



希樂葆® 膠囊100公絲

希樂葆® 膠囊200公絲

CELEBREX® Capsule 100mg

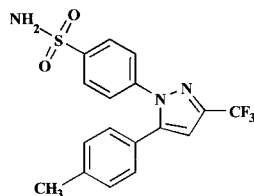
CELEBREX® Capsule 200mg

100公絲 衛署藥輸字第023037號

200公絲 衛署藥輸字第023177號

#### 成份

CELEBREX(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，化學結構式如下：



Celecoxib的分子式為 $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ ，分子量為381.38。CELEBREX口服膠囊劑的規格有celecoxib 100公絲及200公絲兩種。CELEBREX膠囊劑的非活性成份包括：croscarmellose sodium、食用墨、明膠、單水乳糖、硬脂酸鎂、povidone、月桂硫酸鈉及二氧化鈦。

#### 臨床藥理學

**作用機轉：**CELEBREX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CELEBREX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，CELEBREX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。

#### 血小板

於以正常的志願者為對象的臨床試驗中，CELEBREX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CELEBREX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CELEBREX對血小板是否仍有若干作用，因而導致或促使伴隨CELEBREX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PGE<sub>2</sub>合成可能經由增加亨利管腎髓質厚上升枝，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，PGE<sub>2</sub>似乎曾經由抵銷抗利尿激素的作用而抑制水分再吸收。

#### 藥動學：

##### 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200mg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)。尚未進行絕對生物利用度研究。給予多次劑量後，可在第五天或更早達到穩定狀態。

表1列出CELEBREX在一群健康受試者體內的藥動學參數。

表1 Celecoxib單次劑量(200 mg)在健康受試者體內的藥動學<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup>受試者處於空腹狀態(n=36, 19-52歲)

##### 食物之影響

當CELEBREX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200mg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。CELEBREX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%。授予CELEBREX膠囊劑劑量至200mg BID時，不必考慮用餐時機；但是更高的劑量(400mg BID)應與食物一起服用。

##### 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(約97%)。體外試驗指出，celecoxib主要與白蛋白結合，與 $\alpha_1$ -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、對應之羧酸及其尿苷酸化合物。這些代謝物不具抑制COX-1或COX-2的活性。已知或疑似P450 2C9代謝不良之病人，授予celecoxib時必須很小心，可能由於代謝廓清率降低，而使他們的血中濃度異常升高。

##### 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苷酸化合物。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)。

##### 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。

**兒童：**CELEBREX膠囊劑尚未對18歲以下的病人進行研究。

**種族：**藥動學研究的綜合分析暗示，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CELEBREX膠囊劑時，CELEBREX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CELEBREX(見用法用量)。

**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CELEBREX(見警語-晚期腎臟疾病)。

## 藥品交互作用

請見注意事項-藥品交互作用。

**一般注意事項：**Celecoxib與其他抑制細胞色素P450 2C9的藥物併用時，可能會產生明顯的交互作用。體外試驗指出，celecoxib不是細胞色素P450 2C9、2C19或3A4的抑制劑。

臨床試驗已確認celecoxib可能與fluconazole及lithium產生明顯的交互作用。NSAIDs的使用經驗暗示，celecoxib可能與furosemide及ACE抑制劑產生交互作用。已有活體內試驗探討celecoxib對於glyburide、ketoconazole、methotrexate、phenytoin、和tolbutamide藥動學及藥效學的影響，至今尚未發現具有臨床意義的交互作用。

## 臨床研究

**骨關節炎(OA)：**相較於安慰劑，CELEBREX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CELEBREX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，CELEBREX 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CELEBREX 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。CELEBREX在100 mg BID或200 mg BID的劑量下，其有效性與naproxen 500 mg BID類似。CELEBREX 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100 mg BID還是200 mg QD的方式給藥，都一樣有效。

**類風濕性關節炎(RA)：**相較於安慰劑，CELEBREX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CELEBREX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，CELEBREX的治療效果比安慰劑好。CELEBREX 100 mg BID與200 mg BID的有效性類似，也都相當於naproxen 500 mg BID。

雖然CELEBREX 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獲得更多的治療效果。CELEBREX 400 mg BID之療效並未比100-200 mg BID更大。

