

核准日期： 2007 年 03 月 06 日

修改日期： 2009 年 05 月 27 日

## 塞来昔布胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：塞来昔布胶囊

商品名称：西乐葆 CELEBREX

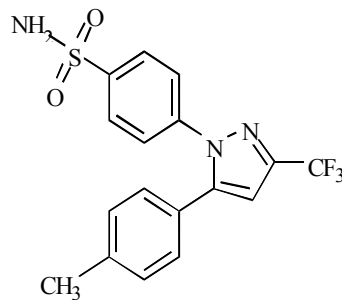
英文名称：Celecoxib Capsules

汉语拼音：Sailaixibu Jiaonang

### 【成份】

本品主要成份及其化学名称为：塞来昔布，4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1 氢-1-吡唑-1-基] 苯磺酰胺

化学结构式：



分子式：C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

分子量：381.38

【性状】本品为胶囊剂，内容物为白色粉末。

### 【适应症】

在决定使用本品前，应仔细考虑本品和其他治疗选择的潜在利益和风险。根据每例患者的治疗目标，在最短治疗时间内使用最低有效剂量（见[注意事项]-警告）。

1)用于缓解骨关节炎的症状和体征。

2)用于缓解成人风湿关节炎的症状和体征。

3)用于治疗成人急性疼痛。(见[**临床试验**])

4)作为常规疗法(如:内镜监测,手术)的一项辅助治疗,可减少家族性腺瘤息肉(FAP)患者的腺瘤性结直肠息肉的数目。目前尚不清楚 FAP 患者腺瘤性结直肠息肉数目减少的临床益处。停用本品后其治疗效果是否能维持还不明确。尚无本品治疗 FAP 患者超过 6 个月的疗效和安全性的研究(见[**临床试验**]、[**注意事项**]-**警告**和**注意事项**)。

**【规格】** (1) 0.1g (2) 0.2g

### **【用法用量】**

在决定使用本品前,应仔细考虑本品和其他治疗选择的潜在利益和风险。根据每例患者的治疗目标,在最短治疗时间内使用最低有效剂量(见[**注意事项**]-**警告**)。

骨关节炎和类风湿关节炎,根据个体情况决定本品治疗的最低剂量。进食的时间对此使用剂量没有影响。

**骨关节炎:** 本品缓解骨关节炎的症状和体征推荐剂量为 200mg, 每日一次口服或 100mg 每日两次口服。

**类风湿关节炎:** 本品缓解类风湿关节炎的症状和体征推荐剂量为 100mg 至 200mg, 每日两次。

**急性疼痛:** 推荐剂量为第 1 天首剂 400mg, 必要时, 可再服 200mg; 随后根据需要, 每日两次, 每次 200mg。

**家族性腺瘤息肉(FAP):** FAP 患者在接受本品治疗时, 应继续其常规的治疗。用于 FAP 患者减少腺瘤性结直肠息肉数目治疗时, 推荐剂量为口服 400mg (200mg 胶囊两粒)每日两次, 与食物同服。

### **特殊人群**

**肝功能受损患者:** 中度肝功能损害患者(Child-Pugh II 级)本品的每日推荐剂量应减少大约 50%。不建议严重肝功能受损患者使用本品(见 [药代动力学]-**特殊人群**)。

## 【不良反应】

在临床对照研究中,已有大约 4250 例骨关节炎(OA)患者,2100 例类风湿关节炎(RA)患者和 1050 例术后疼痛患者接受本品治疗。其中超过 8500 例患者接受的每日总剂量达 200mg (100mg 每日两次或 200mg 每日一次)或更高,包括 400 多例患者接受每日总剂量达 800mg (400mg 每日两次)。约有 3900 例患者接受上述剂量 6 个月或 6 个月以上,其中约 2300 例患者达一年或一年以上,124 例达 2 年或 2 年以上。

### 关节炎上市前的临床对照研究中的不良事件:

在有安慰剂或阳性药物对照的 12 项临床研究中,不良事件导致的停药率在塞来昔布胶囊组是 7.1%,在安慰剂组为 6.1%。本品组最常见的因不良事件而停药的原因是消化不良和腹痛(在接受本品治疗的患者中分别为 0.8% 和 0.7%)。安慰剂组 0.6%的患者因消化不良而退出研究,因腹痛退出的患者也为 0.6%。

### 关节炎对照研究中塞来昔布胶囊治疗组发生率大于 2%的不良事件

表 3 显示了在骨关节炎(OA)或类风湿关节炎(RA)患者中进行的 12 个含安慰剂和/或阳性药物组的临床对照研究中所有塞来昔布胶囊治疗组发生率大于 2%的不良事件(不论是否与治疗有无因果关系)。由于这 12 项试验的研究期限不同,这些试验中的患者使用药物的时间不同,所以从这些百分数中不能得到累积发生率。

表 3:

	塞来昔布胶囊	安慰剂	萘普生	布洛芬	双氯芬酸
	(100-200mg 每日两次或 200mgQD)		500mg 每日两次	800mg TID	75mg 每日两次
	(N=4146)	(N=1864)	(N=1366)	(N=387)	(N=345)
胃肠道					
腹痛	4.1%	2.8%	7.7%	9.0%	9.0%
腹泻	5.6%	3.8%	5.3%	9.3%	5.8%
消化不良	8.8%	6.2%	12.2%	10.9%	12.8%
胃肠胀气	2.2%	1.0%	3.6%	4.1%	3.5%
恶心	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%
周围水肿	2.1%	1.1%	2.1%	1.0%	3.5%
意外损伤	2.9%	2.3%	3.0%	2.6%	3.2%
<b>中枢和周围神经系统</b>					
头晕	2.0%	1.7%	2.6%	1.3%	2.3%
头痛	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</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%
鼻窦炎	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>皮肤</b>					
皮疹	2.2%	2.1%	2.1%	1.3%	1.2%

以下为不论是否与治疗有因果关系,发生率小于2%(0.1 - 1.9%)的不良事件(患者服用塞来昔布胶囊 100 - 200mg 每日两次或 200mg 每日一次)

