



即克痛® Ecopain®

膠囊 200毫克
Capsules 200mg

CEC2-004
衛部藥製字第058217號

【警 言】 腸外傷和胃腸道(GI)事件危險

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

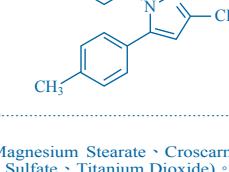
胃腸道(GI)出血、潰瘍及穿孔：

NSAIDs導致增加嚴重胃腸道(GI)不良事件危險，包括引致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間任何時間而未必有顯示症狀。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[見警語和注意事項-胃腸道(GI)出血、潰瘍及穿孔]。

【說明】 依文獻記載

決定使用Celecoxib之前，應該仔細考慮Celecoxib和其它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，作為最短的治療[見警語和注意事項]。

Celecoxib的化學名為4-[5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide，為具有兩個芳香族取代基的pyrazole。



[成 分] 每膠囊中含：Celecoxib.....200 mg

【成 分】

Lactose, Sodium Lauryl Sulfate, Magnesium Stearate, Croscarmellose Sodium, Polyvinylpyrrolidone, Capsule #2 (Gelatin, Sodium Lauryl Sulfate, Titanium Dioxide)。

【適 应 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痛風。緩解僵直性脊椎炎之症狀與徵兆。

【用法用量】

一般性藥物指針：決策使用Celecoxib之前，應該仔細考慮Celecoxib和其它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，作為最短的治療[見警語和注意事項]。

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，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。

緩解急性疼痛及治療原發性痛風

第一次建議起始劑量為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。

特殊族群

中度肝功能損傷病人（Child-Pugh分級B級）Celecoxib的每日建議劑量必須降低50%。對於嚴重肝功能損傷病人，不建議使用Celecoxib [見臨床藥理學-特殊族群]。[見警語和注意事項-心臟衰竭與水腫、特殊族群之使用-肝功能損傷及臨床藥理學-藥物動力學]。

CYP2C9受質代謝不良者：根據基因型質或先前的病史/使用其它CYP2C9受質（如warfarin、phenytoin）的經驗而確定或疑似為CYP2C9受質代謝不良的病人（如CYP2C9*3/3），投予Celecoxib時應謹慎。應考慮從最低建議劑量的半開始治療。[見特殊族群之使用-CYP2C9受質代謝不良者及臨床藥理學-藥物動力學]。

本藥須由醫師處方使用。

【禁 忌】 依文獻記載

Celecoxib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[見警語和注意事項-全身性過敏反應，嚴重皮膚反應]。

· 曾於服用aspirin或其它NSAIDs之後出現氣喘、尋麻疹、或其它過敏反應的病人。此類病人曾有對NSAIDs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-全身性過敏反應，與aspiren或尋麻疹反應有關的過敏化]。

· 在接受冠狀動脈繞道手術(Coronary artery bypass graft, CABG)之後14天內禁用本藥[見警語和注意事項-心臟衰竭與水腫]。

· 曾對磺酰胺(sulfonamides)產生過敏反應的病人。

[警 言] 依文獻記載

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-全身性過敏反應，嚴重皮膚反應]。

曾於服用aspirin或其它NSAIDs之後出現氣喘、尋麻疹、或其它過敏反應的病人。此類病人曾有對NSAIDs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-全身性過敏反應，與aspiren或尋麻疹反應有關的過敏化]。

在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-心臟衰竭與水腫]。

· 曾對磺酰胺(sulfonamides)產生過敏反應的病人。

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），可觀察到橫膈和氣管的發生率呈現比例依賴性增加。在大鼠中，於胚胎早期發育期間接受Celecoxib之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，會造成著床前之流產。

對大鼠投予最高100 mg/kg/天的口服劑量（根據AUC₀₋₂₄值，約為200 mg/每天兩次產生之人體暴露量的7倍），未有Celecoxib導致生產或分婏延遲的證據。Celecoxib對懷孕婦女之產生及分娩的影響尚無所知。

授乳

風險摘要

目前總共涵蓋12位授乳婦女的已發表報告中所獲得的有限數據顯示，Celecoxib在乳汁中的含量甚低：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%。在一份涵蓋着兩種餵母乳之嬰兒（17個月大與22個月大）的報告中，並未發現不良事件。授乳婦女應使用Celecoxib時應特別謹慎。應同時考量餵母乳在發育和健康方面的效益。母親在臨牀上對Celecoxib的需求，以及Celecoxib或共存之母體疾病可能對餵母乳嬰兒造成的任何不良反應。