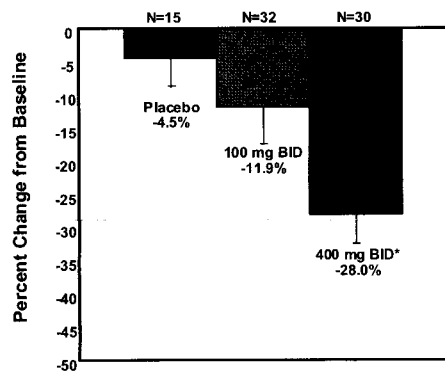
**止痛，包括原發性痛經：**在口腔手術後疼痛、整形手術後疼痛、以及原發性痛經的急性止痛模式中，CELEBREX可緩解中度到嚴重的疼痛。單一劑量(見用法用量)的CELEBREX可在六十分鐘內緩解疼痛。

**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CELEBREX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，CELEBREX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；在次要療效指標-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，但兩者之間無統計學上差異。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。

**家族性腺瘤性息肉症(FAP)：**CELEBREX已做過減少腺瘤性結直腸癌肉數目的效果評估。曾對FAP的病人進行一項隨機、雙盲、以安慰劑作為對照組的臨床試驗。研究群體包括58位先前已進行局部或全部的結腸切除術的病人，以及25位結腸完整的病人。有13位病人是屬於弱化的FAP表現型。

開始時，評估一處直腸部位和多達四處的結腸部位作為基準值，以作為後續追蹤的比較，此外並在開始時和後續六個月的治療期間內計算癌肉的數目。結直腸癌肉平均減少的數目在CELEBREX 400mg BID組是28%，CELEBREX 100mg BID組是12%，而安慰劑組是5%。在第六個月的時間點，CELEBREX 400mg BID組所觀察到的癌肉減少情形在統計學上(p=0.003)明顯優於安慰劑組。(見圖1)

圖1 與基準值比較時，結直腸癌肉數目改變的百分比(FAP病人)



\*p=0.003，與安慰劑比較

## 特殊研究

### Celecoxib長期關節炎安全性研究(CLASS)

**與Aspirin併用：**Celecoxib長期關節炎安全性研究(CLASS)是在CELEBREX上市之後，對約5,800位骨關節炎病人和2,200位類風濕性關節炎病人進行的一個前瞻性長期安全性結果研究。病人接受CELEBREX 400mg BID(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，也是FAP的許可劑量)、ibuprofen 800mg TID、或diclofenac 75 mg BID(一般治療劑量)之治療。暴露時間中位數CELEBREX (n=3,987) 和diclofenac (n=1,996) 都是9個月，ibuprofen (n=1,985) 則是6個月。以九個月時Kaplan-Meier的累積發生率進行所有的分析。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：CELEBREX，n=882；diclofenac，n=445；ibuprofen，n=412)。在CELEBREX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CELEBREX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-胃腸作用)。關於CELEBREX的結果列於表4。至於併發性與症狀性潰瘍的發生率，請見警語-胃腸作用-胃腸潰瘍、出血及穿孔的危險性。接受CELEBREX 400mg 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2。表2也顯示出年齡小於65歲或年齡大於等於65歲之病人的結果。單獨使用CELEBREX組和CELEBREX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2 根據危險因子，接受CELEBREX 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[%])

|                       | 併發性與症狀性潰瘍的比率 |
|-----------------------|--------------|
| 所有的病人                 |              |
| 單獨使用CELEBREX (n=3105) | 0.78         |
| CELEBREX與ASA併用(n=882) | 2.19         |
| 小於65歲的病人              |              |
| 單獨使用CELEBREX (n=2025) | 0.47         |
| CELEBREX與ASA併用(n=403) | 1.26         |
| 65歲以上的病人              |              |
| 單獨使用CELEBREX (n=1080) | 1.40         |
| CELEBREX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CELEBREX或併用CELEBREX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-胃腸作用-胃腸潰瘍、出血及穿孔的危險性，以及不良反應-從CLASS研究觀察到的安全性資料-血液事件)。

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CELEBREX、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，CELEBREX、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。

