

希樂葆膠囊 200 毫克

CELEBREX CAPSULE 200MG

衛署藥輸字 第 023177 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-10-21

特殊警語：嚴重心血管和胃腸道 (GI) 事件危險

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[見警語/注意事項(5.1.1)]。
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[見禁忌(4)與警語/注意事項(5.1.1)]。

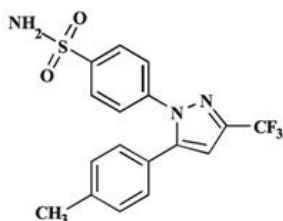
胃腸道 (GI) 出血、潰瘍及穿孔：

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。老年人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/注意事項(5.1.2)]。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

CELEBREX (celecoxib) 膠囊是一種非類固醇抗發炎藥物，供應劑型為內含200 mg celecoxib的口服膠囊。其化學名為4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide，為具有兩個芳香族取代基的pyrazole。其分子量為381.38，分子式為 $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ ，化學結構式如下：



Celecoxib為白色至灰白色粉末，pKa值為11.1 (sulfonamide部分)。Celecoxib具有疏水性 (log P為3.5)，而且在生理性 pH值範圍內幾乎不溶於水溶液。

CELEBREX膠囊200毫克含有celecoxib 200毫克。

1.2 賦形劑

單水乳糖、月桂硫酸鈉、povidone、croscarmellose sodium、硬脂酸鎂、titanium dioxide、明膠、sorbitan monolaurate、Ink Gold SB-3002 (shellac、dehydrated alcohol、isopropyl alcohol、butyl alcohol、propylene glycol、strong ammonia solution、yellow ferric oxide)。

1.3 劑型

膠囊。

1.4 藥品外觀

CELEBREX (celecoxib) 200 毫克膠囊劑為白色膠囊，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 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CELEBREX以前，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[見警語及注意事項(5)]。

3 用法及用量

3.1 用法用量

決定使用CELEBREX以前，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[見警語及注意事項(5)]。

投予這些劑量時，可以不必考慮用餐時機。

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 mg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，應考慮改用別的治療

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。

3.3 特殊族群用法用量

肝功能不全

中度肝功能不全病人(Child-Pugh分級B級) CELEBREX的每日建議劑量必須降低50%。對於嚴重肝功能不全病人，不建議使用CELEBREX [見警語/注意事項(5.1.3)、特殊族群注意事項(6.6)及藥物動力學特性(11)]。

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代謝不良者的病人 (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 [見特殊族群注意事項(6.8)及藥物動力學特性(11)]。

4 禁忌**CELEBREX禁用於下列病人：**

- 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/注意事項(5.1.7, 5.1.9)]。
- 曾於服用aspirin或其它NSAIDs之後出現氣喘、蕁麻疹、或其他過敏反應的病人。此類病人曾有對NSAIDs產生嚴重、有時致死的全身性過敏反應的報告[見警語/注意事項(5.1.7, 5.1.8)]。
- 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/注意事項(5.1.1)]。
- 曾對磺醯胺 (sulfonamides) 產生過敏反應的病人[見警語/注意事項(5.1.7)]。

5 警語及注意事項**5.1 警語/注意事項****5.1.1 心血管栓塞事件**

依據多項第二環氧化酶 (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。

在APC試驗 (celecoxib腺瘤預防試驗) 中，CELEBREX 400毫克每日兩次與CELEBREX 200毫克每日兩次治療組發生心血管死亡、心肌梗塞或中風的複合終點之風險約為安慰劑組的 3 倍。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[見臨床試驗資料(12.6)]。

一項名為celecoxib與Ibuprofen或Naproxen整體安全性比較之前瞻性隨機分配評估 (PRECISION) 的隨機分配對照試驗被用以評估比較COX-2抑制劑celecoxib與非選擇性NSAIDs naproxen和ibuprofen的相關心血管栓塞風險。以抗血小板試驗研究 (APTC) 複合終點 (由心血管死亡[含出血性死亡]、非致命性心肌梗塞和非致命性中風所組成) 作為標準，celecoxib 100毫克每日兩次的表現不劣於naproxen 375至500毫克每日兩次及ibuprofen 600到800毫克每日三次[見臨床試驗資料(12.5)]。

為減少該類藥品之心血管不良事件潛在風險，建議盡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。沒有一致的證據證明同時使用aspirin會緩和和使用NSAID伴隨的嚴重心血管栓塞性事件的危險性增加。而同時使用aspirin和NSAID (如CELEBREX) 確實會增加嚴重胃腸道 (GI) 事件的危險性[見警語/注意事項(5.1.2)]。

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至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。

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。

5.1.2 胃腸道 (GI) 出血、潰瘍及穿孔

NSAIDs (包括celecoxib在內) 可能引起食道、胃、小腸或大腸發炎、出血、潰瘍及穿孔等嚴重而可能致死的胃腸道 (GI) 不良事件。接受CELEBREX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至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%至4%。不過，即使是短期NSAID療法也不一定沒有風險。

胃腸道 (GI) 出血、潰瘍及穿孔的危險因子

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、抗血小板藥物 (如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 aspirin (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% [見臨床試驗資料(12.6)]。

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。
- 避免一次投予超過一種NSAID。
- 除非預期益處勝過較高的出血風險，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CELEBREX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[見交互作用(7)]。

5.1.3 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] 的三倍以上) 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，包括猛爆性肝炎、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)。

CELEBREX的對照性臨床試驗結果顯示，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CELEBREX組和安慰劑組的發生率分別為6% 和5%；在CELEBREX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)，應立即停用CELEBREX並對病人進行臨床評估。

5.1.4 高血壓

NSAIDs (包括CELEBREX) 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，對這些療法的反應可能會減弱[見交互作用(7)]。

見臨床試驗資料(12.5、12.6)以獲得更多CELEBREX 對血壓影響之相關資料。

開始施行 NSAID 治療時及整個療程中，應監測血壓 (BP)。

5.1.5 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：利尿劑、ACE 抑制劑 或 血管收縮素受體阻斷劑 (ARBs)。在CLASS研究中[見臨床試驗資料 (12.6)]，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)、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%。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。