**胃肠道系统：**便秘、憩室炎、吞咽困难、打嗝、食道炎、胃炎、胃肠炎、胃食管反流、痔疮、裂孔疝、黑粪症、口干、口腔炎、里急后重、牙齿不适、呕吐

**心血管系统：**高血压加重、心绞痛、冠状动脉病变、心肌梗塞

**全身性：**敏感症加重、过敏反应、衰弱、胸痛、非特定囊肿、全身水肿、面部水肿、疲劳、发热、面部潮红、感冒样症状、疼痛、周围疼痛

**免疫系统疾病：**单纯性疱疹、带状疱疹、细菌感染、真菌感染、软组织感染、病毒感染、念珠菌病、生殖系统念珠菌病、中耳炎

**中枢周围神经系统：**腿抽筋、张力亢进、感觉迟钝、偏头痛、神经痛、神经病、感觉异常、眩晕

**女性生殖系统：** 乳腺纤维腺瘤、乳腺肿瘤、乳房痛、痛经、月经失调、 阴道流血、阴道炎

**男性生殖系统：**前列腺疾病

**听力和前庭：**失聪、听力失常、耳痛、耳鸣

**心率和心律：**心悸、心动过速

**肝胆系统：**肝功能异常、ALT 升高、AST 升高

**代谢和营养：**BUN 升高、CPK 升高、糖尿病、高胆固醇血症、高血糖症、低钾血症、F 非蛋白氮增高、肌酐增高、碱性磷酸酶增高、体重增加

**肌肉骨骼：**关节痛、关节病、骨病、意外骨折、肌痛、颈项强直、滑膜炎、腱炎

**血小板（出凝血）**淤癍、鼻出血、 血小板增多

**精神病学：**厌食、焦虑、食欲增强、忧郁症、神经质、嗜睡

**血液系统：**贫血

**呼吸系统：**支气管炎、支气管痉挛、支气管痉挛恶化、咳嗽、呼吸困难、喉炎、肺炎

**皮肤及其附属器：**秃发、皮炎、指甲病变、光敏反应、瘙痒症、红斑皮疹、斑丘疹、皮肤病变、皮肤干糙、多汗、风疹

**给药部位病变：**蜂窝组织炎、接触性皮炎、注射部位反应、皮肤结节

**特殊感觉：**味觉错乱

**泌尿系统：**蛋白尿、膀胱炎、排尿困难、血尿、尿频、肾结石、尿失禁、泌尿道感染

**视力：**视觉模糊、白内障、结膜炎、眼睛痛、青光眼

以下为不论是否与治疗有因果关系,发生率<0.1%的其它非常罕见的严重不良反应  
(在服用本品患者中,下列严重不良事件极少发生。仅见于上市后病例报道的用斜体字表示。)

**心血管系统:** 晕厥、充血性心衰、心室颤动、肺栓塞、脑血管意外、外周坏疽、血栓性静脉炎、*脉管炎、深静脉血栓*

**胃肠道系统:** 小肠梗阻、肠穿孔、胃肠道出血、出血性大肠炎、食道穿孔、胰腺炎、肠梗阻

**肝胆系统:** 胆石症、*肝炎、黄疸、肝衰竭*

**血液和淋巴系统:** 血小板减少、*粒细胞缺乏、再生障碍性贫血、全血细胞性贫血、白细胞减少*

**代谢:** *低血糖、低钠血症*

**神经系统:** *无菌型脑膜炎、共济失调、自杀、味觉减退、嗅觉丧失、致死性颅内出血* (见[药物相互作用]-华法林)

**肾脏:** 急性肾衰、*间质性肾炎*

**皮肤:** *多型红斑、剥脱性皮炎、Stevens-Johnson 综合症、毒性表皮坏死*

**全身性:** 脓毒血症、猝死、*过敏反应、血管性水肿*

**长期、安慰剂对照腺瘤息肉预防研究中的不良反应：** 在 APC 和 PreSAP 两项临床研究中，塞来昔布用量为 400 mg/日至 800mg/日，用药时间长达 3 年。见：**特殊研究-腺瘤息肉预防研究**

部分不良反应的发生率高于上市前的关节炎临床研究（治疗持续 12 周；参见**塞来昔布关节炎上市前临床对照研究的不良事件**）。对比上市前的关节炎临床研究，塞来昔布治疗发生率较高的不良反应如下：

	塞来昔布 (400 - 800 mg /日) (n=2285)	安慰剂 (n=1303)
腹泻	10.5%	7.0%
胃食管返流	4.7%	3.1%

恶心	6.8%	5.3%
呕吐	3.2%	2.1%
呼吸困难	2.8%	1.6%
高血压	12.5%	9.8%

在长期腺瘤息肉预防研究中，塞来昔布治疗组以下不良反应的发生率在 0.1%--1%之间，高于安慰剂组。同时，这些不良反应在上市前的关节炎对照研究中未被报道，或在上市前的关节炎对照研究中的发生率较低。

**神经系统异常：**脑梗塞

**眼异常：**玻璃体漂浮物、结膜出血

**耳及内耳异常：**内耳炎

**心脏异常：**不稳定性心绞痛、主动脉瓣关闭不全、窦性心动过缓、心室肥大

**血管异常：**深静脉血栓

**生殖系统和乳房异常：**卵巢囊肿

**实验室检查异常：**血钾、血钠浓度升高、血睾酮浓度下降

**损伤，中毒及操作并发症：**上髌炎、肌腱断裂

**CLASS 研究中的安全性数据：**

**血液系统的事件：**

在该项研究中（见**特别研究-CLASS**），服用本品 400mg 每日两次（分别是骨关节炎(OA)和类风湿关节炎(RA)推荐剂量的 4 倍和 2 倍，是 FAP 的批准剂量）的患者通过复查确定有临床意义的血红蛋白降低（>2 g/dL）的发生率低于服用双氯芬酸 75mg 每日两次或布洛芬 800mg 每日三次的患者，分别为 0.5%、1.3%和 1.9%。无论是否同时服用 ASA 本品不良事件的发生率均较低。（见[**药理毒理**]-血小板）。

**退出研究/严重不良事件 (SAE)：**

第 9 个月服用本品、双氯芬酸和布洛芬的患者由于不良事件（AE）退出研究的 Kaplan-Meier 累

积率分别为 24%、29%和 26%。三个治疗组之间严重不良事件（SAE，例如：导致住院、威胁生命或其他的有医学意义的情况）的发生率，无论是否与药物有因果关系均无差异，分别为 8%、7%和 8%。

#### **镇痛和痛经研究中的不良事件：**

在镇痛和痛经研究中大约有 1700 例患者接受本品治疗。口腔手术后疼痛研究中的所有患者接受单剂量研究药物。在原发性痛经和骨科手术后疼痛研究中使用本品的剂量最高达 600mg/天。在镇痛和痛经研究中不良事件的类型与关节炎研究中报道的相似。在口腔手术后疼痛研究中唯一增加的不良事件是拔牙后牙槽骨炎（干槽症）。

#### **家族性腺瘤息肉对照试验中的不良事件：**

入选随机、对照临床试验的 83 例家族性腺瘤息肉患者报告的不良事件与在关节炎对照试验中报告的相似。在 FAP 试验中报告的唯一的新不良事件是肠吻合口溃疡（不考虑因果关系），在 58 例既往有肠手术史的患者中观察到 3 例（一个是 100mg 每日两次，两个是 400mg 每日两次）。

### **【禁忌】**

本品禁用于对塞来昔布过敏者。

本品不可用于已知对磺胺过敏者。

本品不可用于服用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药后诱发哮喘、荨麻疹或过敏反应的患者。在这些患者中已有非甾体类抗炎药诱发的严重的（极少是致命的）过敏反应报道（见[**注意事项**]-**警告-过敏反应**和[**注意事项**]-**注意事项-伴有哮喘**）。