#### 預防腺瘤性瘻肉症研究

在兩項為期三年的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗中，對接受CELEBREX治療的偶發性腺瘤性瘻肉病人評估心血管的安全性。第一個研究是APC(以Celecoxib預防偶發性腺瘤性瘻肉)研究，該研究將CELEBREX 400 mg 每天二次(N=671)、CELEBREX 200 mg每天二次(N=685)與安慰劑(N=679)相比。從這個試驗得到的初步安全性資料證實，嚴重心血管事件危險性的增加與劑量有關(CELEBREX在200 mg或400 mg每天二次之劑量下與安慰劑相比，主要是心肌梗塞，MI)。在CELEBREX治療組與安慰劑組之間，嚴重心血管血栓性事件的累積比率大約於治療一年以後開始出現差異。APC試驗的追蹤期是2.8至3.1年，除了先過世的病人以外。與安慰劑相比，心血管死亡、心肌梗塞或中風之複合終點的相對危險性(RR)在高劑量CELEBREX為3.4 (95%CI 1.4 - 8.5)，低劑量CELEBREX為2.5 (95%CI 1.0 - 6.4)。複合終點的絕對危險性在高劑量CELEBREX為3.0%，低劑量CELEBREX為2.2%，安慰劑為0.9%。

第二個長期研究PreSAP (預防結直腸偶發性腺瘤性瘻肉) 比較CELEBREX 400 mg每天一次與安慰劑的安全性。從這個試驗得到的初步安全性資料證明，就心血管死亡、心肌梗塞或中風之複合終點而論，心血管的危險性並未增加。目前還不知道APC和PreSAP試驗的心血管事件結果不同的原因。

#### 內視鏡檢查研究：

CELEBREX短期使用與內視鏡檢查發現，以及長期使用與臨床上顯著的嚴重上胃腸道事件的相對發生率之間，其關聯性尚未確立。

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CELEBREX 200mg BID的病人為4%，而服用diclofenac SR 75mg 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，CELEBREX與diclofenac在統計學上並沒有差別。

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CELEBREX的劑量(50mg至400mg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CELEBREX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CELEBREX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CELEBREX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。

在對照試驗和開放性標記試驗中，曾經觀察到接受CELEBREX治療的病人發生在臨床上顯著的嚴重上胃腸道出血(見**特殊研究-CLASS及警語-胃腸作用**)。

#### 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，減少家族性腺瘤瘻肉症(FAP)病患之瘻肉數目，緩解成人急性疼痛，治療原發性痛經，緩解僵直性脊椎炎之症狀與徵兆。

#### 說明：

決定使用CELEBREX之前，應該仔細考慮CELEBREX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**)。

CELEBREX可作為一般家族性腺瘤性瘻肉症(FAP)醫療方式(例如內視鏡檢查、外科手術)的輔助療法。尚不清楚減少結直腸瘻肉數目是否會對FAP病人有益，亦不清楚停止服用CELEBREX後，CELEBREX的治療效果是否仍可持續。尚未進行FAP病人在接受超過六個月CELEBREX治療的有效性和安全性試驗(見**臨床研究、警語和注意事項**)。

#### 禁忌症

對celecoxib過敏者。

對磺胺酰胺(sulfonamides)曾經產生過敏反應者。

服用aspirin或其他NSAIDs之後，曾出現氣喘、蕁麻疹、或過敏反應者。此類病人曾有發生嚴重(極少數為致死性)類過敏反應(anaphylactic-like reaction)之報告(見**警語-類過敏反應及注意事項-原先已患有氣喘**)。

冠狀動脈繞道手術(CABG)後，治療周術期疼痛之治療(見**警語**)。

#### 警語

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。

#### 心血管作用

##### 心血管血栓性事件

長期使用CELEBREX可能會使發生嚴重而可能致死之不良心血管血栓事件、心肌梗塞與中風的危險性增加。在APC試驗中，與安慰劑相比，心血管死亡、心肌梗塞或中風之複合終點的相對危險性，CELEBREX 400 mg 每天二次為3.4 (95% CI 1.4 - 8.5)，CELEBREX 200 mg每天二次為2.5 (95%CI 1.0 - 6.4)。(見**特殊研究-腺瘤性瘻肉研究**)。

患有心血管疾病或具有心血管疾病危險因子的病人危險性比較大。為了將接受CELEBREX治療病人發生心血管不良反應的潛在危險性減至最低，應使用最低有效劑量，並做為期最短的治療。醫師和病人應留意此類事件的發生，即使以前沒有心血管症狀亦然。病人應報告嚴重心血管毒性的徵象與症狀，以及萬一發生時所該採取的步驟。