5.1.6 腎毒性和高血鉀

腎毒性

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、脫水、低血容積、心衰竭、肝功能不全的病人、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CELEBREX的資料。CELEBREX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CELEBREX前應先矯治其血容積狀況。針對腎功能或肝功能不全、心衰竭、脫水或低血容積病人，使用CELEBREX期間應監測腎功能[見交互作用(7)]。除非預期效益勝過腎功能惡化的風險，否則CELEBREX應避免使用於晚期腎病病人。若將CELEBREX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。

高血鉀

過去在使用NSAIDs的人身上，即使是一些未罹患腎功能不全的病人，亦曾通報血清鉀濃度的上升(包括高血鉀)。在腎功能正常的病人中，過往研究曾將上述現象歸因於低腎素低醛固酮狀態。

5.1.7 全身性過敏反應

在無論有無對celecoxib過敏的病人，以及aspirin敏感型氣喘的病人中，過去曾有使用celecoxib時發生全身性過敏反應的案例。CELEBREX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危及生命或較不嚴重的氣喘發作[見禁忌(4)和警語/注意事項(5.1.8)]。

若發生任何全身性過敏反應，應緊急就醫診治。

5.1.8 與aspirin敏感性有關的氣喘發作惡化

一部分氣喘病人次族群可能患有aspirin敏感型氣喘，其表現可能包括慢性鼻竇炎併發鼻息肉；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CELEBREX禁止用於有這種aspirin敏感性的病人[見禁忌(4)]。將CELEBREX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。

5.1.9 嚴重皮膚反應

過去在施行CELEBREX的治療後曾發生嚴重皮膚反應，包括多形性紅斑、剝落性皮膚炎、Stevens-Johnson症候群(SJS)、毒性表皮壞死溶解(TEN)、藥物反應伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀(DRESS)，以及急性廣泛性發疹性膿疱症(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CELEBREX。CELEBREX禁止用於曾對NSAIDs產生嚴重皮膚反應的病人[見禁忌(4)]。

5.1.10 藥物反應伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀(DRESS)

曾有服用非固醇類抗發炎藥物(NSAIDs，如CELEBREX)病人發生藥物反應伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀(DRESS)的通報，其中部分事件為致命性或會威脅生命。DRESS通常(雖然非特有)會表現發燒、皮疹、淋巴結腫大和/或臉部腫脹。其他臨床表徵可能包括肝炎、腎炎、血液學異常、心肌炎或肌炎。有時，DRESS的症狀可能類似急性病毒感染。通常會出現嗜伊紅性白血球增多症。由於這種疾病的表現各有不同，因此，可能會影響到此處未提及的其他器官系統。請務必注意，即使皮疹不明顯，也可能出現過敏反應的早期表徵，例如發燒或淋巴結腫大。如果出現此類徵兆或症狀，請停用CELEBREX並立即評估病人。

5.1.11 胎兒毒性

懷孕30週以上之孕婦使用非類固醇抗發炎藥(NSAIDs)可能導致胎兒心臟導管過早閉合和肺動脈高壓，應避免使用。懷孕20週或以上之孕婦使用非類固醇抗發炎藥(NSAIDs)可能導致胎兒腎臟功能不全(fetal renal dysfunction)、羊水過少(oligohydramnios)，甚至新生兒腎臟損傷(renal impairment)。若醫療專業人員認為病人有必要於孕期20至30週時使用非類固醇抗發炎藥，則應限制以最低有效劑量及最短期間治療。若治療時間超過48小時，醫療專業人員應考慮使用超音波監測羊水狀態。

胎兒動脈導管過早閉合

避免讓懷孕約30週及更晚的孕婦使用包括CELEBREX在內的NSAIDs。在約此懷孕週數使用NSAIDs(包括CELEBREX)會增加胎兒動脈導管過早閉合的風險。

羊水過少/新生兒腎功能不全

在懷孕週數約20週或更晚使用包括CELEBREX在內的NSAIDs，可能會導致胎兒腎功能不全，造成羊水過少，某些情況下還會導致新生兒腎功能異常。平均而言，在治療數天至數週後會觀察到這些不良後果，但在頻率極低的情況下於開始使用NSAID後最快48小時曾有出現羊水過少的通報。羊水過少通常(但並非總是如此)可於停止治療後逆轉。長時間羊水過少的併發症可能包括(例如)肢體攣縮和延遲肺成熟。在某些上市後新生兒腎功能不全的個案中，需要進行侵入性程序，例如交換輸血或透析。

如果必須在懷孕約20週至30週期間進行NSAID治療，則盡量將CELEBREX的使用控制於最低有效劑量和最短持續時間。如果CELEBREX治療持續時間超過48小時，請考慮進行超音波羊水監測。如果發生羊水過少，則停用CELEBREX，並根據臨床實務進行追蹤[見特殊族群使用注意事項(6.1)]。

5.1.12 血液毒性

接受NSAID治療的病人曾發生貧血，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CELEBREX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CELEBREX組為0.6%，安慰劑組則為0.4%。長期接受CELEBREX治療的病人，如果身上出現任何貧血或失血的徵象或症狀，應接受血紅素或血球比容檢查。

NSAIDs(包括CELEBREX)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)、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[見交互作用(7)]。

5.1.13 發炎和發燒的遮蔽

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

5.4 實驗室檢測

由於嚴重的胃腸道(GI)出血、肝毒性及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，應考慮定期以全血球計數(CBC)和生化檢查加以監測[見警語/注意事項(5.1.2, 5.1.3, 5.1.6)]。

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。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

使用包括CELEBREX在內的NSAIDs可能會導致胎兒動脈導管過早閉合和胎兒腎功能異常，造成羊水過少，某些情況下還會導致新生兒腎功能不全。由於這些風險，於懷孕約20至30週期間須限制CELEBREX的劑量和使用時間，並避免在懷孕約30週和更晚使用CELEBREX[見臨床考量，資料]。胎兒動脈導管過早閉合

