學 (12.3)**】。

8.6 腎功能損傷

Celecoxib 不建議用於併有嚴重腎功能損傷的病人【見**醫語和注意事項 (5.6)**及**臨床藥理學 (12.3)**】。

8.7 CYP2C9 受質代謝不良者

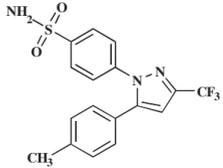
對根據基因型態或先前的病史 / 使用其它 CYP2C9 受質 (如 warfarin、phenytoin) 的經驗而確知或疑似為 CYP2C9 代謝不良者的患者 (如 CYP2C9*3/*3)，請從最低建議劑量的一半開始施用 celecoxib【見**用法用量 (2.5)**及**臨床藥理學 (12.3)**】。

10. 過量

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。過去曾發生胃腸道 (GI) 出血；而高血壓、急性腎衰竭、呼吸抑制及昏迷亦曾發生，但相當罕見【見**醫語和注意事項 (5.1, 5.2, 5.4, 5.6)**】。在臨床試驗期間並沒有發生 celecoxib 過量之報告。12 位病人以最高 2400 mg/天的劑量使用最多 10 天，結果並未引起嚴重的毒性。針對血液透析清除 celecoxib 的作用，目前沒有相關資訊，但依據其與血漿蛋白的高結合率 (>97%)，血液透析對於用藥過量的治療無助益。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。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 (5 到 10 倍建議劑量) 的病人，應考慮使用催吐和 / 或活性炭 (成人：60 至 100g，兒童病人：每公斤體重 1 至 2 克) 或渗透壓性瀉藥。由於 celecoxib 的蛋白質結合率很高，所以強迫利尿、酸化尿液、血液透析、或血液灌注可能沒有幫助。

11. 成分

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 C₁₇H₁₅F₃N₃O₂S，分子量為 381.38，化學結構式如下：



Celecoxib Sandoz 口服膠囊劑的非活性成份包括：

Carraageenan, Sodium Laurylsulfate, Lactose Monohydrate, Microcrystalline Cellulose, Magnesium Stearate, Colloidal Anhydrous Silica, Talc, Gelatine, Titanium Dioxide, Red Iron Oxide 及 Yellow Iron Oxide。

12. 臨床藥理學（依文獻記載）

12.1 作用機轉

Celecoxib 具有止痛、抗發炎及解熱的活性。

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)。

抑制 COX-2 是體外前列腺素合成的強效抑制劑。治療期間達成的 celecoxib 濃度曾在體內產生效應。在動物模型中，前列腺素可使传入神經變得敏感，並增強舒緩肽 (bradykinin) 誘發疼痛的作用。前列腺素是發炎作用的媒介物質，由於 celecoxib 是前列腺素合成的抑制劑，因此其作用機轉可能是用建組織中前列腺素的減少。

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 合成可能經由增加腎管腎髓質厚上升枝，或許還有其他遠端腎元部分的再吸收，進而導致鈉與水的滯留。在集尿管，PGE2 似乎曾經由抵銷利尿激素的作用而抑制水分再吸收。

12.3 藥物動力學

Celecoxib 以最高 200 mg 每天兩次的劑量口服施用後的暴露量，有與劑量成正比的上升現象，而更高劑量時的上升量則未成正比。其分布廣泛且蛋白結合率高。此藥主要由 CYP2C9 代謝，半衰期約為 11 小時。

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 (Cmax) 及曲線下面積 (AUC) 大致與劑量成正比，使用更高的劑量時，Cmax 及 AUC 增加的比例低於劑量增加的比例 (見食物之影響)。尚未進行絕對生物體可用率研究。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				
Cmax	Tmax	有效半衰期	Vss/F	CL/F
毫克微升 / 公撮 (ng/mL)	小時	小時	公升	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，Cmax 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 與含鋇、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。

在健康成人的志願者中，以整顆膠囊吞服或將膠囊內容物灑在蘋果醬上服用的方式投予 celecoxib 時，celecoxib 的整體全身曝藥量 (AUC) 都相同。以將膠囊內容物灑在蘋果醬上服用的方式投予之後，Cmax、Tmax 及 t_{1/2} 皆無任何明顯改變【見**用法用量 (2)**】。