本品禁用于冠状动脉搭桥手术（CABG）围手术期疼痛的治疗（见[**注意事项**]-**警告**）。

本品禁用于有活动性消化道溃疡/出血的患者。

本品禁用于重度心力衰竭患者。

### **【注意事项】**

#### **心血管风险**

针对多种 COX-2 选择性或非选择性 NSAIDs 药物持续时间达 3 年的临床试验显示，本品可能引起严重心血管血栓性不良事件、心肌梗塞和中风的风险增加，其风险可能是致命的。所有的 NSAIDs，



包括 COX-2 选择性或非选择性药物，可能有相似的风险。有心血管疾病或心血管疾病危险因素的患者，其风险更大。

### 胃肠道风险

在使用所有非甾体抗炎药治疗过程中的任何时候，都可能出现胃肠道出血、溃疡和穿孔的不良反应，其风险可能是致命的。这些不良反应可能伴有或不伴有警示症状，也无论患者是否有胃肠道不良反应史或严重的胃肠事件病史。既往有溃疡性结肠炎，克隆氏病的患者应谨慎使用非甾体抗炎药，以免使病情恶化。当患者服用该药发生胃肠道出血或溃疡时，应停药。老年患者使用非甾体抗炎药出现不良反应的频率增加，尤其是胃肠道出血和穿孔，其风险可能是致命的。

### 警告

#### 心血管影响

##### **心血管血栓性事件**

针对多种 COX-2 选择性或非选择性 NSAIDs 药物持续时间达 3 年的临床试验显示，本品可能引起严重心血管血栓性不良事件、心肌梗塞和中风的风险增加，其风险可能是致命的。在 APC 试验中，与安慰剂相比，本品 400mg 每日两次，心源性死亡、心肌梗塞或中风复合终点的相对风险（RR）为 3.4(95%CI: 1.4-8.5)，本品 200mg 每日两次的相对风险为 2.5(95%CI: 1.0-6.4)（见**特别研究-腺瘤息肉研究**）。

所有 NSAIDs，包括 COX-2 选择性和非选择性药物，可能有相似的风险。有心血管疾病或有心血管疾病危险因素的患者，其风险更大。为了使接受西乐葆®治疗的患者发生心血管不良事件的潜在风险最小化，应尽可能在最短疗程内使用最低有效剂量。即使既往没有心血管症状，医生和患者也应对此类事件的发生保持警惕。应告知患者严重心血管安全性的症状和/或体征以及如果发生应采取的步骤。患者应该警惕诸如胸痛、气短、无力、言语含糊等症状和体征，而且当有任何上述症状或体征发生后应该马上寻求医生帮助。

没有一致的证据证明，使用 NSAID 所增加的严重心血管血栓性事件的风险，会因同时服用阿司匹林而减轻。同时使用阿司匹林和本品使严重胃肠道事件的风险增加（见**胃肠道警告-胃肠道溃疡，出血和穿孔的风险**）。

在两项大规模的、对照的临床试验中使用其它的 COX-2 选择性 NSAID 治疗 CABG 手术前后 10-14 天的疼痛，发现心肌梗塞和中风的发生率增加（见**[禁忌]**）。

## 高血压

和所有非甾体抗炎药（NSAIDs）一样，本品可导致新发高血压或使已有的高血压加重，其中的任何一种都可导致心血管事件的发生率增加。服用噻嗪类或髓袢利尿剂的患者服用非甾体抗炎药（NSAIDs）时，可能会影响这些治疗的疗效。高血压病患者应慎用非甾体抗炎药（NSAIDs）包括本品。在开始本品治疗和整个治疗过程中应密切监测血压。CLASS 试验中，使用本品、布洛芬和双氯芬酸治疗的患者高血压的发生率分别为 2.4%、4.5%和 2.5%（见**特别研究-CLASS**）。

## 充血性心力衰竭和水肿

一些服用非甾体抗炎药（NSAIDs）包括本品的患者出现液体潴留和水肿（见[不良反应]）。在 CLASS 研究中（见**特别研究-CLASS**），服用本品 400mg 每日两次（分别是骨关节炎(OA)和类风湿关节炎(RA)推荐剂量的 4 倍和 2 倍，是 FAP 的批准剂量）、布洛芬 800mg 每日三次和双氯芬酸 75mg 每日两次的患者第 9 个月外周水肿的 Kaplan-Meier 累积率分别为 4.5%、6.9%和 4.7%。塞来昔布应慎用于有体液潴留或心衰的患者。

## 胃肠道（GI）影响—胃肠道溃疡，出血和穿孔的风险：

在使用所有非甾体抗炎药治疗过程中的任何时候，都可能出现胃肠道出血、溃疡和穿孔的不良反应，其风险可能是致命的。这些不良反应可能伴有或不伴有警示症状，也无论患者是否有胃肠道不良反应史或严重的胃肠事件病史。每 5 例接受 NSAID 治疗发生严重胃肠道不良事件的患者中仅有 1 例会出现症状。在 CLASS 试验中所有患者在第 9 个月复杂性和症状性溃疡的发生率为 0.78%，小剂量阿司匹林组为 2.19%。在第 9 个月，年龄大于和等于 65 岁患者的发生率为 1.40%，同时服用阿司匹林的发生率为 3.06%（见**特别研究-CLASS**）。长期使用非甾体抗炎药（NSAIDs），在治疗过程中发生严重胃肠道事件的可能性有增加的趋势。但是，即使短期治疗也不是没有风险。

既往有胃肠道溃疡和出血史的患者使用非甾体抗炎药（NSAIDs）时应特别小心。既往有消化性溃疡和/或胃肠出血史的患者，使用非甾体抗炎药（NSAIDs）发生胃肠道出血的危险性比没有这些危险因素的病人高 10 倍。增加使用非甾体抗炎药（NSAIDs）治疗的患者胃肠道出血危险的其他因素包括同时口服皮质类固醇类药物或抗凝剂，长期使用非甾体抗炎药（NSAIDs）治疗，吸烟，饮酒，老年和一般健康情况差。大部分致命的胃肠道事件的自发报告发生在老年和衰弱的患者，因此治疗此类病人时应特别小心。

为使潜在的胃肠道危险性最小化，尽可能在最短治疗时间内使用最低有效剂量。医生和患者在本品治疗过程中应对胃肠道溃疡和出血的症状和体征保持警惕，如果怀疑发生严重胃肠道不良事件，应迅速开始其他的评价和治疗。对于高危的患者，应考虑转换为不含非甾体抗炎药（NSAIDs）的治疗

方案。

### **肾脏影响**

长期使用非甾体抗炎药（NSAIDs）会导致肾乳头坏死和其他的肾脏损害。肾毒性也见于肾脏灌注维持中前列腺素起补偿作用的患者。在这些患者中，使用 NSAID 会导致前列腺素生成的剂量依赖性减少，随之发生肾血流量减少，这将促成明显的肾脏失代偿。此类风险最高的患者是肾功能不全、心力衰竭、肝功能不全的患者，使用利尿剂和 ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂的患者和老年患者。停用非甾体抗炎药（NSAIDs）后，通常可恢复至治疗前的状况。临床试验显示，本品对肾脏的影响与对照的非甾体抗炎药（NSAIDs）相似。