在懷孕約30週或更晚使用包括CELEBREX在內的NSAIDs，會增加動脈導管過早閉合的風險。

羊水過少/新生兒腎功能不全

在懷孕約20週或更晚使用NSAIDs與胎兒腎功能異常而造成羊水過少的個案有關，在某些情況下會

導致新生兒腎功能不全。

依據觀察性試驗數據、女性於懷孕第一或第二孕期使用NSAIDs對胚胎胎兒之其他潛在風險有關的資料，目前仍無定論。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 (MRHD) 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、胸骨節併合及胸骨節畸形) (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、囊胚著床及蛻膜化 (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。前列腺素也已顯示在胎兒腎臟發育中扮演重要角色。在已發表的動物研究報告指出，給予臨床相關劑量的前列腺素合成抑制劑會損害腎臟發育。

抑制前列腺素合成可能會影響懷孕和/或胚胎/胎兒發育。部分流行病學研究數據顯示，在懷孕早期使用前列腺素合成酶抑制劑會提高流產、心臟畸形之風險。動物實驗已證實使用前列腺素合成酶抑制劑會導致著床前/後胚胎損失率及胚胎/胎兒致死率增加；此外，曾有動物實驗報告指出，於器官形成期使用前列腺素合成酶抑制劑之動物，其胚胎畸形 (包括心血管畸形) 之發生率增加。

指定族群的重大先天缺陷與流產估計背景風險仍為未知。所有懷孕都伴隨著先天缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。無論有無藥物暴露，在美國整體人口中，所有經臨床確認的懷孕案例發生重大出生缺陷和流產的估計背景風險分別為2%至4%和15%至20%。

臨床考量

胎兒/新生兒不良反應

胎兒動脈導管過早閉合：

避免讓懷孕約30週和更晚的孕婦使用NSAIDs，因為包括CELEBREX 在內的NSAIDs會導致胎兒動脈導管過早閉合 (見資料)。

羊水過少/新生兒腎功能不全

如果必須在懷孕約20週或更晚進行NSAIDs治療，則盡可能限制於使用最低有效劑量和最短持續時間。如果CELEBREX治療持續時間超過48小時，請考慮進行超音波羊水監測。如果發生羊水過少，則停用CELEBREX，並根據臨床實務進行追蹤 (見資料)。

生產或分娩

關於CELEBREX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CELEBREX的使用是否有相關的發育毒性。

胎兒動脈導管過早閉合：

根據已發表的文獻報告，在懷孕約30週和更晚使用NSAIDs可能會導致動脈導管過早閉合。

羊水過少/新生兒腎功能不全：

已發表的研究和上市後報告說明了孕婦在懷孕約20週或更晚使用NSAIDs，會導致胎兒腎功能異常，造成羊水過少，在某些情況下還會導致新生兒腎功能不全。平均而言，在治療數天至數週後會觀察到這些不良結果，但在頻率極低的情況下於開始使用NSAIDs後最快48小時曾有出現羊水過少的通報。在許多情況下 (但非全部)，羊水的減少是短暫的，一旦停藥即可恢復。僅少數個案報告孕婦使用NSAIDs造成未伴隨羊水過少的新生兒腎功能異常，且有部分個案為不可逆。有些新生兒

腎功能異常個案需要採用侵入性程序進行治療，例如交換輸血或透析。

這些上市後研究和報告的方法學有侷限性，包括缺乏對照組；劑量、持續時間和藥物暴露時間的資訊有限；以及併用其他藥物。這些限制無法針對孕婦使用NSAIDs對胎兒和新生兒造成不良結果建立可靠的風險估計值。由於已發表之新生兒的安全性資料主要與早產兒有關，因此不確定此類報告風險是否適用於孕婦使用NSAIDs對足月嬰兒的風險。

動物資料

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。CELEBREX對懷孕婦女之生產及分娩的影響尚屬未知。

6.2 哺乳

風險摘要

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，CELEBREX在乳汁中的含量甚低；計算而得的平均每日嬰兒暴露量為10至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。對授乳中婦女施用CELEBREX時應特別謹慎。應同時考量哺餵母乳在發育和健康方面的效益、母親在臨床上對CELEBREX的需求，以及CELEBREX或共存之母體疾病可能對哺乳嬰兒造成的任何不良反應。

6.3 有生育能力的女性與男性

不孕

女性

根據作用機轉，使用透過前列腺素媒介的NSAIDs (包括CELEBREX) 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性濾泡破裂現象。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CELEBREX)。

6.5 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 [見警語/注意事項(5.1.1, 5.1.2, 5.1.3, 5.1.6, 5.4)]。

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。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道 (GI) 疾病和急性腎衰竭案例，在老年人比年輕的病人多[見警語/注意事項(5.1.2, 5.1.6)]。

6.6 肝功能不全

對併有中度肝功能不全 (Child-Pugh分級B級) 的病人，CELEBREX膠囊劑的每日建議劑量應降低50%。CELEBREX不建議用於併有重度肝功能不全的病人 [見用法用量(3.3)及藥物動力學特性(11)]。

6.7 腎功能不全

CELEBREX不建議用於併有嚴重腎功能不全的病人[見警語/注意事項(5.1.6)及藥物動力學特性(11)]。

6.8 其他族群

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代謝不良的病人 (如CYP2C9*3/*3)，請從最低建議劑量的一半開始施用CELEBREX[見用法用量(3.3)及藥物動力學特性(11)]。

7 交互作用

關於臨床上重大的celecoxib藥品交互作用，請見表1。

表1：臨床上重大的celecoxib藥品交互作用

會干擾止血的藥物

- Celecoxib與抗凝血劑(如warfarin)對出血有增效效應。併用celecoxib與抗凝血劑時，嚴重出血的發生風險比單用任一種藥物時更高。
- 血小板釋出血清素的作用在止血中扮演重要角色。個案對照及流行病學世代研究顯示，併用可干擾血清素再吸收的藥物與NSAID，可使出血風險比單用NSAID時更高。

介入措施：針對以CELEBREX併用抗凝血劑(如warfarin)、抗血小板藥物(如aspirin)、SSRIs和SNRIs的病人，應監測其身上是否出現出血徵象[見警語/注意事項(5.1.12)]。

Aspirin

對照臨床試驗顯示，併用NSAIDs與止痛劑量下的aspirin所產生的治療效果，並未大於單用NSAIDs的情況。在一項臨床試驗中，併用NSAID與aspirin時胃腸道(GI) 不良反應的發生率顯著高於單用NSAID的情況[見警語/注意事項(5.1.2)]。