具有生育能力的女性和男性

女性

根據作用機轉，使用透過前列腺素媒介的NSAIDs（包括Celecoxib），可能使卵巢濁泡延遲或無法破裂，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，使用前列腺素合成抑制劑有可能抑制卵子所必需的前列腺素媒介之濁泡破裂現象。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）。

老年人

老年病人比年輕人更容易發生與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[見警語和注意事項-心血管栓塞事件、胃腸道(GI)出血、潰瘍及穿孔、肝毒性、腎毒性、高血壓和高血鉀]。

在臨牀試驗接受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。在這些接受者與較年輕的受試者之間，並未觀察到有效性和耐受性有顯著的差異。藉測量GFR、尿BUN及肌酐(creatinine)來比較腎功能，並藉測量出血時間和山小板凝集來比較選小板抑制的臨牀試驗顯示，年老蒼老在輕度受試者的結果沒有差異，但和其它NSAIDs一樣，當選小板抑制劑的劑量在老人多數情況下，上市後主動報的約9%在胃腸道(GI)疾病和急性衰弱案例，而在老年比年輕的病人多數情況下，急性衰弱和急性高血壓、高血鉀和高血鉀。

肝功能損傷

對於有中度肝功能損傷（Child-Pugh分級B級）的病人，Celecoxib膠囊劑的每日建議劑量應降低50%。Celecoxib不建議用於有重度肝功能損傷的病人[見用法用量及臨床藥理學-藥物動力學]。

腎功能損傷

Celecoxib不建議用於有嚴重腎功能損傷的病人[見警語和注意事項-腎毒性及高血鉀及臨床藥理學-藥物動力學]。

CYP2C9受質代謝不良者

對於根據基因型或先前的病史/使用其它CYP2C9受質（如warfarin或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使用Celecoxib[見用法用量-緩解急性疼痛及治療原發性痛經及臨床藥理學-藥物動力學]。

[遇量]依文獻記載

NSAIDs急性中毒的症狀通常隨於疲倦、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。過去會發生胃腸道(GI)出血；而高血壓、急性胃衰竭、呼吸抑制及昏迷亦曾發生，但相當罕見[見警語和注意事項-心血栓塞事件、胃腸道(GI)出血、潰瘍及穿孔、高血壓、腎毒性及高血鉀]。

在臨牀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益處。

萬位病人NSAIDs投予的劑量過高，應予以支持性及症狀治療。沒有特定的解毒藥。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/或洗胃（成人：60至100 ml，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。

[酶]臨牀藥理學-依文獻記載

作用機制

Celecoxib具有止痛、抗發炎及解熱的活性。

一般認為Celecoxib的作用乃是抑制前列腺素(prostaglandin)之合成，主要經由抑制第二環氧化酶(cyclooxygenase-2, COX-2)。

Celecoxib是體外前列腺素合成的強效抑制劑。治療期間達成的Celecoxib濃度會在體內產生效應。在動物模型中，前列腺素可使傳導神經敏化，並增強舒緩胺(bradykinin)誘發疼痛的作用。前前列腺素是發炎作用的媒介物質。由於Celecoxib是前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。

藥物吸收

Celecoxib在胃遠端十二指腸吸收最佳，以600 mg每次服用7天之多劑量下，高於建議劑量。

Celecoxib吸收後，與之結合的蛋白質約為65%，並與血漿蛋白結合的濃度降低，即 C_{max} 降低37%，而AUC降低10%。給予單次劑量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，以降低吸收。

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的總體全身藥量吸收(AUC)都相同。以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 $t_{1/2}$ 無任何明顯改變[見用法用量]。

分布

在臨牀劑量範圍內，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，與之，酸性蛋白結合的結合率則一樣。穩定狀態擬以分佈體積(V_d/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

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、對應之羧酸及非尿酸化物。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。尿液與糞便中之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物。本藥的低溶解度似乎會延緩吸收過程，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，但這些增加僅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-緩解急性疼痛及治療原發性痛經及特殊族群之使用-肝功能損傷]。

研究

藥物研究顯示，Celecoxib在輕度（Child-Pugh分級A級）及中度（Child-Pugh分級B級）肝功能損傷病人體內的穩定狀態AUC分別比健康受試者高出40%及180%。中度肝功能損傷病人用Celecoxib[見用法用量-緩解急性疼痛及治療原發性痛經及特殊族群之使用-肝功能損傷]。