### **进展期肾脏疾病**

在现有的对照临床研究中，尚无在进展期肾脏疾病的患者中应用本品的资料。故不推荐在进展期肾脏患者中应用本品。如必须使用本品，建议密切监测患者的肾功能。

### **过敏反应**

与一般的非甾体类抗炎药物相同，在未服用过本品的患者中也可以发生过敏反应。上市后用药经验表明，服用本品的患者极少发生过敏反应和血管神经性水肿。本品不应用于有阿司匹林三联症的患者。这些症候群特征性地出现在有鼻炎的哮喘患者伴或不伴鼻息肉，或出现在服用阿司匹林或其它非甾体类抗炎药物后出现严重的，潜在致命的支气管痉挛的患者（见[禁忌]和[注意事项]-注意事项-伴有哮喘）。如发生过敏反应应进行急诊治疗。

### **皮肤反应**

本品是一种磺胺类药物，可引起可能致命的、严重的皮肤不良反应，例如剥脱性皮炎、Stevens Johnson 综合征（SJS）和中毒性表皮坏死溶解症（TENS）。这些严重事件可在没有征兆的情况下和既往未知对磺胺过敏的患者中出现。应告知患者严重皮肤反应的症状和体征，在第一次出现皮肤皮疹或过敏反应的任何其他征象时，应停用本品。

### **妊娠期**

在妊娠晚期应避免使用本品，因为这将导致胎儿动脉导管提前闭合。

家族性腺瘤息肉 (FAP): 本品用于 FAP，尚未见其有降低胃肠道癌变的危险性或减少预防性结肠切除术或其它 FAP 所致的外科手术的需要。所以不能因 FAP 患者服用塞来昔布胶囊而改变其常规处理。特别是常规内镜检查的频率不能降低；所需的预防性结肠切除术或其它 FAP 相关的外科手术不应延误。

## 注意事项

### 通常:

本品不能用来替代皮质类固醇激素或治疗皮质类固醇激素缺乏。骤然停用皮质类固醇激素会导致需皮质类固醇激素控制的疾病的恶化。长期使用皮质类固醇激素治疗的患者如决定停药，则应逐渐减量。

避免与其它非甾体抗炎药，包括选择性 COX-2 抑制剂合并用药。

假定非感染性疼痛与感染合并存在时，本品减轻炎症和缓解可能发热的药理学特性会减弱这些阳性体征在诊断感染上的价值。

### 对肝脏的影响:

在关于非甾体抗炎药 (NSAIDs) 的临床研究中，多至 15% 服用非甾体抗炎药 (NSAIDs) 的患者会有一项或多项肝脏实验室指标的临界增高，约有 1% 的患者会出现显著的 ALT 或 AST 的升高（三倍 或更多倍高于正常值的上限）。继续治疗下，这些实验室异常值可能进展、保持稳定或恢复正常。在非甾体抗炎药 (NSAIDs)，包括本品的治疗中，有罕见的严重肝脏反应的报道（见[不良反应]上市后用药经验），包括黄疸型和致命的暴发型肝炎，肝坏死和肝功能衰竭（有些将会致命）。在本品的对照临床研究中，肝脏实验室指标的临界增高的发生，在塞来昔布胶囊治疗组为 6%，安慰剂组为 5%；出现显著的 ALT 或 AST 的升高，在塞来昔布胶囊治疗组为 0.2% 而安慰剂组为 0.3%。

若服用本品的患者有提示肝功能不全的症状和/或体征，或有肝功能不全的实验室证据，应仔细监测肝功能恶化发展的证据。若症状和体征均提示肝脏疾病进展，或有全身表现（如：嗜酸细胞增多症，皮疹等）应停用本品。

对血液系统的影响：使用本品治疗的患者中有时会出现贫血。在临床对照研究中，贫血的发生率在塞来昔布胶囊治疗组为 0.6%，在安慰剂组为 0.4%。长期应用本品的患者出现任何贫血或失血的症

状和体征应该检查血红蛋白和血细胞比容。按规定剂量使用塞来昔布胶囊一般不影响血小板的计数，凝血酶原时间(PT)或部分凝血活酶时间(PTT)，不影响血小板聚集（见[药理毒理]-血小板）。

#### **伴有哮喘：**

哮喘患者可能因阿司匹林过敏而诱发哮喘。有阿司匹林诱发哮喘的患者使用阿司匹林会导致严重的可能致命的支气管痉挛。由于这些阿司匹林过敏的患者中阿司匹林和其它非甾体类抗炎药物之间的交叉反应（包括支气管痉挛）已有报道，故本品不应用于此类型的阿司匹林过敏患者，在伴有哮喘的患者中应用本品也要谨慎。

#### **患者须知：**

在开始本品治疗前和治疗过程中应定期告知患者以下信息。

1. 本品与其它非甾体抗炎药（NSAIDs）一样，可能引起严重的心血管副作用，例如心肌梗塞或中风，这些副作用可能导致住院甚至死亡。虽然严重心血管事件的发生可能没有任何征兆，但是患者应该警惕诸如胸痛、气短、无力、言语含糊等症状和体征，而且当有任何上述症状或体征发生后应该马上寻求医生帮助。（见[注意事项]-警告-对心血管影响）。
2. 本品与其它非甾体抗炎药（NSAIDs）一样，可能引起胃肠道不适，罕见而更严重的副作用如溃疡和出血，可能导致住院甚至死亡。虽然严重的胃肠道溃疡和出血的发生可能没有任何征兆，但是患者应警惕溃疡和出血的症状和体征，在发现任何预示这些疾病的症状和体征包括腹上部疼痛、消化不良、黑便和呕血时，应寻求医疗帮助。应告知患者随诊的重要性（见[注意事项]-警告-胃肠道（GI）影响-上消化道溃疡、出血和穿孔的风险）。
3. 应告知患者，如果出现任何类型的皮疹，应立即停药，并尽快与医生联系。本品是一种磺胺类药物，可以引起导致住院甚至死亡的严重的皮肤副作用，例如剥脱性皮炎、Stevens Johnson 综合征和中毒性表皮坏死溶解症（TENS）。所有的、甚至是非磺胺类非甾体抗炎药（NSAIDs）都可能发生这些反应。虽然严重的皮肤反应的发生可能没有征兆，但是患者应警惕皮疹和水疱的症状和体征、发热或过敏反应的其他体征如瘙痒，在发现任何征兆的症状或体征时，应寻求医疗帮助。既往有磺胺过敏史的患者不应服用本品。
4. 患者应迅速向医生报告无法解释的体重增加或水肿的症状和体征。
5. 应告知患者预示肝脏毒性反应的症状和体征（如：恶心、疲劳、嗜睡、瘙痒、黄疸、右上腹触