臨床影響：在兩項分別針對健康自願受試者進行、以及針對已罹患心臟疾病多時的骨關節炎病人進行的試驗中，已證明celecoxib (200 mg至400 mg每天一次)不會干擾aspirin (100 mg至325 mg) 的心臟保護性抗血小板作用。

介入措施：由於出血風險會升高，因此一般不建議併用CELEBREX與止痛劑量下的aspirin [見警語/注意事項(5.1.12)]。

CELEBREX不能取代低劑量aspirin預防心血管疾病。

ACE抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑及乙型阻斷劑

臨床影響：

- NSAIDs可降低ACE抑制劑、ARB 或乙型阻斷劑(包含propranolol)的降血壓效果。
- 老年、體液減損(包括使用利尿劑治療)或腎功能受損的病人若以ACE抑制劑或ARB併用NSAID，可能導致腎功能惡化，包含可能發生的急性腎衰竭。上述影響通常為可逆反應。

- 以CELEBREX併用ACE抑制劑、ARB或乙型阻斷劑期間，應監測血壓以確保達到理想的血壓數值。

介入措施：

- 在老年、體液減損或腎功能受損的病人中以CELEBREX併用ACE抑制劑或ARB期間，應監測是否有腎功能惡化的徵象[見警語/注意事項(5.1.6)]。
- 併用上述藥物時，病人應攝取充足水分。請在開始施行併用療法時評估腎功能，且之後定期評估。

利尿劑

臨床影響：

臨床試驗及上市後觀察均顯示，部分病人會因為同時接受NSAIDs治療，而減弱環利尿劑(如furosemide) 和thiazide類利尿劑的利鈉尿作用。此現象乃因腎臟前列腺素的合成受到NSAIDs抑制所致。

介入措施：

以CELEBREX併用利尿劑期間，應觀察病人身上是否有腎功能惡化的徵象，同時確保有利尿效果(包括抗高血壓效果) [見警語/注意事項(5.1.6)]。

Digoxin

臨床影響：

過去曾有併用celecoxib與digoxin時導致digoxin血清濃度上升且半衰期延長的案例。

介入措施：

以CELEBREX併用digoxin期間，應監測血清digoxin濃度。

鋰劑

臨床影響：

過去曾有NSAIDs引起血漿鋰濃度上升及鋰的腎臟清除率下降的案例。平均最低鋰濃度上升15%，而腎臟清除率則下降約20%。此現象乃因腎臟前列腺素的合成受到NSAIDs抑制所致。

介入措施：

以CELEBREX併用鋰劑期間，應監測病人身上是否有鋰中毒的徵象。

Methotrexate

臨床影響：

併用NSAIDs與methotrexate可能會增加methotrexate中毒風險(如嗜中性白血球減少、血小板減少、腎功能不全)。
CELEBREX不影響methotrexate的藥物動力學特性。

介入措施：

以CELEBREX併用methotrexate期間，應監測病人是否發生methotrexate中毒。

Cyclosporine

臨床影響：

併用CELEBREX與cyclosporine可能會增加cyclosporine的腎毒性。



響：

介入措施：

以 CELEBREX併用cyclosporine期間，應監測病人身上是否有腎功能惡化的徵象。

NSAIDs與水楊酸鹽類

臨床影響：以celecoxib併用其他NSAIDs或水楊酸鹽類(如diflunisal、salsalate) 會增加胃腸道(GI)毒性的發生風險，而療效則(幾乎)不會上升[見警語/注意事項(5.1.2)]。

介入措施：

不建議以celecoxib併用其他NSAIDs或水楊酸鹽類。

Pemetrexed

臨床影響：以CELEBREX併用pemetrexed可能會增加pemetrexed相關骨髓抑制、腎毒性和胃腸道(GI)毒性的風險(見pemetrexed的處方資訊)。

以CELEBREX併用pemetrexed期間，針對肌酸酐清除率在45到79 mL/min之間的腎功能不全病人，應監測是否發生骨髓抑制、腎毒性及胃腸道(GI)毒性。

介入措施：

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的代謝主要是由肝臟內的細胞色素P450 (CYP) 2C9所媒介。以celecoxib併用已知可抑制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[見藥物動力學特性(11)]。

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CYP2D6受質時，可能有必要調整劑量[見藥物動力學特性(11)]。

皮質類固醇

臨床影響：

以CELEBREX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CELEBREX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[見警語/注意事項(5.1.2)]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應在藥品標示的其他章節有更詳細的討論：

- 心血管栓塞事件[見警語/注意事項(5.1.1)]
- 胃腸道 (GI) 出血、潰瘍及穿孔[見警語/注意事項(5.1.2)]
- 肝毒性[見警語/注意事項(5.1.3)]
- 高血壓[見警語/注意事項(5.1.4)]
- 心衰竭和水腫[見警語/注意事項(5.1.5)]
- 腎毒性和高血鉀[見警語/注意事項(5.1.6)]
- 全身性過敏反應[見警語/注意事項(5.1.7)]
- 嚴重皮膚反應[見警語/注意事項(5.1.9)]
- 血液毒性[見警語/注意事項(5.1.12)]

8.2 臨床試驗經驗

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。

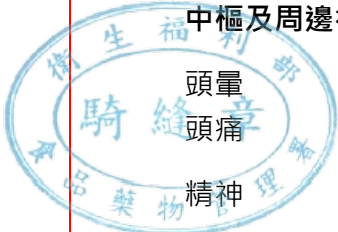
上市前的對照性關節炎試驗

表2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，所以這些百分比無法反映累積發生率。

表2：在CELEBREX上市前的對照關節炎試驗中，≥2% CELEBREX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(GI)					
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 = CELEBREX 100毫克至200毫克每天兩次或200毫克每天一次；

NAP = Naproxen 500毫克每天兩次；

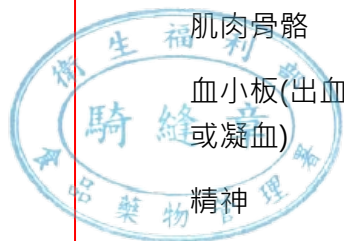
DCF = Diclofenac 75毫克每天兩次；

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，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。

