

ซีเบริกซ์™
CEBREX™

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

1.1 ชื่อยา

ซีเบริกซ์™ (CEBREX™)

1.2 ความแรง

200 มิลลิกรัมและ 400 มิลลิกรัม

1.3 รูปแบบของยา

แคปซูลสำหรับรับประทาน

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

2.1 คุณสมบัติตัวยาสำคัญ

ตัวยาสำคัญ: ซีลีค็อกซิบ (celecoxib)

2.2 ปริมาณตัวยาสำคัญ

ยาซีเบริกซ์ 200 มิลลิกรัม ชนิดแคปซูลแข็ง

แต่ละแคปซูลประกอบด้วยซีลีค็อกซิบ (celecoxib) 200 มิลลิกรัม

ยาซีเบริกซ์ 400 มิลลิกรัม ชนิดแคปซูลแข็ง

แต่ละแคปซูลประกอบด้วย ซีลีค็อกซิบ (celecoxib) 400 มิลลิกรัม

สำหรับรายการตัวยาไม่สำคัญฉบับสมบูรณ์ ดูหัวข้อ 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

แคปซูลสำหรับรับประทาน

ยาซีเบริกซ์ 200 มิลลิกรัม ชนิดแคปซูลแข็ง

แคปซูลขนาด 200 มก.: แคปซูลสีขาวขุ่น มีแถบสีเหลืองทองที่ปกคลุมและตัวแคปซูล มีตัวเลข “7767” และ “200” สีขาวบนแถบ ภายในบรรจุผงยาสีขาวถึงสีขาวออกสีเหลืองอ่อน

ยาซีเบริกซ์ 400 มิลลิกรัม ชนิดแคปซูลแข็ง

แคปซูลขนาด 400 มก.: แคปซูลสีขาวขุ่น มีแถบสีเขียวที่ปกคลุมและตัวแคปซูล มีตัวเลข “7767” และ “400” สีขาวบนแถบ ภายในบรรจุผงยาสีขาวถึงสีขาวออกสีเหลืองอ่อน

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

รักษาอาการของโรคข้อเสื่อม (osteoarthritis, OA) และโรคข้ออักเสบรูห์มาตอยด์ (rheumatoid arthritis, RA)

บรรเทาอาการและอาการแสดงของ ankylosing spondylitis (AS)

รักษาอาการปวดเฉียบพลัน

รักษาอาการปวดประจำเดือนชนิดปฐมภูมิ

รักษาอาการปวดหลังส่วนล่าง

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

สามารถรับประทาน celecoxib ชนิดแคปซูลพร้อมอาหารหรือขณะท้องว่างได้ถึงขนาด 200 มก. วันละ 2 ครั้ง

ความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดอาจเพิ่มขึ้นตามขนาดยา และระยะเวลาที่ได้รับยา

ควรให้ยาเป็นระยะเวลาที่สั้นที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้และในขนาดยาต่อวันต่ำสุดที่ให้ผลในการรักษา

รักษาอาการของโรคข้อเสื่อม (OA): ขนาดยา celecoxib ปกติที่แนะนำคือ 200 มก. วันละครั้ง ผู้ป่วยบางรายที่อาการยังไม่บรรเทา อาจเพิ่มขนาดยาที่รับประทานเป็นครั้งละ 200 มก. วันละ 2 ครั้ง หากผลจากการรักษาไม่ดีขึ้นหลังจาก 2 สัปดาห์ ควรพิจารณาทางเลือกอื่นในการรักษา

รักษาอาการของโรคข้ออักเสบรูห์มาตอยด์ (RA): ขนาดยา celecoxib ที่แนะนำคือ 200 มก. วันละ 2 ครั้ง

Ankylosing Spondylitis (AS): ขนาดยา celecoxib ที่แนะนำคือ 200 มก. วันละครั้ง ผู้ป่วยบางรายอาจได้ประโยชน์จากขนาดยาทั้งหมด 400 มก. ต่อวัน

รักษาอาการปวดเฉียบพลัน: ขนาดยา celecoxib เริ่มต้นที่แนะนำคือ 400 มก. ตามด้วย 200 มก. เพิ่มเติมถ้าจำเป็นในวันแรก ถ้าจำเป็นต้องใช้ยารักษาในวันถัดๆไป ขนาดยาที่แนะนำคือ 200 มก. วันละ 2 ครั้งหรือ 400 มก. วันละครั้ง