痛和“感冒样”症状)。如发生这些症状和体征，应停止用药，并立即寻求治疗。

6. 应告知患者过敏反应的症状和体征（如呼吸困难、颜面或喉部水肿）。如果发生这些症状或体征，应停止用药，并立即寻求治疗（见[**注意事项**]-**警告-过敏反应**）。
7. 因为导致动脉导管提前闭合，在妊娠晚期应避免使用本品。
8. 应告知家族性腺瘤息肉 (FAP)患者，未证实本品能减少结直肠、十二指肠或其他 FAP 相关的癌症，或减少内窥镜监测、预防性或其它 FAP 相关手术的需要。所以 FAP 患者应在服用本品的同时继续其常规治疗。

#### **实验室检查：**

因为严重的胃肠道溃疡和出血会在没有任何征兆的情况下发生，医生应监测发生胃肠道出血的症状及体征。长期使用非甾体抗炎药 (NSAIDs) 治疗的患者，应定期进行全血细胞计数 (CBC) 和血生化检查。如果肝功能或肾功能异常持续存在或加重，应停用本品。

对照临床研究显示，接受本品治疗的患者中高氯血症的发生率高于使用安慰剂的患者。其他在服用塞来昔布患者较安慰剂更多见的实验室检查异常包括低磷酸盐血症和 BUN 的升高。这些实验室检查异常也见于在这些临床研究中接受非甾体抗炎药 (NSAIDs) 对照治疗的患者中。这些异常的临床意义尚未确定。

#### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

##### **致畸作用：**

妊娠期分级 C 级。在口服剂量 150mg/kg/day 时（按 AUC<sub>0-24</sub> 计，暴露剂量约与临床剂量 200mg 每日两次的 2 倍相当），可观察到胚胎异常的发生率增加，如：肋骨融合，胸骨节融合和胸骨节畸形。在两项关于大鼠的研究中，其中一项研究发现在口服剂量 30mg/kg/天时（按 AUC<sub>0-24</sub> 计，暴露剂量约与临床剂量 200mg 每日两次的 6 倍相当），有剂量依赖的膈疝发生的增加。没有妊娠妇女应用本品的研究。只有当考虑潜在的益处大于对胎儿的危害时才考虑在妊娠期使用本品。

##### **非致畸作用：**

大鼠在口服塞来昔布剂量 50mg/kg/天时（按 AUC<sub>0-24</sub> 计，暴露剂量约与临床剂量 200mg 每日两次的 6 倍相当），会导致着床前、着床后流产和胚胎存活率的降低。此种作用是由于抑制前列腺素合成所致，对生殖功能并无永久的影响，在临床正常应用下不会发生此类情况。目前尚无本品对动脉导

管闭合作用的人体研究评估资料。所以在怀孕的后 3 个月内要避免使用本品。

#### **分娩和生产：**

大鼠在口服塞来昔布剂量高达 100mg/kg 时（相当于按 AUC<sub>0-24</sub> 人体在 200mg 每日两次时暴露剂量的约 7 倍），无证据表明其有延迟分娩和生产作用。本品对妊娠期妇女分娩和生产的影响尚不清楚。

#### **哺乳期：**

在哺乳大鼠中进行的研究显示塞来昔布能经乳汁分泌，浓度和血浆浓度相似。塞来昔布能否经哺乳妇女的乳汁分泌尚不清楚。由于许多药物会经哺乳妇女的乳汁分泌和塞来昔布胶囊可能会对哺乳期婴幼儿引发潜在的严重不良反应，故应根据药物对母亲重要性的考虑，决定是否停止哺乳或停止用药。

#### **【儿童用药】**

目前尚无关于 18 岁以下儿童应用本品的疗效和安全性的资料。

#### **【老年用药】**

在各临床研究接受本品治疗的全部患者中，有超过 3300 例是 65—74 岁的患者，而有约 1300 例是 75 岁以上的。老年患者和年轻患者在药物的疗效和安全性方面未见明显的差异。

在以肾小球滤过率（GFR），BUN 和肌酐检测肾功能，以出血时间，和血小板聚集试验检测血小板功能的临床研究中，发现在老年和年轻的志愿者中无差异。但是，服用其他非甾体抗炎药（NSAIDs），包括选择性 COX-2 抑制剂，老年患者发生致命性胃肠道事件和急性肾功能衰竭的自发性上市后报告多于年轻患者。（见[**注意事项**]-**警告**-**胃肠道（GI）影响** -**消化道溃疡、出血和穿孔的风险**）。

#### **【药物相互作用】**

##### **一般情况：**

当塞来昔布与有抑制 P450 2C9 作用的药物同时服用时，会产生明显的药物相互作用。体外的研究提示：塞来昔布不是细胞色素 P450 2C9，2C19 或 3A4 的抑制剂。

临床研究发现：塞来昔布与氟康唑和锂之间有潜在明显药物相互作用。来自非甾体抗炎药（非甾体抗炎药（NSAIDs））的经验提示：与速尿和血管紧张素转化酶抑制剂（ACE）抑制剂有潜在的相互作用。研究了塞来昔布在体内与优降糖，酮康唑，甲氨喋呤，苯妥英和甲苯磺丁脲的药代动力学和药效学，未发现重要临床意义的药物相互作用。

**通常：**

塞来昔布主要经肝脏细胞色素 P450 2C9 代谢。当塞来昔布与有抑制 2C9 作用的药物同时服用时应加注意。

体外研究表明：尽管塞来昔布不是 P450 2D6 的底物但是其抑制剂。所以其在体内有可能与需要经 P450 2D6 代谢的药物发生相互作用。

**ACE—抑制剂和血管紧张素 II 拮抗剂：**

有报道提示非甾体抗炎药（NSAIDs）会减弱血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂和血管紧张素 II 拮抗剂的抗高血压作用。在同时服用 ACE-抑制剂、血管紧张素 II 拮抗剂和塞来昔布胶囊的患者中要考虑这种药物相互作用。

**速尿：**

临床研究和上市后监测显示：非甾体抗炎药（NSAIDs）在一些患者中会降低速尿和噻嗪类利尿药物的促尿钠排泄作用。这与肾脏的前列腺素合成被抑制有关。

**阿司匹林：**

本品可以和低剂量的阿司匹林合用。然而与单独使用本品相比，同阿司匹林联合使用时胃肠道的溃疡和其他并发症的发生率会增加（见[[临床试验](#)]-特别研究- *CLASS*, [注意事项]- 警告-胃肠道（GI）影响 -消化道溃疡、出血和穿孔的风险和警告-心血管影响）。由于缺乏对血小板的作用，本品不能替代阿司匹林在预防心血管事件方面的治疗。

**氟康唑：**

同时服用氟康唑 200mg 每日一次，塞来昔布的血药浓度升高两倍。这是由于塞来昔布经 P450 2C9 的代谢被抑制（见[[药物代谢动力学](#)]-代谢）。接受氟康唑治疗的患者应给予本品最低的推荐剂量。

**锂：**

在健康受试者中进行的研究表明：同时服用锂 450mg 每日两次和本品 200mg 每日两次的受试者中，锂稳态血浆浓度较单用锂的受试者升高了约 17%。对接受锂治疗的患者在开始使用和停用本品时，须密切观察。