下列不良反應在接受CELEBREX (100毫克至200毫克每天兩次或200毫克每天一次) 治療之病人中的發生率為0.1%至1.9%：

胃腸道	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、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	肝臟酵素升高(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%：

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、胰臟炎、腸阻塞(ileus)
全身	敗血症、猝死
肝膽系統	膽石病
血液與淋巴系統	血小板減少
神經系統	運動失調、自殺[見交互作用(7)]
腎臟	急性腎衰竭

Celecoxib長期關節炎安全性研究 (CLASS) [見臨床試驗資料(12.6)]

血液事件：在接受CELEBREX 400毫克每日兩次治療的病人中，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，CELEBREX組的不良反應發生率都保持比較低 [見藥效藥理特性(10.2)]。

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，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%。

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位病人接受CELEBREX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)。

APC試驗與PreSAP試驗

長期安慰劑對照性瘰肉預防研究中的不良反應：APC試驗及PreSAP試驗中的CELEBREX曝藥量為每天400毫克至800毫克，連續治療最長達3年[見臨床試驗資料(12.6)]。

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CELEBREX治療之病人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：

	CELEBREX (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%
腎石病	2.1%	0.8%

下列額外不良反應在長期瘰肉預防研究之CELEBREX組病人中的發生率為 $\geq 0.1\%$ 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瘰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	上髌炎、肌腱斷裂

症

8.3 上市後經驗

過去曾在CELEBREX上市後使用期間發現下列不良反應。由於這些反應是由人數不明的族群自主通報而得，因此不一定能可靠地估算其發生率，或確立與藥物暴露之間的因果關係。

心血管系統：	血管炎、深層靜脈血栓
全身：	類全身性過敏反應、血管性水腫
肝膽系統：	肝臟壞死、肝炎、黃疸、肝衰竭
血液及淋巴系統：	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、低血鈉
神經系統：	無菌性腦膜炎、味覺喪失、嗅覺喪失、致命性顱內出血
腎臟系統：	間質性腎炎

9 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[見警語/注意事項(5.1.2, 5.1.4, 5.1.6)]。

在臨床試驗期間並沒有發生CELEBREX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並無助益。

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100克，兒童病人：每公斤體重1至2克) 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 藥理特性

10.1 作用機轉

Celecoxib具有止痛、抗發炎及解熱的活性。

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 COX-2。

Celecoxib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，前列腺素可使傳入神經變得敏感，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周邊組織中前列腺素的減少。

10.2 藥效藥理特性

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對血小板是否乃有若干作用，因而導致或促使伴隨CELEBREX之嚴重心血管栓塞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。

10.3 臨床前安全性資料

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AUC₀₋₂₄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。

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AUC₀₋₂₄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。

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。

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。

11 藥物動力學特性

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200mg每天二次的臨床研究劑量下，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CELEBREX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/毫升	T _{max} 小時	有效半衰期 (t _{1/2})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%。投予 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，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CELEBREX時，CELEBREX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，C_{max}、T_{max}及t_{1/2}皆無任何明顯改變[見用法及用量 (3)]。

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α₁-酸性糖蛋白的結合則次之。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。

排除

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 [見特殊族群注意事項(6.5)]。

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 [見特殊族群用法用量(3.3)及特殊族群注意事項(6.6)]。

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 mL / 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/注意事項(5.1.6)]。

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1 [見交互作用(7)]。

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CELEBREX 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% [參見交互作用(7)]。

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[參見交互作用(7)]。

其它藥物

曾在活體研究中探討過celecoxib對glyburide、ketoconazole [參見交互作用(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。

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病人中，CYP2C9的活性會降低，例如有同型CYP2C9*2與CYP2C9*3多型性表現的病人。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*1/*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% [見特殊族群用法用量(3.3)及特殊族群注意事項(6.8)]。

12 臨床試驗資料

12.1 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至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，無論是以100 mg BID還是200 mg QD的方式給藥，都一樣有效。

12.2 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 獲得更多的治療效益。CELEBREX 400 mg BID之療效並未比 100 mg至200 mg BID更大。

12.3 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CELEBREX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CELEBREX 400 mg組有反應的病人比率為53%，較CELEBREX 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 mm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。

12.4 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，CELEBREX可緩解中度到嚴重的疼痛。單一劑量[見用法用量(3.1)]的CELEBREX可在六十分鐘內緩解疼痛。

12.5 心血管結果試驗：Celecoxib與Ibuprofen或Naproxen整體安全性比較之前瞻性隨機分配評估 (PRECISION ; NCT00346216)

設計

PRECISION試驗是一項針對患有或帶有心血管疾病高風險之OA及RA病人，比較celecoxib與naproxen和ibuprofen心血管安全性的雙盲隨機分配對照試驗。病人被隨機分組後接受celecoxib 100毫克每日兩次、ibuprofen 600毫克每日3次或naproxen 375毫克每日兩次的起始劑量，且有可視疼痛控制需求調升劑量的選擇。基於仿單標示劑量，分配到celecoxib組的OA病人不可調升劑量。作為主要終點的抗血小板試驗研究 (APTC) 複合終點是獨立裁定的，由心血管死亡 (含出血性死亡)、非致命性心肌梗塞和非致命性中風共同組成，對於評定不劣性有80%的檢定力。所有病人都接受開放性處方的esomeprazole (20-40毫克) 以保護胃部。治療隨機分組以基準值使用低劑量aspirin情況進行分層。

此外尚有一項為期4個月的子研究，用以評估這三種藥物對血壓 (透過動態監測測量) 之影響。

結果

在OA受試者中，僅0.2% (17/7259) 的比例增量celecoxib劑量至200毫克每日兩次，但有54.7% (3946/7208) 的人將ibuprofen劑量增量至800毫克每日三次，而有54.8% (3937/7178) 增量naproxen劑量至500毫克每日兩次。在RA受試者中有55.7% (453/813) 的比例將celecoxib劑量增量至200毫克每日兩次，56.5% (470/832) 的人將ibuprofen劑量增量至800毫克每日三次，而有54.6%