沒有一致的證據證明同時使用aspirin會緩和和使用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CELEBREX確實會增加嚴重胃腸事件的危險性(見**胃腸警語**)。

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**)。

#### 高血壓

CELEBREX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CELEBREX在內。在開始CELEBREX治療與整個療程中，應該密切監測血壓。CLASS試驗顯示，接受CELEBREX、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**特殊研究-CLASS**)。

#### 充血性心衰竭與水腫

有些病人接受NSAIDs(包括CELEBREX在內)治療後曾有發液體滯留與水腫的現象(見不良反應)。在CLASS研究中(見**特殊研究-CLASS**)，接受CELEBREX 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，也是FAP的許可劑量)、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CELEBREX。

#### 胃腸作用—胃腸潰瘍、出血及穿孔的危險性

NSAIDs(包括CELEBREX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在為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**特殊研究-CLASS**)。這種發生率隨治療期延長而上升的趨勢，會提高治療期間發生嚴重胃腸疾病的可能性。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NSAIDs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。

應使用最低有效劑量，作為期最短的治療，以將胃腸不良反應的潛在危險性減至最低。醫師和病人在CELEBREX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。

#### 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注具有作用的病人，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。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、使用利尿劑及ACE抑制劑的病人，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。臨床試驗顯示，CELEBREX的腎臟作用與對照之NSAIDs類似。

## 晚期腎臟疾病

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CELEBREX的資料，因此不建議此類病人使用CELEBREX治療。如果必須開始CELEBREX治療，應該密切監測病人的腎功能。

## 類過敏反應(Anaphylactoid Reaction)

正如一般的NSAIDs，以前未曾接觸過CELEBREX的病人曾經發生類過敏反應。在CELEBREX上市後的使用經驗中，曾有極少數病人服用CELEBREX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

CELEBREX。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**禁忌症及注意事項-原先已患有氣喘**)。萬一發生類過敏反應，應緊急就醫診治。

## 皮膚反應

CELEBREX是一種磺胺酸，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(TENS)。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。

## 懷孕

CELEBREX可能會導致胎兒動脈導管過早閉合，因此懷孕後期應避免使用(見**注意事項-懷孕**)。

家族性腺瘤性息肉症(FAP)：FAP病人接受CELEBREX治療後，並未顯示會降低胃腸癌的危險性，或減少預防性結腸切除術或其他FAP相關外科手術的需求。因此不可以因為同時授予CELEBREX而改變FAP病人一般常用的醫療方式。尤其不可以降低例行性內視鏡檢查的頻率，或延遲預防性結腸切除術或其他FAP相關外科手術。

## 注意事項

**一般注意事項：**CELEBREX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。

CELEBREX抗發炎及退燒的藥理作用會減低利用這些診斷徵象來偵測感染性併發症發生於這些非感染性疼痛狀況之機會。

**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CELEBREX在內)曾有極少數發生嚴重肝臟反應之案例報告(見**不良反應-上市後的使用經驗**)，包括黃疸及致死性狂暴性肝炎、肝壞死及肝衰竭(有些會致死)。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，CELEBREX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CELEBREX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CELEBREX。

**血液作用：**接受CELEBREX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CELEBREX組為0.6%，安慰劑組為0.4%。長期服用CELEBREX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。CELEBREX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-血小板**)。

**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又反應性的報告，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CELEBREX，而原先已有氣喘之患者使用時亦應小心。

