

警語：嚴重心血管和胃腸道(GI)事件危險

心血管檢查事件：

1. NSAIDs藥品可能增加發生嚴重心血管檢查事件之風險，包括心肌梗塞和心衰竭，且可能為致命的。此風險可能發生在使用該類藥品的初期，且使用藥物時間越長，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：

1. NSAIDs導致增加嚴重胃腸道(GI)不良事件危險包括可能引發致命的腸道的出血、潰瘍及穿孔。這些事件可能發生在治療期間內且沒有警告症狀。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)]。



希樂葆膠囊200毫克 CELEBREX® 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，緩解慢性非特異性關節炎之症狀與徵兆。

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[見警語和注意事項(5)]。

2. 用法用量

2.1 一般性用藥指示

本藥須由醫師處方使用
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[見警語和注意事項(5)]。

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 mg至200 mg。

2.4 直性背椎炎(AS)

為治療直性背椎炎的徵象及症狀，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。

2.5 緩解急性疼痛及治療原發性經痛

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

肝腎功能損傷

中度肝功能損傷病人(Child-Pugh分級B級)CELEBREX的每日建議劑量必須降低50%。對於嚴重肝功能損傷病人，不建議使用CELEBREX[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)及腎臟藥理學(12.3)]。

CYP2C9受質代謝不良者

對根據基因型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)，投予celecoxib時應謹慎。應考慮從最低建議劑量的三分之一開始治療。[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(5.7, 5.9)]。
- 曾服用aspirin或其它NSAIDs之後出現氣喘、哮喘、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)]。
- 曾對磺胺類(sulfonamides)產生過敏反應的病人。

5. 警語和注意事項

5.1 心血管檢查事件

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，發現使用該類藥物三年，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檢查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個月內，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。

在APC試驗(CELEBREX除痛預防試驗)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均為安慰劑組的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是由心肌梗塞的發生率升高所致[見臨床研究(14.6)]。

一項名為celecoxib與ibuprofen或Naproxen整體安全性比較之前瞻性隨機分配試驗(PRECISION)的隨機分配對照試驗被用以評估低劑量COX-2抑制劑celecoxib與非選擇性NSAIDs naproxen和ibuprofen的相關心血管檢查事件。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]、非致命性心肌梗塞及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差於naproxen 375至500毫克每日兩次及ibuprofen 600到800毫克每日三次[見臨床研究(14.5)]。

為減少最嚴重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低有效劑量。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，即使在先前未出現心血管相關不良症狀。病人需要告知嚴重心血管不良事件之症狀以及發生時的處理方式。沒有一致的證據證明同時使用aspirin和服用NSAID伴隨的嚴重心血管檢查事件的危險性增加。而同時服用aspirin和NSAID(如CELEBREX)確實會增加嚴重胃腸道(GI)事件的危險性[見警語和注意事項(5.2)]。

冠狀動脈繞道手術(CABG)後

一項大型臨床試驗顯示，在接受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，出現心肌梗塞、心血管死亡及二次發生意外死亡等情形增加。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，而未使用NSAIDs者之死亡率則為12/100人。雖然使用NSAIDs者第一年後之死亡率逐年下降，但其第一年內死亡率仍相對較高。因此，應避免使用本藥品於最近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臟缺血之症狀。

5.2 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、潰瘍及穿孔等嚴重且可能致命的胃腸道(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治療時發生嚴重消化不良事件的病人中，每5人只有1人有症狀。由NSAIDs引起的消化不良潰瘍、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

先有消化不良性潰瘍和/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、同時服用口服皮質類固醇、抗血小板藥物(如 aspirin、抗凝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試驗中的所有病人，九個月時複雜性和症狀性潰瘍的發生率為0.78%，在併服劑量aspirin (ASA)的病人則為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(14.6)]。

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。
- 除非預期發生嚴重出血的風險，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)潰瘍及出血的徵兆和症狀。
- 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況下，應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(7.7)]。

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病個案，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，肝功能指數和酶有上升的大於等於1.2倍且小於3.0倍正常值上限。在CELEBREX組中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%。

應告知病人肝毒性有哪些警告徵象和症狀(如噁心、疲勞、無精打采、腹痛、瘙癢、黃疸、右上腹壓痛，以及「類流感」症狀)。如果出現與腹痛一致的臨床徵象和症狀，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。

5.4 高血壓

NSAIDs (包括CELEBREX)可能導致新的高血壓發覺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削弱[見藥品交互作用(7)]。見臨床研究(14.5, 14.6)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)。