**甲氨喋呤：**

在一项类风湿关节炎患者服用甲氨喋呤的交叉设计的研究中，塞来昔布胶囊对甲氨喋呤的药代动力学无明显影响。



**华法林:**

接受华法林或其它类似药物治疗的患者，特别在开始服用本品的数天内或改变其剂量时，因为患者发生出血并发症的危险性增高，要监测患者的抗凝血活性。在一组每日服用 2-5mg 华法林的健康受试者中研究了塞来昔布对华法林抗凝作用的影响。在这些受试者中，通过凝血酶原时间测定证明塞来昔布不影响华法林的抗凝作用。而据上市后用药经验的报道：合用塞来昔布和华法林的患者中（主要是老年人）会有因凝血酶原时间延长而导致出血事件发生。

**【药物过量】**

在临床研究中没有服用本品过量的报告。12 例患者服用剂量高达 2400mg/天，共 10 天，没有引起严重的毒性。急性 NSAID 过量的症状通常限于疲倦、嗜睡、恶心、呕吐和上腹痛，经支持治疗后一般会缓解。亦会有胃肠道出血。罕见的有：高血压、急性肾衰、呼吸抑制和昏迷。治疗剂量下有过敏反应的报道，故过量时也可能出现。

NSAID 过量后应对症处理和支持治疗。没有特效的解毒剂。没有关于以血液透析去除塞来昔布的研究资料，但由于其血浆蛋白结合率高，过量时透析疗法可能无效。病人过量服药后 4 小时内如无症状或过量很大时，也可用药物催吐，和 / 或活性炭(成人 60-100g，儿童 1-2g/kg)，和 / 或渗透性导泻等方法救治。由于蛋白结合率高，利尿、碱化尿液、血液透析或血液超滤可能无效。

**【临床试验】****骨关节炎(OA):**

本品与安慰剂相比能显著减轻关节疼痛。在几项为期最长达 12 周、安慰剂和阳性药物对照的临床研究中评价了本品对膝关节炎和髌关节炎症状和体征的治疗。本品 100mg 每日两次或 200mg 每日一次，改善了 OA 患者的 WOMAC(Western Ontario and McMaster Universities)骨关节炎指数（关于 OA 的关节疼痛，僵硬和功能的综合评价指标）。在三项为期 12 周，OA 发作伴随疼痛的研究中，本品 100mg 每日两次和 200mg 每日两次能在给药后的 24-48 小时内明显减轻疼痛。本品 100mg 每日两次或 200mg 每日两次其疗效与萘普生 500mg 每日两次相似。200mg 每日两次的剂量与 100mg 每日两次相比未发现更明显的优势。当本品每日总剂量为 200mg 时，以 100mg 每日两次或以 200mg 每日一次的方式服用的疗效等效。

**类风湿关节炎(RA):**

本品与安慰剂相比能显著减轻关节触痛/疼痛和关节肿胀。在几项为期最长达 24 周、安慰剂和阳性药物对照的临床研究中评价了本品对 RA 症状和体征的疗效。ACR20 反应指数（关于 RA 的临床，实验室和功能的综合评价指标），显示本品优于安慰剂。本品 100mg 每日两次和 200mg 每日两次的疗效相似，且与萘普生 500mg 每日两次疗效相当。

虽然本品 100mg 每日两次和 200mg 每日两次的总体疗效相似，但有些患者在 200mg 每日两次中获得更多的益处。400mg 每日两次未见较 100-200mg 每日两次更多的益处。

#### **镇痛作用，包括原发性痛经：**

在口腔术后疼痛、骨科术后疼痛和原发性痛经的急性镇痛模型中，本品可缓解患者中度到重度的疼痛。单剂量（见[用法用量]）本品在 60 分钟内可缓解疼痛。

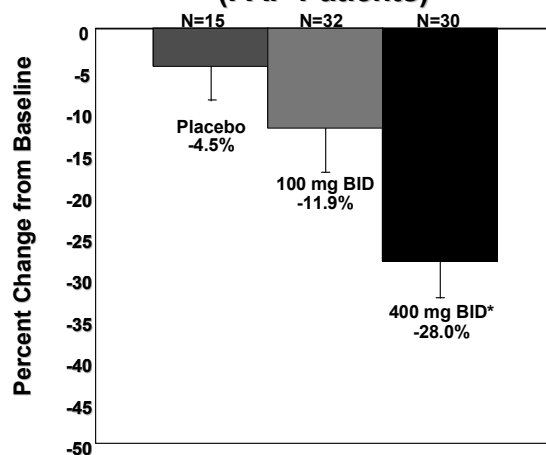
#### **家族性腺瘤息肉 (FAP):**

已对本品减少结直肠腺瘤性息肉数目的作用进行了评价。一项在 FAP 患者中进行的随机，双盲，安慰剂对照的研究，包括 58 例既往行部分或全部结肠切除术的患者和 25 例结肠完整的患者。13 例患者 FAP 显性减弱。

在基线期确定直肠中一个区域和结肠中最多四个区域用以随访，在基线和治疗 6 个月后随访时计数息肉。结直肠中息肉数目平均减少：本品 400mg 每日两次为 28%，本品 100mg 每日两次为 12%，安慰剂为 5%。6 个月研究结束时，本品 400mg 每日两次，观察到的息肉数目减少优于安慰剂，有统计学意义( $p=0.003$ )。(见图 1)

**图 1.与基线相比，FAP 结直肠息肉数目变化的百分数**

**Figure 1**  
**Percent Change from Baseline in**  
**Number of Colorectal Polyps**  
**(FAP Patients)**



\* p=0.003 versus placebo

## 特别研究

### 塞来昔布长期关节炎安全性研究 (CLASS)

塞来昔布长期关节炎安全性研究 (CLASS) 是一项在大约 5800 例骨关节炎 (OA) 和 2200 例类风湿关节炎 (RA) 患者中进行的上市后的前瞻性长期安全性终点研究。患者接受本品 400mg 每日两次(分别为 OA 和 RA 推荐剂量的 4 倍和 2 倍, 是 FAP 的批准剂量)、或布洛芬 800mg 每日三次、或双氯芬酸 75mg 每日两次 (常用的治疗剂量)。本品 (n=3,987) 和双氯芬酸 (n=1,996) 平均使用 9 个月, 布洛芬 (n=1,985) 6 个月。该研究的主要终点是复杂性溃疡 (胃肠道出血、穿孔或梗阻) 的发生率。允许患者同时服用小剂量 ( $\leq 325\text{mg/d}$ ) 阿司匹林 (ASA) 预防心血管疾病 (ASA 亚组: 本品, n=882; 双氯芬酸, n=445; 布洛芬, n=412)。本品复杂性溃疡的发生率与布洛芬和双氯芬酸两组之和没有统计学意义。

那些同时服用本品和小剂量 ASA (N=882) 的患者复杂性溃疡的发生率比未用 ASA (N=3105) 患者高 4 倍。在 9 个月时, 服用小剂量 ASA 和未服用小剂量 ASA 复杂性溃疡的 Kaplan Meier 比率分别为 1.12% 和 0.32% (见[注意事项]- 警告-胃肠道 (GI) 影响-消化道溃疡、出血和穿孔的风险)。