## 病人須知

病人應在開始CELEBREX治療之前，以及在持續治療期間定期被告知以下資訊。也應鼓勵病人閱讀隨同每張處方箋釋出的NSAID用藥指導。

1. CELEBREX與其類似藥品一樣，可能會引起嚴重的心血管副作用，例如心肌梗塞或中風，而需要住院，甚至因而死亡。即使嚴重的心血管事件可能沒有預警症狀，病人仍應留意胸痛、呼吸短促、虛弱、說話口齒不清等等徵象和症狀。如果發現任何此類徵象或症狀，即應就醫診治。應告知病人這些追蹤檢查的重要性(見**警語-心血管作用**)。
2. CELEBREX和其他NSAIDs一樣，可能會引起胃腸不適，少數病人因為胃腸副作用非常嚴重(例如胃腸出血)而需要住院，甚至因而死亡。即使嚴重的胃腸潰瘍及出血可能沒有預警症狀，病人仍應留意潰瘍及出血的徵象和症狀。如果發現任何表示這些障礙的徵象或症狀，包括上腹痛、消化不良、黑糞、吐血，即應就醫診治。應告知病人這些追蹤檢查的重要性(見**警語-胃腸作用-胃腸潰瘍、出血及穿孔的危險性**)。
3. 應勸病人如果出現任何類型的皮疹，必須立即停藥，並且儘快聯絡醫師。CELEBREX是一種磺胺酸，可能會引起嚴重的皮膚不良反應，例如剝落性皮膚炎、Stevens-Johnson症候群(SJS)、毒性表皮壞死溶解(TENS)，而需要住院，甚至因而死亡。所有的NSAID都可能會引起這些反應，即使不是磺胺酸亦然。即使嚴重的皮膚反應可能沒有預警症狀，病人仍應留意皮疹及水泡的徵象和症狀、發燒或其他過敏的徵象(如搔癢)。如果發現任何徵象或症狀，即應就醫診治。對於有磺胺藥過敏病史的病人，不可使用CELEBREX。
4. 如果出現原因不明的體重增加或水腫的徵象及症狀，應立即告知醫師。
5. 病人應被告知肝毒性的預警徵象及症狀(例如噁心、疲倦、嗜眠、搔癢、黃疸、右上腹壓痛、及類似「感冒」的症狀等)。應指示病人，如果出現這些徵象與症狀，應停藥並立即就醫診治。
6. 病人應被告知類過敏反應的徵象及症狀(例如呼吸困難、臉部或喉嚨腫脹)。應指示病人，一旦出現這些徵象與症，要立即就醫急救(見**警語-類過敏反應**)。
7. 病人應被告知在懷孕後期應避免使用CELEBREX，因為它可能導致胎兒動脈導管過早閉合。
8. 家族性腺瘤性息肉症(FAP)病人應被告知接受CELEBREX治療並未顯示會降低結大腸直腸、十二指腸或其他FAP相關癌症，或是內視鏡檢查、預防或其他FAP相關之外科手術之需要。因此，應指示所有的FAP病人，使用CELEBREX期間應繼續接受一般常用的醫療方式。

**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CELEBREX。

對照臨床試驗顯示，相較於安慰劑組，接受CELEBREX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。

## 藥品交互作用

**通論：**Celecoxib主要經由肝臟細胞色素P450 2C9代謝。Celecoxib會與抑制2C9的藥物併用時須小心。

體外研究指出，celecoxib雖然不是細胞色素P450 2D6的受質(substrate)，卻是它的抑制劑。因此，在活體內可能與被P450 2D6代謝的藥物產生藥品交互作用。

**ACE抑制劑：**報告指出，NSAIDs會減弱血管緊縮素轉換酵素(ACE)抑制劑的降血壓作用。同時授予CELEBREX及ACE抑制劑時，應考慮二者間可能發生之交互作用。

**Aspirin：**CELEBREX可與低劑量的aspirin併用。但與單獨使用CELEBREX相比，同時授予CELEBREX與aspirin會提高胃腸潰瘍或其他併發症的發生率(見**臨床研究-特殊研究-CLASS**，**警語-胃腸作用-胃腸潰瘍、出血及穿孔的危險性**，以及**警語-心血管作用**)。

由於CELEBREX對血小板沒有作用，因此不能取代aspirin預防心血管疾病。

**Fluconazole：**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經由P450 2C9抑制celecoxib的代謝所致(見**藥動學-代謝**)。因此接受fluconazole治療之病人，開始CELEBREX治療時，應使用最低建議劑量。

**Furosemide：**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的利尿作用減弱，這是因為腎臟前列腺素的合成受到抑制所致。

**Lithium：**一項以健康受試者為對象的研究顯示，同時接受lithium 450 mg BID及CELEBREX 200 mg BID之受試者，其穩定狀態lithium血中濃度的平均值大約比單獨使用lithium者增加17%。因此病人在開始及停止CELEBREX治療時，應密切監測lithium的血中濃度。