(432/791) 的病人增量naproxen劑量至500毫克每日兩次；然而RA族群僅占整個試驗族群的10%。由於接受celecoxib病人劑量增量至200毫克每日兩次的比例相對較少 (5.8% [470/8072])，PRECISION試驗的結果並不適合用於確立celecoxib 200毫克每日兩次相較於ibuprofen及naproxen使用劑量下的相對CV安全性。

主要終點

本試驗有兩個預定分析族群：

- 意向治療族群 (ITT)：由所有接受隨機分配的受試者組成，追蹤最久達30個月
- 改良意向治療族群 (mITT)：由所有在隨機分組後至少接受一劑試驗藥物，且到停止治療後30天或截至第43個月 (以較早發生者為準)，至少出席一次基準值後回診追蹤的受試者組成

與naproxen或ibuprofen使用劑量相比，celecoxib在100毫克每日兩次的劑量下可符合APTC終點 (由心血管死亡[含出血性死亡]、非致命性心肌梗塞和非致命性中風所組成) 所有4項預定之不劣性標準 (兩項比較中不劣性皆為 $p < 0.001$) (見表4)。不劣性預定為在ITT和mITT分析中風險比(HR) ≤ 1.12 ，且ITT分析之95% CI上界 ≤ 1.33 、mITT分析則為 ≤ 1.40 。

ITT和mITT的主要分析結果呈現於表4。

表4. 裁定APTC複合終點的主要分析

意向治療分析(ITT，截至第30個月)

	Celecoxib	Ibuprofen	Naproxen
N	8,072	8,040	7,969
發生事件受試者	188 (2.3%)	218 (2.7%)	201 (2.5%)
配對比較	Celecoxib vs. Naproxen	Celecoxib vs. Ibuprofen	Ibuprofen vs. Naproxen
HR (95% CI)	0.93 (0.76, 1.13)	0.86 (0.70, 1.04)	1.08 (0.89, 1.31)

改良意向治療分析(mITT，停止治療後30天，或截至第43個月)

	Celecoxib	Ibuprofen	Naproxen
N	8,030	7,990	7,933
發生事件受試者	134 (1.7%)	155 (1.9%)	144 (1.8%)
配對比較	Celecoxib vs. Naproxen	Celecoxib vs. Ibuprofen	Ibuprofen vs. Naproxen
HR (95% CI)	0.90 (0.72, 1.14)	0.81 (0.64, 1.02)	1.12 (0.89, 1.40)

表5. 裁定APTC項目*摘要

意向治療分析(ITT，截至第30個月)

	Celecoxib	Ibuprofen	Naproxen
N	8,072	8,040	7,969
CV死亡	68 (0.8%)	80 (1.0%)	86 (1.1%)
非致命性MI	76 (0.9%)	92 (1.1%)	66 (0.8%)
非致命性中風	51 (0.6%)	53 (0.7%)	57 (0.7%)

改良意向治療分析(mITT，停止治療後30天，或截至第43個月)

N	8,030	7,990	7,933
CV死亡	35 (0.4%)	51 (0.6%)	49 (0.6%)
非致命性MI	58 (0.7%)	76 (1.0%)	53 (0.7%)
非致命性中風	43 (0.5%)	32 (0.4%)	45 (0.6%)

*病人可能發生超過一個項目；因此項目總和會大於發生複合結果的病人數

在截至30個月的ITT分析族群中，全死因死亡率為celecoxib組1.6%、ibuprofen組1.8%、naproxen組2.0%。

關鍵次要和三級終點

針對mITT和ITT的重大不良心血管事件 (MACE)* 分析之敘述呈現於下方表6。

表6. 治療中裁定重大不良CV事件

	CELEBREX 100 – 200 毫克BID	Ibuprofen 600 – 800 毫克TID	Naproxen 375 – 500 毫克BID
意向治療分析(ITT，截至第30個月)			
N	8072	8040	7969
發生事件受試者(%)	337 (4.2%)	384 (4.8%)	346 (4.3%)
配對比較	CELEBREX vs. Naproxen	CELEBREX vs. Ibuprofen	Ibuprofen vs. Naproxen
CV相關死亡 ^a	68 (0.8%) vs 86 (1.1%)	68 (0.8%) vs 80 (1.0%)	80 (1.0%) vs 86 (1.1%)
致命或非致命性MI ^b	78 (1.0%) vs 71 (0.9%)	78 (1.0%) vs 92 (1.1%)	92 (1.1%) vs 71 (0.9%)
致命或非致命性中風 ^b	54 (0.7%) vs 65 (0.8%)	54 (0.7%) vs 53 (0.7%)	53 (0.7%) vs 65 (0.8%)
血管重建 ^a	174 (2.2%) vs 161 (2.0%)	174 (2.2%) vs 198 (2.5%)	198 (2.5%) vs 161 (2.0%)
因UA而住院 ^a	55 (0.7%) vs 64 (0.8%)	55 (0.7%) vs 65 (0.8%)	65 (0.8%) vs 64 (0.8%)
因TIA而住院 ^a	18 (0.2%) vs 18 (0.2%)	18 (0.2%) vs 27 (0.3%)	27 (0.3%) vs 18 (0.2%)
配對比較 HR (95%CI)	CELEBREX vs. Naproxen	CELEBREX vs. Ibuprofen	Ibuprofen vs. Naproxen
MACE	0.97 (0.83, 1.12)	0.87 (0.75, 1.01)	1.11 (0.69, 1.29)
CV死亡 ^a	0.78 (0.57, 1.07)	0.84 (0.61, 1.16)	0.93 (0.69, 1.26)
致命或非致命性MI ^b	1.09 (0.79, 1.50)	0.84 (0.62, 1.14)	1.29 (0.95, 1.76)

致命或非致命性中風^b血管重建^a因UA而住院^a因TIA而住院^a

0.82 (0.57, 1.18)

1.01 (0.69, 1.47)

0.81 (0.56, 1.17)

1.07 (0.87, 1.33)

0.87 (0.71, 1.07)

1.23 (1.00, 1.52)

0.86 (0.60, 1.23)

0.84 (0.59, 1.21)

1.02 (0.72, 1.44)

0.99 (0.51, 1.90)

0.66 (0.37, 1.20)

1.50 (0.83, 2.73)

改良意向治療分析(mITT，停止治療後30天，或截至第43個月)

N

8030

7990

7933

發生事件受試者 (%)