5.5 心臟衰竭與水腫

隨臨床研究結果顯示，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物，其心臟衰竭、因有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模糊，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[見臨床研究(14.6)]，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，在9個月時週水腫的Kaplan-Meier累積發生率分別為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。

5.6 腎毒性和高血鉀

腎毒性

長期投予NSAIDs可能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濾液具有作用的病人，也會發生腎毒性。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、肝功能受損的病人。NSAIDs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。

目前對CELEBREX臨床試驗，還沒有關於晚期腎臟疾病病人使用本藥品的資料。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前應先補治其血容積狀況。針對腎功能或肝功能損傷、心衰竭、脫水或低血容積病人，施用CELEBREX期間應監測腎功能[見藥品交互作用(7)]。除非預期致高危險性腎功能惡化的風險，否則CELEBREX應避免用於晚期腎病病人。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損傷的病人，也曾通報血鉀濃度的上升(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鈉血症。應密切監視。

5.7 全身性過敏反應

一些病人對celecoxib過敏的徵象，以及對aspirin敏感的徵象。病人中，過去有無對celecoxib過敏的全身性過敏反應的病例。CELEBREX是一種磺胺類，而NSAIDs與磺胺類藥物可能會有交叉反應。在某些嚴重的人身上引起過敏反應，包括全身性過敏反應及/或在某些嚴重病人的觀察作[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 部分心臟病急性性有關的氣喘發作惡化

一些氣喘病人急性性有關的氣喘發作惡化，其表現可能包括慢性鼻竇炎及其他鼻竇炎；嚴重且可能致死的支氣管痙攣；和/或無法服用aspirin及其他NSAIDs。由於在這些病人中曾通報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[見禁忌症(4)]。將CELEBREX用於已有氣喘徵象的病人(無已知之aspirin敏感性時)，應監測病人身上是否有過敏徵象和症狀的變化。

5.9 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、剝脫性皮炎及Stevens-Johnson症候群(SJS)、毒性表皮剝脫症(TEN)、嗜酸性球增多症合併全身性症狀的藥物反應(DRESS)，以及急性廣泛性表皮剝脫症(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，而且一出現於或於任何其他過敏徵象時，即應停用CELEBREX。CELEBREX應避免用於對NSAIDs發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CELEBREX[見特殊族群之使用(8.1)]。

5.11 血液毒性

接受NSAID治療的病人發生產生，這可能是因隱性或完全失血、體液滯留，或藥物對紅血球產生或產生一種任何貧血徵象或症狀所致。接受CELEBREX治療的病人如經任何貧血徵象或症狀，應監測其血紅素或血球比容(hematocrit)。

在對嚴重的胃腸道(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治療的病人應考慮使用全血球計數器)和針劑長期接受NSAID治療的注意事項(5.2, 5.3, 5.5, 5.6)]。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。這種檢驗異常的臨床意義尚未確定。

6. 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)]。
• 心臟衰竭和水腫[見警語和注意事項(5.5)]。
• 腎毒性和高血鉀[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

關於CELEBREX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，也無法反映實際中的發生率。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有基礎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 mg接受800 mg (400 mg BID)的每日劑量。約有3,900人服用此種劑量的CELEBREX長達6個月以上，每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

列出在以上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性試驗中，≥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1：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)					
腸道	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%
肺炎	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 200毫克或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，最嚴重停止治療的不良反應是消化不良及腹瀉(分別為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、胃食管反流病、痔瘡、食道裂孔疝氣、胃囊、口乾、口臭、嚴重嘔吐、高血壓惡化、心臟病、冠狀動脈隆脹、心肌梗塞

心血管

過敏、過敏反應、胸痛、無特異性囊腫(Cyst NOS)、全身水腫、臉部水腫、發燒、發燒紅、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
心悸、心悸過速

心跳速率與節律

肝膽系統 肝臟酶升高(包括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、低鈉血症、NPN升高、肌酸肝升高、鹼性磷酸酶升高、體重增加

肌肉骨骼

關節痛、關節炎、肌肉疼痛、滑囊炎、腱炎、癆瘵、鼻出血、血小板減少

精神

厭食、焦慮、食慾增加、抑鬱、神經過敏、嗜睡

血液

貧血 支氣管炎、支氣管痙攣、支氣管痙攣惡化、咳嗽、呼吸困難、嘔吐、肺炎、斑丘疹、皮膚病、皮膚乾燥、多汗、紅斑疹、蜂窩組織炎、接觸性皮炎

泌尿系統

蛋白質尿、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%：

心衰竭、充血性心臟衰竭、心臟衰竭、肺栓塞、腦中風、周邊壞疽、血性膀胱炎
腸阻塞、腸穿孔、(GI)出血、結腸炎合併出血、食道穿孔、胰臟炎、腸阻塞(ileus) 敗血症、猝死
膽石病
血小板減少
運動失調、自殺[見藥品交互作用(7.1)]
急性腎衰竭