รักษาอาการปวดประจำเดือนชนิดปฐมภูมิ: ขนาดยา celecoxib เริ่มต้นที่แนะนำคือ 400 มก. ตามด้วย 200 มก. เพิ่มเติมถ้าต้องการในวันแรก ถ้าจำเป็นต้องใช้ยารักษาในวันถัดๆไป ขนาดยาที่แนะนำคือ 200 มก. วันละ 2 ครั้งหรือ 400 มก. วันละครั้ง

รักษาอาการปวดหลังส่วนล่าง: ขนาดยา celecoxib ที่แนะนำคือ 200 มก. หรือ 400 มก. วันละครั้ง โดยรับประทานขนาด 200 มก. ครั้งเดียว หรือขนาด 100 หรือ 200 มก. วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยบางรายอาจได้ประโยชน์จากขนาดยาทั้งหมด 400 มก. ต่อวัน

ผู้ที่มีเอ็นไซม์ CYP2C9 ทำงานน้อยหรือช้า (CYP2C9 Poor Metabolizers):

ผู้ป่วยที่ทราบหรือสงสัยว่ามีการทำงานของเอ็นไซม์ CYP2C9

น้อยหรือช้าจากประวัติก่อนหน้า/ประสบการณ์การได้รับ CYP2C9 substrate ตัวอื่นมาก่อน ควรใช้ celecoxib ด้วยความระมัดระวัง

ควรพิจารณาเริ่มการรักษาด้วยขนาดยาครึ่งหนึ่งของขนาดยาต่ำสุดที่แนะนำของ celecoxib (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่นและหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์-เมตาบอลิซึม)

ผู้สูงอายุ: โดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา อย่างไรก็ตามสำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กก. แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยขนาดยาแนะนำต่ำสุด

การทำงานของตับบกพร่อง: ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับอ่อน (Child-Pugh Class A)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลาง (Child-Pugh Class B)

ให้เริ่มด้วย celecoxib

ในขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดยาที่แนะนำให้ใช้สำหรับผู้ป่วยข้ออักเสบหรือผู้ป่วยที่มีอาการปวด
ยังไม่มีการศึกษาผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง (Child-Pugh Class C) (ดูหัวข้อ 4.4
คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – ผลต่อดไต)

การทำงานของไตบกพร่อง:

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับอ่อนหรือปานกลาง
ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยาทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.4
คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – ผลต่อไต)

การใช้ยาร่วมกับ Fluconazole: ควรเริ่มให้ celecoxib

ในขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดยาที่แนะนำแก่ผู้ป่วยที่ได้รับ fluconazole ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง CYP 2C9
ควรระมัดระวังเมื่อให้ยา celecoxib ร่วมกับตัวยับยั้ง CYP 2C9 อื่นๆ (ดูหัวข้อ 4.5
อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น)

ผู้ป่วยเด็ก: ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา celecoxib ในอาสาสมัครที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ celecoxib ในกรณีดังต่อไปนี้

- ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ต่อ celecoxib หรือสารประกอบอื่นของยานี้
- ผู้ป่วยที่มีประวัติมีภาวะภูมิไวเกินต่อสารในกลุ่มเดียวกับยา sulfonamides
- ผู้ป่วยที่มีอาการหอบหืด ลมพิษ หรือปฏิกิริยาการแพ้หลังได้รับยา acetylsalicylic acid (ASA [aspirin]) หรือยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) อื่นๆ รวมถึง cyclooxygenase-2 (COX-2) specific inhibitors อื่น ๆ
- ห้ามใช้ celecoxib ในการรักษาอาการปวดในกรณีที่มีการผ่าตัดเปลี่ยนหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (coronary artery bypass graft, CABG) (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)
- ผู้ป่วยเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี

4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา

ผลต่อหัวใจและหลอดเลือด

เหตุการณ์ของหัวใจและหลอดเลือดมีภาวะลิ่มเลือด (Cardiovascular Thrombotic Events): celecoxib
อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อเหตุการณ์ที่ร้ายแรงของหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular, CV)
แบบมีภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction, MI) และหลอดเลือดสมอง