MACE

247 (3.1%)

284 (3.6%)

253 (3.2%)

CV死亡

35 (0.4%)

51 (0.6%)

49 (0.6%)

非致命性MI

58 (0.7%)

76 (1.0%)

53 (0.7%)

非致命性中風

43 (0.5%)

32 (0.4%)

45 (0.6%)

因UA而住院

46 (0.6%)

49 (0.6%)

44 (0.6%)

血管重建

132 (1.6%)

158 (2.0%)

122 (1.5%)

因TIA而住院

12 (0.1%)

21 (0.3%)

16 (0.2%)

配對比較 HR (95%CI)

CELEBREX vs. Naprox
enCELEBREX vs. Ibuprof
enIbuprofen vs. Naprox
en

MACE

0.95 (0.80, 1.13)

0.82 (0.69, 0.97)

1.17 (0.98, 1.38)

CV死亡

0.69 (0.45, 1.07)

0.64 (0.42, 0.99)

1.08 (0.73, 1.60)

非致命性MI

1.06 (0.73, 1.54)

0.72 (0.51, 1.01)

1.48 (1.04, 2.11)

非致命性中風

0.93 (0.61, 1.42)

1.26 (0.79, 1.98)

0.74 (0.47, 1.16)

因UA而住院

1.02 (0.67, 1.54)

0.89 (0.59, 1.33)

1.16 (0.77, 1.74)

血管重建

1.06 (0.83, 1.35)

0.78 (0.62, 0.99)

1.35 (1.07, 1.72)

因TIA而住院

0.73 (0.35, 1.55)

0.54 (0.26, 1.09)

1.38 (0.72, 2.64)

縮寫：BID = 每日兩次；CI = 信賴區間；CV = 心血管；HR = 風險比；ITT = 意向治療、MACE – 重大不良心血管事件；MI = 心肌梗塞；mITT = 改良意向治療；N = 組內受試者數；TIA = 短暫性腦缺血發作 (APTC複合終點加上冠狀動脈血管重建，或因不穩定心絞痛或短暫性腦缺血發作而住院)；TID = 每日3次；UA = 不穩定心絞痛。

*MACE = APTC複合終點加上冠狀動脈血管重建，或因不穩定心絞痛或短暫性腦缺血發作而住院在MACE終點的目標ITT族群中，治療藥物間的配對比較並沒有顯著差異

^a MACE組成終點

^b 共通組成終點 = 包含致命/非致命性結果 (三級終點) 的MACE複合終點。

針對mITT和ITT的胃腸道事件分析之敘述呈現於下方表7。

表7. 治療中裁定腸胃道終點

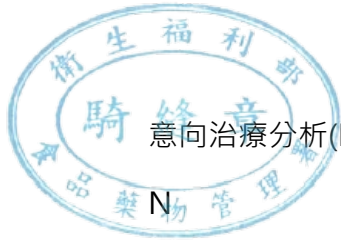
	CELEBREX 100-200毫克BID	Ibuprofen 600-800毫克TID	Naproxen 375-500毫克BID
意向治療分析(ITT，截至第30個月)			
N	8072	8040	7969
發生事件受試者， n(%)			
CSGIE	55(0.7%)	72 (0.9%)	56 (0.7%)
源自GI的IDA	33 (0.4%)	64 (0.8%)	69 (0.9%)
配對比較 HR (95%CI)	CELEBREX vs. Naprox en	CELEBREX vs. Ibuprof en	Ibuprofen vs. Naprox en
CSGIE	0.97 (0.67, 1.40)	0.76 (0.53, 1.08)	1.27 (0.90, 1.81)
源自GI的IDA	0.47 (0.31, 0.71)	0.51 (0.33, 0.77)	0.92 (0.65, 1.29)
改良意向治療分析(mITT，停止治療後30天，或截至第43個月)			
N	8030	7990	7933
發生事件受試者，n(%)			
CSGIE	27 (0.3%)	59 (0.7%)	52 (0.7%)
源自GI的IDA	27 (0.3%)	58 (0.7%)	66 (0.8%)
配對比較 HR (95%CI)	CELEBREX vs. Naprox en	CELEBREX vs. Ibuprof en	Ibuprofen vs. Naprox en
CSGIE	0.51 (0.32, 0.81)	0.43 (0.27, 0.68)	1.16 (0.80, 1.69)
源自GI的IDA	0.39 (0.25, 0.62)	0.43 (0.27, 0.68)	0.91 (0.64, 1.29)

*CSGIE (臨床顯著腸胃道事件) = 下列項目的複合；胃十二指腸出血；胃出口阻塞；胃十二指腸、小腸或大腸穿孔；大腸出血；小腸出血；原發位置不明的急性GI出血，包括假設性小腸出血；有症狀之胃或十二指腸潰瘍

**IDA (缺鐵性貧血) = 臨床顯著之源自GI的缺鐵性貧血，或Hct及/或Hgb降低 (定義為與基準值相比Hct減少 ≥ 10 點及或 Hgb 降低 ≥ 2 克/分升)

在CSGIE終點的目標ITT族群中，治療藥物之間的配對比較並沒有出現顯著差異 (數據未顯示)。針對源自GI的缺鐵性貧血終點則觀察到有顯著差異 (celecoxib vs naproxen; celecoxib vs ibuprofen) 與無顯著差異 (ibuprofen vs naproxen)，與上方所呈現的數據一致。

針對mITT的臨床顯著腎臟事件*、因CHF和高血壓而住院之分析之敘述呈現於下方表8。



CELEBREX
100-200毫克BID

Ibuprofen
600-800毫克TID

Naproxen
375-500毫克BID

意向治療分析(ITT，截至第30個月)

N	8072	8040	7969
發生初次事件受試者	118 (1.5%)	166 (2.1%)	139 (7.1%)

發生事件受試者，n(%)