Celecoxib長期關節炎安全性研究(CLASS)[見臨床研究(14.6)]

血液事件：在接受CELEBREX 400毫克每日兩次治療的病人中，其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，分別為2%、7%和8%。

其它的核准前研究

直性背椎炎研究中的不良事件：在在安慰劑及活性藥物治療對照的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EOA/RA研究者所通報者大致相同。

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是接受單一劑量。在原始疼痛評估以及整形手術後疼痛試驗的病人中，使用劑量高達600 mg/天。在止痛及痛經臨床試驗中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

長期安慰劑對照性癌預防研究中的不良反應：APC試驗及PreSAP試驗中的CELEBREX建議劑量為每天400毫克至800毫克，連續治療最長達3年[見特殊族群中的預防性癌預防性研究(14.6)]。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治療之病人中所呈現的差異程度較上市前關節炎試驗中的不良反應如下：

	CELEBREX (每天400至800毫克)	安慰劑 N=1303
N=2855		
腹瀉	10.5%	7.0%
胃食逆流	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%

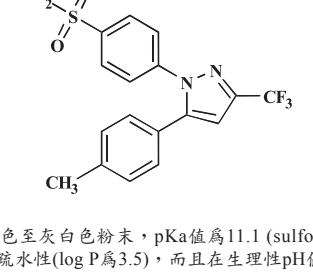
下列額外不良反應在長期癌預防之CELEBREX組病人中的發生率為0.1%至<1%，且高於安慰劑組，並且高於上市前對照性關節炎研究的報告，或在長期安慰劑對照性癌預防研究中的發生率高於上市前的對照性關節炎研究：

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、實性心臟病、心臟肥大

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)或活性炭性瀉藥。由於celecobix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。

11. 成分

CELEBREX (celecobix) 膠囊是一種非類固醇抗發炎藥物，供應劑型為內含200 mg celecobiol 的口服膠囊。其化學名為4-[[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzensulfonamide，為具有兩個芳香族取代基的pyrazole。其分子量為381.38，分子式為C₁₇H₁₄F₃N₂O₂S，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。CELEBREX 膠囊 200 毫克的非活性成分包括：單水乳劑、月桂基硫酸鈉、povidone、crosscarmellose sodium、硬脂酸鈣、titanium dioxide、明膠、sorbitan monolaurate、Ink Gold SB-3002 (shellac)、dehydrated alcohol、isopropyl alcohol、butyl alcohol、propylene glycol、strong ammonia solution、yellow ferrous oxide。

12. 臨床藥理學

12.1 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) 的合成，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 濃度會在體內產生效應。在動物模型中，前列腺素可使传入神經變得敏感，並增強舒張肌 (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。

12.2 藥效學

血小板

以正常的志願者為對象的臨床試驗中，CELEBREX 在高達 800 mg 之劑量劑量，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)，不會抑制血小板聚集，也不會延長出血時間。目前所知 CELEBREX 對血小板沒有影響，因此不能取替 aspirin 來預防心血管疾病。但仍須知 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 合成可能經由增加導致腎臟質障上升，甚至還有其他透視腎元部分的再吸收，進而導致鈉與水的滯留。在集尿管，PGE2 似乎會經由抵銷利尿劑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後暴露的暴露量，有與劑量成正比之上升現象，而更高劑量的上升則未成比例。其分布廣泛且蛋白質結合率高。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)。劑量增加對穩定態可用劑量。給予多次劑量後，可在 5 天之內更快速達到穩定狀態。表 3 列出 CELEBREX 在健康受試者體內的藥物學參數。

表 3 Celecoxib 單位劑量 (200 mg) 在健康受試者體內的藥物學參數¹

平均 (CV) PK 參數					
Cmax 毫微克/毫升	Tmax 小時	有效半衰期 (t _{1/2}) 小時	Vss/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，劑量超過 200 mg 時，Cmax 及 AUC 增加的比例低於劑量增加的比例，一般認為這是由於水藥在水溶液中的溶解度較低之故。

CELEBREX 與銻、鉛之制劑劑併服，會使 celecoxib 的血漿濃度降低，即 Cmax 降低 37%，而 AUC 降低 10%。投予 CELEBREX 膠囊劑劑量至 200 mg BID 時，不必考慮用藥機；但是更高的劑量 (400 mg BID) 應與食物一起服用，以提高吸收率。