肝功能損傷

藥物研究顯示，Celecoxib在慢性腎功能損傷病人（GFR 35-60 mL/分鐘）體內的AUC大約比正常人低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。尚未對腎功能損傷病人進行研究。與其它NSAIDs相似，不建議重度腎功能損傷病人用Celecoxib[見警語和注意事項-腎性和高血鉀]。

藥物相互作用

藥品交互作用試驗：Celecoxib並不是細胞色素P450 2C9、2C19或3A4的抑制劑。

活體研究

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]。

劑劑

在一個項目對健康受試者所進行的研究中，和單獨使用鋅劑的受試者相比較，使用鋅劑450毫克每日兩次併用Celecoxib 200毫克每日兩次之受試者的穩定狀態鋅劑血中濃度會升高17%[參見藥品交互作用]。

Fluconazole

和每日一次200毫克的fluconazole合併投予會使Celecoxib的血中濃度升高兩倍。這種升高的現象乃是Celecoxib透過P450 2C9代謝的作用為fluconazole所抑制的結果[參見藥品交互作用]。

其它藥物

曾在活體研究中探討過Celecoxib對glyburide及ketoconazole[參見藥品交互作用]；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。A項總共湧蓋8位同型CYP2C9*3/*3基因型受試者之已發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*3基因型的受試者高出至3倍。目前尚未針對有其它CYP2C9多型性表現（如*2、*3、*6、*9*及*11）的受試者評估Celecoxib的藥物動力學。同型*3/*3基因型在各種不同族羣中的表現頻率估計約0.3%至1.0%。

[用法用量-緩解急性疼痛及治療原發性痛經及特殊族群之使用-CYP2C9受質代謝不良者]

[酶]臨牀藥理學-依文獻記載

致突變性

Celecoxib沒有致突變性。

生殖毒性

Sprague-Dawley大鼠分別給予高劑量Celecoxib 200 mg/kg/10 mg/kg之口服劑量（根據AUC₀₋₂₄值，約為體劑量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劑量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之暴露量的11倍）。不會損害雌性或雌性大鼠的生育力。

突變性

Ames試驗及中國食藥局(CH)細胞突變試驗的結果顯示，Celecoxib沒有致突變性。

生殖毒性

Celecoxib可以顯著減輕關節的疼痛、壓痛和關節僵硬。

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之有效性類似，但較Celecoxib 50 mg BID之治療效果要好。Celecoxib之100 mg BID或200 mg BID的劑量下，其有效性和naproxen 500 mg BID類似。Celecoxib 200 mg BID之療效並不比100 mg BID更大。每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。

類風濕性關節炎(RA)

相較於安慰劑，Celecoxib可以顯著減輕關節的疼痛、壓痛和關節僵硬。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之有效性類似，都相當於naproxen 500 mg BID。

RA

在RA研究中，發現有或未併有膝部炎變（如膝蓋積液不足，以及細微至小幅度的細筋膜擴張），其積液的發生率有升高的現象。這些生髮能力方面的發現雖然明顯與治療有關，但其發生率與嚴重程度並未隨劑量而升高，在以Celecoxib治療幼犬或成犬的研究中，並未發現類似的生髮影響。目前尚不知道這些發現的臨床意義。

[酶]臨牀研究-依文獻記載

骨關節炎(OA)

Celecoxib可以顯著減輕關節的疼痛、壓痛和關節僵硬。

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對膝及腕關節骨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之有效性類似，都相當於naproxen 500 mg BID。

膝部骨關節炎

在膝部骨關節炎，Celecoxib可緩解急性和慢性疼痛。

心臟

心臟研究結果：Celecoxib與Ibuprofen或Naproxen相比，對心臟的影響較少。

心臟

在心臟研究中，發現有或未併有膝部炎變（如膝蓋積液不足，以及細微至小幅度的細筋膜擴張），其積液的發生率有升高的現象。這些生髮能力方面的發現雖然明顯與治療有關，但其發生率與嚴重程度並未隨劑量而升高，在以Celecoxib治療幼犬或成犬的研究中，並未發現類似的生髮影響。

心臟

心臟研究結果：Celecoxib與Ibuprofen或Naproxen相比，對心臟的影響較少。

心臟

心臟研究結果：Celecoxib與Ibuprofen或Naproxen相比，對心臟的影響較少。

心臟

心臟研究結果：Celecoxib與Ibuprofen或Naproxen相比，對心臟的影響較少。

心臟

心臟研究結果：Celecoxib與Ibuprofen或Naproxen相比，對心臟的影響較少。

#####