**Methotrexate：**一項針對服用methotrexate之類風濕性關節炎病人的研究顯示，CELEBREX對於methotrexate之藥動學沒有顯著的影響。

**Warfarin：**對於正在使用warfarin或其他類似藥物治療的病人，開始或改變CELEBREX治療後，應監測抗凝血反應，特別

**Warfarin:** 對於正在使用warfarin或其他類似藥物治療的病人，開始或改變CELEBREX治療後，應監測抗凝血反應，特別是在CELEBREX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CELEBREX上市後的使用經驗中，併用warfarin和CELEBREX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。

**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<sub>0-24</sub>值，約為人體劑量200mg 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<sub>0-24</sub>值，約等於人體劑量200mg 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<sub>0-24</sub>值，約為人體劑量200mg BID之暴露量的11倍)不會損害雄性與雌性大鼠的生育力。

**懷孕**

**致畸胎作用:** 懷孕用藥分級C級。在整個器官發生期，對兔子授予celecoxib≥150 mg/kg/天<sub>之口服劑量</sub>(根據AUC<sub>0-24</sub>值，約為人體劑量200mg BID之暴露量的2倍)，會導致心中隔膜缺陷(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，對大鼠授予≥30 mg/kg/天<sub>之口服劑量</sub>(根據AUC<sub>0-24</sub>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<sub>0-24</sub>值，約為人體劑量200mg 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CELEBREX。

**分娩:** 對大鼠授予高達celecoxib 100 mg/kg的口服劑量後(根據AUC<sub>0-24</sub>值，約為人體劑量200mg 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。

**授乳:** 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。從一位受試者得到的有限資料指明，celecoxib也會分泌至人類乳汁中。由於許多藥物會分泌至人類乳汁中，而且CELEBREX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。

**兒童**  
18歲以下兒童使用本藥的安全性及有效性尚未經評估。

**老年人**  
在臨床試驗接受CELEBREX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**警告-胃腸作用-胃腸潰瘍、出血及穿孔的危險性**)。

**不良反應**  
在上市前的對照臨床試驗接受CELEBREX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CELEBREX 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CELEBREX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。

**CELEBREX上市前的對照性關節炎治療試驗之不良反應:** 表3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CELEBREX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3 在CELEBREX上市前的對照關節炎試驗中，≥2%Celecoxib組病人發生之不良反應

|           | Celebrex<br>(100-200 mg BID<br>或200 mg QD)<br>(N=4146) | 安慰劑<br>(N=1864) | Naproxen<br>500 mg<br>BID<br>(N=1366) | Diclofenac<br>75 mg BID<br>(N=387) | Ibuprofen<br>800 mg TID<br>(N=345) |
|-----------|--------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 胃腸        |                                                        |                 |                                       |                                    |                                    |
| 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        |                                                        |                 |                                       |                                    |                                    |
| 咽炎        | 2.3%                                                   | 1.1%            | 1.7%                                  | 1.6%                               | 2.6%                               |
| 鼻炎        | 2.0%                                                   | 1.3%            | 2.4%                                  | 2.3%                               | 0.6%                               |
| 鼻炎        | 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%                               |

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，CELEBREX組為7.1%，安慰劑組為6.1%。在CELEBREX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。

下列不良反應見於0.1-1.9%之病人，不論原因為何：

CELEBREX (100-200 mg BID 或200 mg QD)

|             |                                                                         |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 胃腸：         | 便秘、憩室炎、吞嚥困難、噯氣、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、口臭、裏急後重、牙齒障礙、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、衰弱、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      |
| 防衛機制障礙：     | 單純皰疹、帶狀皰疹、細菌感染、黴菌感染、軟組織感染、病毒感染、串珠菌病、生殖器串珠菌病、中耳炎                         |
| 中樞及周邊神經系統：  | 腿部痙攣、張力過強、感覺遲鈍、偏頭痛、神經痛、神經病變、感覺異常、眩暈                                     |
| 女性生殖系統：     | 乳房纖維腺病、乳房腫瘤、乳房疼痛、痛經、月經異常、陰道出血、陰道炎                                       |
| 男性生殖系統：     | 前列腺障礙                                                                   |
| 聽覺及前庭：      | 耳聾、耳部異常、耳痛、耳鳴                                                           |
| 心跳速率與節律：    | 心悸、心悸過速                                                                 |
| 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)、糖尿病、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、骨骼障礙、意外骨折、肌肉疼痛、頸部僵硬、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：         | 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、指甲障礙、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、注射部位反應、皮膚結節                                                |
| 特殊感覺：       | 味覺倒錯                                                                    |
| 泌尿系統：       | 蛋白尿、膀胱炎、排尿困難、血尿、頻尿、腎結石、尿失禁、尿路感染                                         |
| 視覺：         | 視力模糊、白內障、結膜炎、眼睛痛、青光眼                                                    |