使用本品 400mg BID 9 个月时发生复杂性和症状性溃疡的估计累积率见表 2。表 2 还展示了年龄小于或大于 65 岁患者的结果。可能是使用 ASA 者发生胃肠道事件的风险更高而导致了本品单独使用组和本品与 ASA 合并使用组之间发生率的差异。

**表 2. 根据危险因素，服用本品 400mg BID 患者 9 个月时复杂性和症状性溃疡的发生率  
(Kaplan-Meier 比率[%])**

复杂性和症状性溃疡的发生率	
<b>所有患者</b>	
单独服用本品（n=3105）	0.78
本品和 ASA 同时服用（n=882）	2.19
<b>患者 &lt;65 岁</b>	
单独服用本品（n=2025）	0.47
本品和 ASA 同时服用（n=403）	1.26
<b>患者 ≥ 65 岁</b>	
单独服用本品（n=1080）	1.40
本品和 ASA 同时服用（n=479）	3.06

在少数有溃疡病史的患者中，单独服用本品或本品与 ASA 同时服用的患者在 48 周时发生复杂性和症状性溃疡的比例分别为 2.56%(n=243)和 6.85% (n=91)。这些结果在既往有溃疡病史的患者中是预期的（见[**注意事项**]-**警告-胃肠道（GI）影响-胃肠道溃疡、出血和穿孔的风险**和[**不良反应**]-**CLASS 研究中的安全性资料-血液学事件**）。

心血管安全性也在 CLASS 试验中得到了评价。研究者报告的严重心血管血栓栓塞性不良事件（包括心肌梗塞、肺动脉栓塞、深静脉血栓、不稳定心绞痛、短暂性缺血发作和缺血性脑血管事件）的 Kaplan-Meier 累积率证实，在本品、双氯芬酸和布洛芬治疗组之间没有差异。在 9 个月时所有本品、双氯芬酸和布洛芬患者的累积率分别为 1.2%、1.4%和 1.1%。在 9 个月时 3 个治疗组未使用 ASA 患者的累积率均小于 1%。在 9 个月时 3 个治疗组未使用 ASA 患者心肌梗塞累积率均小于 0.2%。在 CLASS 试验中没有安慰剂组，限制了确定这 3 种受试药物是否不增加心血管事件的风险或增加风险的程度相似的能力。

### **腺瘤息肉预防研究**

在两项本品治疗散发性腺瘤息肉的随机、双盲、安慰剂对照、为期 3 年的研究中评价了心血管安全性。第一项研究是 APC（塞来昔布散发性结直肠腺瘤预防）研究，本品 400mg 每日两次(N=671)和 200mg 每日两次(N=685)与安慰剂(N=679)比较。该试验初步的安全性信息证实，与安慰剂相比，本

品 200mg 每日两次和 400mg 每日两次，严重心血管事件呈剂量相关性增加（主要为心肌梗塞[MI]）。大约治疗 1 年后本品治疗组和安慰剂组之间严重心血管血栓事件的累积率开始有差异。除早期死亡的患者外，APC 试验的随访时间为 2.8-3.1 年。与安慰剂相比，心源性死亡、心肌梗塞或中风复合终点的相对风险（RR）在本品高剂量组为 3.4(95%CI: 1.4-8.5)，低剂量组为 2.5(95%CI: 1.0-6.4)。复合终点的绝对风险在本品高剂量组为 3.0%，低剂量组为 2.2%，安慰剂组为 0.9%。

第二项长期研究 PreSAP（结直肠散发性腺瘤息肉预防）研究，比较本品 400mg 每日一次和安慰剂。该研究初步的安全性信息证实，心血管死亡、心肌梗塞或中风复合终点的心血管风险没有增加。导致 APC 和 PreSAP 试验心血管事件结果不同的原因尚不清楚。

最长达 3 年的其他 COX-2 选择和非选择性非甾体抗炎药（NSAIDs）的临床试验显示，严重心血管血栓事件、心肌梗塞和中风的风险增加，其风险可能是致命的。结果认为所有的非甾体抗炎药（NSAIDs）均与这种风险有潜在的关系。

### **内窥镜研究**

本品短期内窥镜研究的发现与长期使用有临床意义的严重上胃肠道事件相对发生率之间的关系尚未建立。

在一项 430 例 RA 患者的随机、双盲研究中，6 个月时进行内窥镜检查。服用本品 200mg 每日两次的患者内窥镜下溃疡的发生率为 4%，服用双氯芬酸缓释剂 75mg 每日两次的患者发生率为 15%。但是，在 CLASS 试验中，与双氯芬酸相比，本品的临床相关胃肠道终点没有统计学差异（见**特别研究-CLASS**）。

在两项 12 周、安慰剂对照试验中对 2157 例骨关节炎(OA)和类风湿关节炎(RA)患者进行了内窥镜下溃疡发生率的研究，这些患者基线内窥镜检查未发现溃疡。胃十二指肠溃疡发生率与本品（50mg 至 400mg 每日两次）之间没有剂量相关性。在这两项研究中萘普生 500mg 每日两次的发生率分别为 16.2%和 17.6%，安慰剂分别为 2.0%和 2.3%，本品所有剂量的发生率为 2.7%-5.9%。至今尚未进行大规模的临床研究以比较本品和萘普生临床相关胃肠道终点。

在内窥镜研究中，大约 11%患者服用阿司匹林（≤325mg/d）。在西乐葆®组中，使用阿司匹林者内窥镜下溃疡发生率高于未使用者。但是，这些使用阿司匹林者溃疡发生率的增加少于同时服用或不服用阿司匹林的阳性对照组。

在对照和开放性试验中均观察到使用本品的患者发生严重的有临床意义的上胃肠道出血（见**特别**

研究-CLASS 和[注意事项]- 警告-胃肠道（GI）影响-消化道溃疡、出血和穿孔的风险）。

## 【药 理 毒 理】

### 作用机理:

本品是非甾体类抗炎药, 动物模型中观察到其有抗炎、镇痛和退热的作用。本品的作用机理是通过抑制环氧化酶-2(COX-2)来抑制前列腺素生成。且在人体治疗浓度下, 本品对同工酶—环氧化酶-1(COX-1)没有抑制作用。在动物结肠肿瘤模型中塞来昔布减缓了肿瘤的发生和进展。

### 临床药理:

#### 血小板

在健康志愿者的临床试验中, 本品单剂量最高达 800mg 和多剂量 600mg 每日两次, 最长达 7 天 (高于推荐的治疗剂量), 对血小板聚集的减少或出血时间的延长没有影响。因为没有对血小板的作用, 本品不能作为阿司匹林的替代品用于预防心血管疾病。本品对血小板是否有任何作用可能增加与本品有关的严重心血管血栓性不良事件风险, 尚不清楚。

#### 液体储留

通过在肾髓质亨利氏袢的升攀、以及可能的远端肾单位其他段增加重吸收, 抑制 PGE2 合成可能导致水钠潴留。在集合管中, PGE2 通过抵消抗利尿激素的作用抑制水的重吸收。

