



## 希樂葆膠囊200毫克 CELEBREX<sup>®</sup> Capsule 200 mg

200毫克 衛署藥輸字第023177號

### 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，緩解僅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**醫語和注意事項(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。

授予這些劑量時，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 僅直性脊椎炎(AS)

為治療僅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。

#### 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) 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—特殊族群。[見**醫語和注意事項(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代謝不良者的患者(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

### 4. 禁忌症

CELEBREX禁用於：

- 已知對celecoxib、aspirin或其它NSAIDs過敏的患者。
- 曾對磺胺脞(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**醫語和注意事項(5.7, 5.12)**]。
- 治療冠狀動脈繞道手術(CABG)後的疼痛症狀[見**醫語和注意事項(5.1)**]。
- 活動性消化道出血的患者[見**醫語和注意事項(5.4)**]。

### 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族群病人，應特別謹慎使用。

#### 5.1 心血管血栓性塞事件

長期使用CELEBREX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腺癌預防試驗)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選擇性與有些非選擇性的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有較高的風險。為使接受CELEBREX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期程。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會緩和或使用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**醫語和注意事項(5.4)**]。

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)**]。

#### 5.2 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**臨床研究(14.5)**]。

#### 5.3 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(6.1)**]。在CLASS研究中[見**臨床研究 (14.5)**]，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 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。

#### 5.4 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日接受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**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潰瘍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期程。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。對於高危危險病人，應考慮採用其他不含NSAIDs的治療方法。CELEBREX對活動性腸胃道出血的患者是禁忌。

#### 5.5 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，包括黃疸及致死性暴發性肝炎、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，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。

#### 5.6 腎臟作用

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，也曾發生腎毒性。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、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，CELEBREX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。

### 5.7 類過敏反應

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上市後的服用經驗中，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(4)**]、**注意事項(5.7)**]。萬一發生類過敏反應，應緊急就醫診治。

### 5.8 皮膚反應

CELEBREX是一種磺胺脞，可能引起嚴重而可能致死的皮膚不良反應，例如剝落性皮炎、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。

### 5.9 懷孕

CELEBREX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)**]。

### 5.10 皮質類固醇的治療

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。

### 5.11 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(12.2)**]。

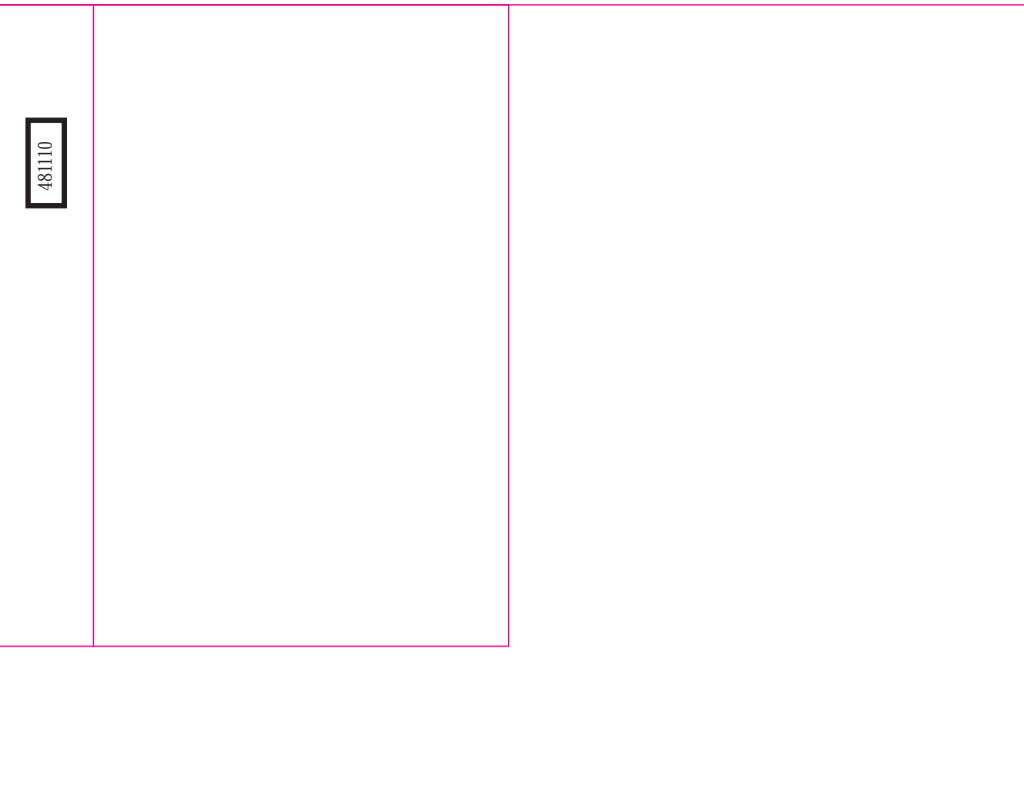
### 5.12 原先已患有氣喘

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CELEBREX，而原先已有氣喘之患者使用時亦應小心。

### 5.13 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。



### 5.14 發炎

CELEBREX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。

### 5.15 與NSAID併用

應避免將CELEBREX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。

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，也无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。

	CBX N=4146	安慰劑 N=1864	NAP N=1366	DCF N=387	IBU N=345
<b>胃腸道</b>					
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%
<b>全身</b>					
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%
<b>中樞及周邊神經系統</b>					
頭暈	2.0%	1.7%	2.6%	1.3%	2.3%
頭痛	15.8%	20.2%	14.5%	15.5%	15.4%
<b>精神</b>					
失眠	2.3%	2.3%	2.9%	1.3%	1.4%
<b>呼吸系統</b>					
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%
<b>皮膚</b>					
皮疹	2.2%	2.1%	2.1%	1.3%	1.2%

CBX = CELEBREX 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，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 (100–200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、口臭、嘔吐、嘔血、高血壓惡化、心絞痛、冠狀動脈障礙、心肌梗塞

#### 心血管

過敏惡化、過敏反應、胸痛、無特征性囊腫(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

#### 全身

中樞及周邊神經系統 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

肝功能異常、SGOT升高、SGPT升高

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

#### 代謝與營養

關節痛、關節病、肌肉疼痛、滑囊炎、腱炎

#### 肌肉骨骼

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、嗜睏

#### 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% (**斜體字**表示僅見於上市後服用經驗中的個別報告)：

#### 心血管

昏倒、充血性心衰竭、心臟纖維顫動、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

#### 腎臟

[見**藥品交互作用(7.1)**]

#### 皮膚

急性腎衰竭、間質性肺炎

多形性紅斑、剝落性皮炎、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物反應或過敏反應

敗血症、猝死、過敏反應、血管性水腫

### 全身

#### 6.2 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CELEBREX 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，CELEBREX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，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%。

#### 6.3 其它的核准前研究

**僅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O/A/R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CELEBREX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)**]。

這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(治療期最長達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：

CELEBREX (每天400至800毫克)	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CELEBREX組患者中的發生率為≥0.1%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、實性心搏徐緩、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：