在健康成人志願者中，以整顆膠囊吞服或將膠囊內容物混在蘋果醬上服用之方式投予 CELEBREX 時，CELEBREX 的整體全身暴露量 (AUC) 都相同。以膠囊內容物混在蘋果醬上服用之方式投予之後，Cmax、Tmax 及 t_{1/2} 皆無任何明顯改變 (見用法用量 (2))。

分布

在臨床前範圍內，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 α_1 -酸性糖蛋白的結合則較低。穩定狀態下總血漿蛋白 (Vss/F) 約 400 公升，暗示其廣泛分布於組織中。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其三種代謝物：一級醇、對應之羧酸及其原胺化合物。這些代謝物不具抑制 COX-1 或 COX-2 的活性。

代謝

Celecoxib 主要藉由細胞色素 P450 2C9 代謝。在人類血漿中已鑑定出其三種代謝物：一級醇、對應之羧酸及其原胺化合物。這些代謝物不具抑制 COX-1 或 COX-2 的活性。

Celecoxib 主要藉由肝臟代謝排出，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劑量劑量 (73% 的劑量)。尿液中也有少量的原胺化合物。本藥的低溶解度似乎會延緩吸收過程，也使得終端半衰期 (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 Cmax 比年輕人高 40%，AUC 比年輕人高 50%。老年婦女 celecoxib 的 Cmax 及 AUC 比老年男性還高，但這些增加主要是因為老年婦女的體積比較輕造成的。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

藥物學研究的綜合分析顯示，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。

肝臟功能損害

藥物學研究顯示，celecoxib 在輕度 (Child-Pugh 分級 A) 及中度 (Child-Pugh 分級 B) 肝臟功能損害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，中度肝臟功能損害病人 (Child-Pugh 分級 B) 使用 CELEBREX 膠囊劑時，CELEBREX 的每日建議劑量應降低 50%。尚未對重度肝臟功能損害病人 (Child-Pugh 分級 C) 進行研究。不建議重度肝臟功能損害病人使用 CELEBREX [見用法用量 (2.5) 及特殊族群之使用 (8.5)]。

腎臟功能損害

一項研究比較顯示，celecoxib 在慢性腎功能損害病人 (GFR 35-60 mL/分鐘) 體內的 AUC 大約比腎功能正常者低 40%。在腎臟過濾速率 (GFR) 與體積清除率之間，並未發現明顯的關聯性。尚未對重度慢性腎功能損害病人進行研究。與其他 NSAIDs 類似，不建議重度腎功能損害病人使用 CELEBREX [見醫語和注意事項 (5.6)]。

藥物交互作用試驗：

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 抑制剂 aspirin 併用時，NSAIDs 的蛋白質結合率下降，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物交互作用，請見表 2 [見藥品交互作用 (7)]。

錠劑

在一項針對健康受試者所進行的研究中，和單獨使用錠劑的受試者相比較，使用錠劑 450 毫克每日兩次合併 CELEBREX 200 毫克每日二次的受試者中的穩定狀態劑量血中濃度會升高約 17% [參見藥品交互作用 (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。這種升高的現象乃係 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 (7.5)]。

其它藥物

曾在活體研究中探討 celecoxib 與 glyburide、ketoconazole [見藥品交互作用 (7)]、phenytoin 及 tobutamide 之藥物動力學及 (或) 藥效學的藥學。結果並未發現任何具有臨床重要性的交互作用。

12.5 藥物基因學

在有會導致活性降低之基因多型性表現的病人中，CYP2C9 的活性會降低，例如某些 CYP2C9*2 及 CYP2C9*3 多型性表現的病人。自 4 項總共鑑定 8 個 CYP2C9*3 多型性受試者之已發表研究中所得的有限數據顯示，這些受試者中的 celecoxib 全身暴露要比 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 celecoxib 的藥物學表現。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. 非臨床藥理學

13.1 致毒性、致突變性、損害生育力致毒性

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) 之 5 天 (4) 或對雌性、雄性小鼠分別給予高達 celecoxib 25 mg/kg、5 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 沒有致毒性。

Ames 試驗

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 沒有染色體誘變性。

Celecoxib 在高達 600 mg/kg 之口服劑量下 (根據 AUC₀₋₂₄ 值，約為人體劑量 200 mg BID 的暴露量) 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 之口服劑量下 (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) 不會影響雌性或雄性大鼠的生育力或雌性的生育能力。在 ≥ 50 mg/kg 的劑量下，比較使用 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 動物毒理學