腎臟事件*	57 (0.7%)	92 (1.1%)	71 (0.9%)
因CHF而住院	45(0.6%)	46 (0.6%)	48 (0.6%)
因高血壓而住院	24 (0.3%)	40 (0.5%)	34 (0.4%)
配對比較 HR (95%CI)	CELEBREX vs Naproxen	CELEBREX vs Ibuprofen	Ibuprofen vs Naproxen
發生任何事件受試者	0.83 (0.65, 1.07)	0.70 (0.55, 0.89)	1.19 (0.95, 1.49)
腎臟事件*	0.79 (0.56, 1.12)	0.61 (0.44, 0.85)	1.29 (0.95, 1.76)
因CHF而住院	0.92 (0.61, 1.39)	0.98 (0.65, 1.47)	0.95 (0.63, 1.42)
因高血壓而住院	0.69 (0.41, 1.17)	0.59 (0.36, 0.99)	1.17 (0.74, 1.84)

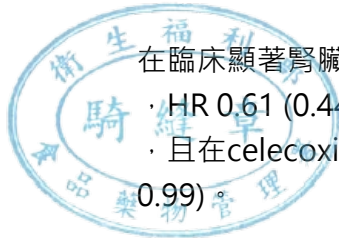
改良意向治療分析(mITT，停止治療後30天，或截至第43個月)

N	8030	7990	7933
---	------	------	------

發生事件受試者，n(%)

腎臟事件	42 (0.5%)	73 (0.9%)	62 (0.8%)
因CHF而住院	28 (0.3%)	38 (0.5%)	35 (0.4%)
因高血壓而住院	25 (0.3%)	37 (0.5%)	32 (0.4%)
以上任一事件	89 (1.1%)	139 (1.7%)	120 (1.5%)
配對比較 HR (95%CI)	CELEBREX vs. Naproxen	CELEBREX vs. Ibuprofen	Ibuprofen vs. Naproxen
腎臟事件	0.66 (0.44, 0.97)	0.54 (0.37, 0.79)	1.21 (0.86, 1.70)
因CHF而住院	0.77 (0.47, 1.27)	0.70 (0.43, 1.13)	1.12 (0.71, 1.77)
因高血壓而住院	0.76 (0.45, 1.28)	0.64 (0.39, 1.07)	1.18 (0.74, 1.90)
以上任一事件	0.72 (0.55, 0.95)	0.60 (0.46, 0.79)	1.19 (0.93, 1.52)

*腎臟事件包括複合之預先定義肌酸酐上升 (驗證血清肌酸酐值 ≥ 2.0 毫克/分升 (177微莫爾/升) 以及增加 ≥ 0.7 毫克/毫升 (62微莫爾/升))，或因急性腎衰竭 (定義為血清肌酸酐翻倍或確定為高血鉀合併血清肌酸酐上升 $\geq 50\%$) 而住院，或開始接受血液或腹膜透析。



在臨床顯著腎臟事件終點的目標ITT族群中，只有celecoxib與ibuprofen間的配對比較出現顯著差異，HR 0.61 (0.44, 0.85)，針對因鬱血性心臟衰竭而住院的發生率，不同治療藥物間並未出現顯著差異，且在celecoxib與ibuprofen的比較中觀察到顯著較低的因高血壓住院發生率，HR 0.59 (0.36, 0.99)。

全死因死亡

在mITT族群中，celecoxib、naproxen和ibuprofen分別造成53 (0.7%)、79 (1.0%) 和73 (0.9%) 起死亡個案。在ITT族群中，celecoxib、naproxen和ibuprofen分別造成132 (1.6%)、163 (2.0%) 和142 (1.8%) 起死亡個案。在各項治療的配對比較中未觀察到顯著差異。全死因死亡為三級複合終點的其中一項分析項目，但應注意此分析未經過多重調整。

動態血壓監測 (ABPM)子研究

在PRECISION-ABPM子研究內，第4個月可分析之共444名病人中，以100毫克每日兩次的劑量使用celecoxib會使平均24小時收縮壓 (SBP) 降低0.3毫米汞柱，但在ibuprofen和naproxen使用劑量下會使平均24小時SBP分別上升3.7與1.6 毫米汞柱。這些改變導致celecoxib與ibuprofen間出現統計學顯著且具臨床意義的差距3.9毫米汞柱 ($p=0.0009$)，而celecoxib與naproxen間則有非統計學顯著之差異1.8毫米汞柱($p=0.119$)。

12.6 特殊研究

預防腺瘤性息肉研究(NCT00005094和NCT00141193)：

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栓塞事件、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。

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病人和2,200位RA病人所進行的前瞻性長期安全性結果研究。病人分別接受CELEBREX 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CELEBREX ($n=3,987$) 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 : 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/注意事項(5.1.4)]。

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9。表9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使用者發生胃腸道 (GI) 事件的危險性比較高所致。

表9：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 [%])

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/注意事項(5.1.2)，以及副作用/不良反應(8.1)]。

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栓塞不良反應 (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者發生嚴重心血管栓塞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。在CLASS研究中，接受CELEBREX 400毫克每日兩次 (OA建議劑量的4倍、RA建議劑量的2倍)、ibuprofen 800毫克每日三次和diclofenac 75毫克每日兩次治療的病人在第9個月發生周邊水腫的Kaplan-Meier累計比率分別為4.5%、6.9%和4.7%。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%。

內視鏡檢查研究：短期使用CELEBREX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 (GI) 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CELEBREX治療的病人中觀察到嚴重且具臨床意義的上胃腸道 (GI) 出血現象[見警語/注意事項(5.1.2)及臨床試驗資料(12.6)]。

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，就臨床相關的胃腸道 (GI) 結果而論，CELEBREX與diclofenac在統計學上並沒有差別[見臨床試驗資料(12.6)]。

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的臨床相關胃腸道 (GI) 結果。

在內視鏡研究中，約有11%的病人併服aspirin (≤ 325 mg/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。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2~1000粒鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

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

15 其他

版本：USPI 202104-7 (MOH20240207)

製造廠

Viatri Pharmaceuticals LLC

KM. 1.9 ROAD 689, VEGA BAJA, PUERTO RICO 00693

久裕企業股份有限公司

桃園市桃園區大林里興邦路43巷2之1號4樓，3樓，1樓A區

PFIZER MANUFACTURING
DEUTSCHLAND GMBH

BETRIEBSSTATTE FREIBURG, MOOSWALDALLEE 1, 79090
FREIBURG, GERMANY

藥商

暉致醫藥股份有限公司

臺北市信義區信義路 5 段7號27樓