其他罕見的(<0.1%)嚴重不良反應，不論原因為何：下列嚴重不良反應曾見於極少數服用CELEBREX的病人。僅在上市後的使用經驗中才被通報的案例以加底線字表示：

|        |                                                                       |
|--------|-----------------------------------------------------------------------|
| 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：    | 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： | 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：  | 無菌性腦膜炎、運動失調、自殺、味覺局部或全部喪失、嗅覺喪失、致死性顱內出血(見 <b>注意事項-藥品交互作用-Warfarin</b> ) |
| 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                              |
| 全身：    | 敗血症、猝死、類過敏反應、血管性水腫                                                    |

#### 從CLASS研究觀察到的安全性資料：

##### 血液事件：

在此研究期間(見**特殊研究-CLASS**)，經重複檢驗證實血紅素(>2g/dL)在臨床上顯著減少(>2g/dl)的發生率，在接受CELEBREX 400mg BID (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，也是FAP的許可劑量)治療的病人，比接受diclofenac 75 mg BID、或ibuprofen 800mg TID治療的病人來得低，分別是0.5%、1.3%和1.9%。不論是否併用aspirin，CELEBREX組的不良反應發生率都保持比較低(見**臨床藥理學-血小板**)。

##### 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，CELEBREX、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%。

**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CELEBREX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600mg/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)。

**從家族性腺瘤性瘻肉症的對照臨床試驗觀察到的不良反應：**在83位FAP病人參與的隨機、對照臨床試驗中，觀察到的不良反應與在關節炎對照臨床試驗中觀察到的不良反應相似。如果不考慮發生的原因，腸道吻合性處之潰瘍是在FAP臨床試驗中唯一新觀察到的不良反應，且58位先前已進行腸道外科手術的病人中有3位病人有此不良反應(一位是在CELEBREX 100mg BID組；二位是在CELEBREX 400mg BID組)。

##### 過量

在臨床試驗期間並沒有發生CELEBREX過量之報告。十二位病人以高達2400mg/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。

## 用法用量

### 本藥須由醫師處方使用

決定使用CELEBREX之前，應該仔細考慮CELEBREX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】)。

治療骨關節炎和類風濕性關節炎時，應為每一位病人找出CELEBREX的最低治療劑量。給予這些劑量時不必考慮用餐的時間。

**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。

**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。

**僵直性脊椎炎(AS)：**為治療僵直性脊椎炎的徵象及症狀，CELEBREX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，應考慮改用別的治疗。

**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400mg，需要時可再服用200mg。接下來的建議劑量為需要時每天二次，每次200mg。

**家族性腺瘤性瘻肉症(FAP)：**FAP病人接受CELEBREX治療時，應該繼續接受一般常用的醫療方式。為降低腺瘤性結直腸瘻肉數目，CELEBREX的口服建議劑量是每天二次，每次400mg(二顆200mg膠囊)，並與食物一起服用。

### 特殊族群

**肝功能不全：**中度肝功能不全病人(Child-Pugh分級B級) CELEBREX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CELEBREX(見【臨床藥理學-特殊族群】)。

### 包裝

CELEBREX 100公絲膠囊劑為白色膠囊，在膠囊體及膠囊蓋的藍色條紋上，分別有7767及100的反白標示字樣，2~1000粒盒裝與瓶裝。

CELEBREX 200公絲膠囊劑為白色膠囊，在膠囊體及膠囊蓋的金色條紋上，分別有7767及200的反白標示字樣，2~1000粒鋁箔盒裝。

儲存於25°C(77°F)；容許儲存於15-30°C(59-86°F)之間。〔見美國藥典之控制室溫〕

版本：USPI 200507- 4

製造廠：Pfizer Pharmaceuticals LLC (Caguas Plant)

地 址：99 Calle, Jardines, Caguas, Puerto Rico, 00725

包裝廠：Heinrich Mack Nachf. GmbH & Co. KG

地 址：Heinrich-Mack-Str. 35, 89257, Illertissen, Germany

藥 商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地 址：台北縣淡水鎮中正東路二段177號