### 致癌作用, 诱导突变, 生殖损害:

塞来昔布在大鼠口服剂量高达 200mg/kg (雄性) 和 10mg/kg (雌性) 时 (按曲线下面积 AUC<sub>0-24</sub> 计, 暴露剂量与临床剂量约 200mg 每日两次的 2-4 倍相当), 或在小鼠口服剂量高达 25mg/kg (雄性) 和 50mg/kg (雌性) 时 (按 AUC<sub>0-24</sub> 计, 暴露剂量与临床剂量约 200mg 每日两次相当) 服用两年, 未发现有致癌作用。

塞来昔布在中华仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中进行的艾姆斯 (Ames) 实验和突变实验中, 未见有诱导突变的作用。在 CHO 细胞中进行的染色体畸变实验和在大鼠体内骨髓中进行的微核实验中, 未见有基因突变的作用。

塞来昔布在口服剂量高达 600mg/kg/日时, 对雄性和雌性大鼠的生殖功能没有损害 (按 AUC<sub>0-24</sub> 计, 暴露剂量约与临床剂量 200mg 每日两次的 11 倍相当)。

## 【药代动力学】

## 吸收

口服单剂量塞来昔布后约 3 小时达最高血药浓度。在空腹状态下，塞来昔布剂量高至 200mg 每日两次时，其最高血药浓度(C<sub>max</sub>)和曲线下面积(AUC)均与剂量大致成正比；剂量再增高时，这种正比关系减弱（见**食物影响**）。目前，尚未进行绝对生物利用度的研究。多剂量给药后，5 天内可达到稳态血药浓度水平。

表 1 是塞来昔布在一组健康受试者中的药代动力学参数。

**表 1：塞来昔布在健康受试者单剂(200mg)药代动力学<sup>1</sup>**

平均(%CV) PK 参数值				
C <sub>max</sub> (ng/ml)	T <sub>max</sub> (hr)	Effective t <sub>1/2</sub> (hr)	V <sub>ss</sub> /F (L)	CL/F (L/hr)
705 (38)	2.8 (37)	11.2 (31)	429 (34)	27.7 (28)

<sup>1</sup> 受试者在空腹状态下(n=36, 19-52 岁)

## 食物影响

本品与高脂食物同服，会延迟 1 至 2 小时达最高血药浓度，同时总体吸收(AUC)会增加 10%到 20%。在空腹状态下，剂量超过 200mg 时，可能由于其在水性溶液中溶解度低，故 C<sub>max</sub> 和 AUC 与剂量成正比增加的关系均减弱。本品与抗酸剂（铝剂和镁剂）同服，其血药浓度会降低，C<sub>max</sub> 下降 37%而 AUC 下降 10%。本品剂量高至 200mg 每日两次时，服药时间不受进食时间的影响。高剂量 400mg 每日两次时应与食物同服以增加吸收。

健康受试者服用本品胶囊与服用本品胶囊内容物混合苹果泥的整体系统暴露（AUC）相同。本品胶囊内容物与苹果泥混合后服用，C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> 和 T<sub>1/2</sub> 均无明显改变。

## 分布

健康受试者在治疗剂量下，塞来昔布的血浆蛋白结合高，可达 97%。体外研究显示塞来昔布主要与白蛋白结合，其次与 α<sub>1</sub> 酸糖蛋白结合。稳态血药浓度水平时表观分布容积(V<sub>ss</sub>/F)为 400L,提示塞来昔布在组织中广泛分布。塞来昔布并不优先与红细胞结合。

## 代谢

塞来昔布主要经细胞色素 P450 2C9 代谢。已证实其在人体血浆中的三种代谢产物，醇、相应的羧基酸和其葡萄糖苷酸结合物。这些代谢产物没有抑制 COX-1 或 COX-2 的活性。根据病史在已知或怀疑有 P450 2C9 代谢酶缺乏的患者，应慎用塞来昔布，因为代谢清除的减低会导致塞来昔布的血药

浓度异常增高。

## 排泄

塞来昔布的清除主要通过肝脏进行代谢,仅有少于 3%剂量的药物以原型从尿和粪中排出。服用单剂同位素标记的药物后, 57%从粪中排出, 27%从尿中排出。尿和粪中排出的绝大多数代谢产物是羧基酸(剂量的 73%), 少量的葡糖苷酸从尿中排出。由于药物溶解度低使吸收过程延长, 导致药物半衰期( $t_{1/2}$ )差异较大。空腹情况下, 有效半衰期约为 11 小时。表观血浆清除率 (CL/F) 约为 500 ml/min。

## 特殊人群

### 老年人:

在老年人群 (大于 65 岁) 中,塞来昔布的 C<sub>max</sub> 和 AUC 较年轻人群分别增加 40%和 50%。老年女性中塞来昔布的 C<sub>max</sub> 和 AUC 比老年男性高, 但这种增高最主要与老年女性体重较低相关。老年人群中,一般不需要对塞来昔布的剂量进行调整。然而对体重低于 50 kg 的患者, 开始治疗时建议使用最低推荐剂量。

### 儿童:

本品没有在 18 岁以下人群中进行过临床研究。

### 人种:

多项药代动力学研究的荟萃分析提示: 与白种人相比, 黑种人中塞来昔布的 AUC 大约增加 40%。其原因和由此产生的临床意义尚不明确。

### 肝功能不全:

在轻度肝功能损害(Child-Pugh Class I)患者和中度肝功能损害(Child-Pugh Class II)患者中进行的药代动力学研究表明: 塞来昔布的稳态 AUC 较健康受试者分别增高为 40%和 180%。故在中度肝功能损害(Child-Pugh Class II)的患者中, 塞来昔布每日推荐剂量应减少约 50%。未在重度肝功能损害的患者中进行有关研究。不推荐在重度肝功能损害的患者中使用塞来昔布。(见[用法用量])

### 肾功能不全:

一项交叉设计的研究显示: 在慢性肾功能不全的患者 (肾小球滤过率 (GFR) 35-60ml/min) 中, 塞来昔布的 AUC 较肾功能正常者减少约 40%。没有发现 GFR 和塞来昔布清除之间存在明显的相关。未在严重肾功能不全的患者中进行有关研究。(见[注意事项]-警告-进展期肾脏疾病)

**【贮藏】** 密闭, 25℃ 以下保存。



【包装】铝塑包装，2 粒/盒；6 粒/盒；10 粒/盒

【有效期】36 个月

【执行标准】进口药品注册标准 JX20000001

【批准文号】进口药品注册证号(1) 0.1g: H20070324; BH20070324  
(2) 0.2g: H20070325; BH20070325

【分包装批准文号】(1) 0.1g: 国药准字 J20080058  
(2) 0.2g: 国药准字 J20080059

【生产企业】

企业名称: Pfizer Pharmaceuticals LLC

生产地址: 99 Jardines Street, Caguas, 00725, Puerto Rico

国内分包装厂: 辉瑞制药有限公司

地址: 大连市经济技术开发区大庆路 22 号

邮政编码: 116600

电话号码: 0411-88011000

传真号码: 0411-87615444