曾在幼鼠中發現，併有或未併有併發變化 (如副腎精液不足，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。這些生殖能力的發現雖然明顯與劑量有關，但其發生率與劑量並無直接關聯而升高。在以 celecoxib 治療的成鼠或成鼠的研究中，並未發現類似的生殖影響。目前尚不確定這些發現的臨床意義。

14. 臨床研究

14.1 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 對膝及腕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、控制骨關節炎發作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，具有有效性與 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。

14.2 類風濕性關節炎(RA)

相較於安慰劑，CELEBREX 可以顯著減輕關節的腫痛/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，但仍有一些病人可用 200 mg BID 獲得更多的治療效益。CELEBREX 400 mg BID 之療效並未比 100 mg 或 200 mg BID 更大。

14.3 恆直性脊椎炎(AS)

在兩項為期 6 週及 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)、評估疾病活動性 (以視鏡類比量表) 和功能受損 (Bath 恆直性脊椎炎功能指數) 三種共同療效指標來量測，CELEBREX 於 100 mg BID、200 mg QD 及 400 mg QD 的劑量下，其療效在統計學上都比安慰劑、安慰劑好。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；恆直性脊椎炎反應標準評量 (ASAS 20) 顯示，對於接受 CELEBREX 400 mg 組有反應的病人比率為 53%，較接受 CELEBREX 200 mg 的 44% 為高。ASAS 20 將反應者定義為：在病人整體狀況、疼痛、Bath 恆直性脊椎炎功能指數、發炎率四方面，至少有三方面比基準值提高 20% 以上，而且在 10 mm 至 100 mm 尺上，總計改善長度至少為 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

在口服手術後疼痛、整形手術後疼痛、以及原發性痛經的急性止痛模式中，CELEBREX 可緩解中到嚴重的疼痛。單一劑量 [見用法用量 (2.5)] 的 CELEBREX 可在六分鐘內緩解疼痛。

14.5 心血管結果試驗：Celecoxib 與 Ibuprofen/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將患有心血管病高風險之 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 毫克每日三次或 naproxen 375 毫克每日兩次。起始劑量，以及預防疼痛控制需求劑量的選擇，係基於每單劑量劑量，分配到 celecoxib 組的 OA 病人不可調節劑量。

作為主要終點的抗血小板試驗 (APT) 複合終點是獨立裁定的，由心血管死亡 (含出血性死亡)、非致命性中風和非致命性中風共同組成。對於評定不劣性有 80% 的把握度。所有病人都接受開放性結果的 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 情況進行分析。

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 800 毫克每日兩次，而 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 劑量增量至每日兩次，而 56.5% (437/791) 的比例將 ibuprofen 劑量增量至 800 毫克每日三次，而 54.6% (470/821) 的比例將 naproxen 劑量增量至 500 毫克每日兩次；然而 RA 族群僅佔整個試驗族群的 10%。

由於接受 celecoxib 病人劑量增量至 800 毫克每日兩次相對較少 (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。

主要試驗

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四週追蹤的受試者組成。

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 APT 終點 (由心血管死亡 [含出血性死亡]、非致命性中風及非致命性中風所致中風) 所有 4 項預定之劣性事件。兩項分析比較中劣性事件皆為 p < 0.001 (見表 4)。劣性事件預定在 ITT 和 mITT 分析中低於 [HR] ≤ 1.12 ，且 ITT 分析之 95% CI 上界 ≤ 1.33 、mITT 分析則為 ≤ 1.40 。

ITT 和 mITT 的主要分析結果主要於表 4。

表 4. 裁定 APT 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 APT 項目摘要

	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終點的病人數。

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)^a 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

意向治療分析 (ITT，截至第 30 個月)			
	CELEBREX 100-200 毫克 BID	Ibuprofen 600-800 毫克 TID	Naproxen 375-500 毫克 BID
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%)	86 (1.1%) vs 80 (1.0%)
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 91 (0.9%)
致命或非致命性中風 ^c	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 ^d	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 ^e	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 ^f	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)	1.26 (0.69, 2.29)
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 ^c	0.82 (0.57, 1.18)	0.87 (0.69, 1.17)	1.01 (0.56, 1.17)
血管重建 ^d	1.07 (0.87, 1.33)	0.81 (0.71, 1.07)	1.23 (1.00, 1.52)
因 UA 而住院 ^e	0.86 (0.60, 1.23)	0.84 (0.59, 1.21)	1.02 (0.72, 1.44)
因 TIA 而住院 ^f	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)			
	CELEBREX	Ibuprofen	Naproxen
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. Naproxen	CELEBREX vs. Ibuprofen	Ibuprofen vs. Naproxen
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, 21.1)
非致命性中風	0.93 (0.61, 1.42)		