分布

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 α₁-酸性糖蛋白的結合則次之。穩定狀態擬似分佈體積 (Vss/F) 約 400 公升，暗示它廣泛分佈於組織。Celecoxib 不會優先與紅血球結合。

排除

代謝

Celecoxib 主要經由細胞色素 P450 2C9 代謝。在人類血漿中已經定出三種代謝物：一級醇、對應之羧酸及其尿酸化合物。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。尿液及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。直估血漿清除率 (CL/F) 約為 500 毫升 / 分鐘 (mL/min)。

特殊族群

老年人

在穩定狀態下，65 歲以上老人的 C_{max} 比年輕人多 40%，AUC 比年輕人多 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。

肝功能損傷

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) 肝功能損傷人體內的穩定狀態 AUC 分別比健康受試者高出 40% 及 180%。因此，中度肝功能損傷病人 (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%。尚未對重度肝功能損傷病人 (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)**】。

腎功能損傷

一項跨研究比較顯示，celecoxib 在慢性腎功能損傷病人 (GFR 35-60 mL/分鐘) 體內的 AUC 大約比腎功能正常者低 40%。在腎臟球過濾率 (GFR) 與 celecoxib 廓清率之間，並未發現明顯的關聯性。尚未對重度腎功能損傷病人進行研究，與其他 NSAIDs 相似，不建議重度腎功能損傷病人使用 celecoxib【見**醫語和注意事項 (5.6)**】。

藥品交互作用試驗：

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：

Aspirin

以 NSAID 與 aspirin 併用時，NSAIDs 的蛋白結合率下降，但游離態 NSAID 的清除率則不受影響。此一交互作用的臨床意義仍不明。關於 NSAIDs 與 aspirin 之間具有臨床意義的藥品交互作用，請見表 2【見**藥品交互作用 (7)**】。

鐳劑

在一項針對健康受試者所進行的研究中，和單獨使用鐳劑的受試者相比較，使用鐳劑 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鐳劑血中濃度會升高約 17%【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【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【見**藥品交互作用 (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得得的有限數據顯示，這些受試者中的 celecoxib 全身濃度要比 CYP2C9*1/*1 或 *1/*3 基因型的受試者高出 3 至 7 倍。目前尚未針對其它 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. 非顯毒毒性學（依文獻記載）

13.1 致癌性，致突變性，損害生育力

致癌性

對雄性、雌性 Sprague-Dawley 大鼠分別給予高達 celecoxib 200 mg/kg、10 mg/kg 之口服劑量 (根據 AUC₀₋₂₄ 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 AUC₀₋₂₄ 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。

致突變性

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體檢檢測也顯示 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 AUC₀₋₂₄ 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。

損害生育力

Celecoxib 在高達 600 mg/kg/ 天的口服劑量下 (根據 AUC₀₋₂₄ 值，約為劑量 200 mg 每天兩次產生之人體暴露量的 11 倍) 不會影響雄性或雌性大鼠的生育力或雄性的生育能力。在 ≥ 50 mg/kg/ 天的劑量下 (根據 AUC₀₋₂₄ 值，約為劑量 200 mg 每天兩次產生之人體暴露量的 6 倍)，有較多著床前流產的案例。

13.2 動物毒性學

曾在幼鼠中發現，併有或未有併發變化 (如副睪精液不足，以及細微至小幅的精管擴張) 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 治療幼犬或成大或成鼠的研究中，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（依文獻記載）

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 對膝及髋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，探討骨關節炎突發合併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) 和功能障碍 (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，對投與 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 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

預防腺瘤性息肉症研究：

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 (載定結果) 方面有呈劑量相關性的升高現象。就相同的複合終點指標 (載定結果) 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 (載定結果) 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 (載定結果) 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 選擇性且有些具選擇性之 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 選擇性且有些具選擇性之 NSAIDs 都可能具有這種風險。

Celecoxib 長期關節炎安全性研究 (CLASS)：

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。病人分別接受 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 diclofenac 75 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 (胃腸道 (GI) 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