(stroke) ซึ่งสามารถถึงแก่ชีวิตได้ NSAID อื่นทั้งหมดอาจมีความเสี่ยงที่คล้ายกันนี้ ความเสี่ยงนี้อาจเพิ่มขึ้นตามขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับยา การเพิ่มขึ้นของความเสียหายสัมพันธ์นี้มีความใกล้เคียงกันในผู้ที่มีหรือไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด อาจมีความเสี่ยงในแง่ของการเกิดอุบัติเหตุการล้มล้มเพิ่มขึ้น เนื่องจากอัตราการเกิดอุบัติเหตุการล้มล้มที่ค่าเพิ่มสูงขึ้นตั้งแต่ต้น เพื่อลดความเสี่ยงที่อาจมีขึ้นในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจและหลอดเลือดให้น้อยที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย celecoxib ควรให้ยาในขนาดยาต่ำสุดที่ให้ผลในการรักษา และเป็นระยะเวลาที่สั้นที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ แพทย์และผู้ป่วยควรยังคงเฝ้าระวังการเกิดเหตุการณ์เหล่านี้แม้ผู้ป่วยจะไม่มีอาการหัวใจและหลอดเลือดมาก่อนก็ตาม ผู้ป่วยควรได้รับทราบเกี่ยวกับอาการแสดงและอาการความเป็นพิษที่ร้ายแรงต่อหัวใจและหลอดเลือด และขั้นตอนการปฏิบัติหากเกิดเหตุการณ์ขึ้น (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

จากการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมขนาดใหญ่ 2 การศึกษาในการรักษาอาการปวดในระยะ 10 ถึง 14 วันแรกหลังการผ่าตัดเปลี่ยนหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี โดยใช้ COX-2 selective NSAID อีกตัวหนึ่งที่แตกต่างกัน พบว่าอุบัติการณ์ของกล้ามเนื้อหัวใจตาย และโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้)

ไม่สามารถใช้ celecoxib แทน aspirin ในการป้องกันโรคกล้ามเนื้อหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจาก celecoxib ไม่มีผลต่อหน้าที่การทำงานของเกล็ดเลือด เนื่องจาก celecoxib ไม่มีผลยับยั้งการเกาะตัวกันของเกล็ดเลือด ดังนั้นไม่ควรหยุดการรักษาที่ใช้ยาต้านการเกาะตัวกันของเกล็ดเลือด (เช่น aspirin)

ความดันโลหิตสูง

เช่นเดียวกับยาทุกตัวในกลุ่ม NSAIDs celecoxib

สามารถทำให้เป็นความดันโลหิตสูงในกรณีที่ไม่เคยเป็นมาก่อน หรือความดันโลหิตสูงที่เป็นอยู่เดิมลดลง ซึ่งเหตุการณ์อันใดอันหนึ่งนี้อาจมีส่วนร่วมในการเพิ่มอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด ควรใช้ NSAIDs รวมทั้ง celecoxib ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงด้วยความระมัดระวัง ควรตรวจระวังและติดตามความดันโลหิตอย่างใกล้ชิดระหว่างเริ่มและตลอดการรักษาด้วย celecoxib (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ – การศึกษาทางคลินิก – การศึกษาย่อย ABPM)

การคั่งของน้ำและอาการบวม

เช่นเดียวกับยาอื่นที่ยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin

พบมีการคั่งของน้ำและอาการบวมในผู้ป่วยบางรายขณะที่ใช้ยา celecoxib

จึงควรตรวจระวังและติดตามอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีประวัติหัวใจล้มเหลว (CHF)

หรือความดันโลหิตสูงมาก่อน ควรให้ celecoxib

ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของหัวใจ (compromised cardiac function)

มีอาการบวมอยู่ก่อน หรือมีสภาวะอื่นซึ่งมีแนวโน้มที่จะเกิดหรือมีอาการเลวลงเมื่อมีการคั่งของสารน้ำ

รวมทั้งผู้ที่รับประทานยาขับปัสสาวะอยู่ หรือผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะที่ร่างกายขาดน้ำ (hypovolemia)

ผลต่อกระเพาะอาหารและลำไส้

พบการทะลุของกระเพาะอาหารและลำไส้ส่วนบนและส่วนล่าง แผล

หรือเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย celecoxib

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงทางกระเพาะอาหารและลำไส้เมื่อใช้ยา NSAIDs

ส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยที่รับประทานกลูโคคอร์ติคอยด์

(glucocorticoids) ยาต้านเกล็ดเลือด (เช่น แอสไพริน) หรือยา NSAIDs อื่นๆ ร่วมด้วย

ผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์ หรือผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นหรือกำลังมีโรคเกี่ยวกับกระเพาะอาหารและลำไส้อยู่ เช่น

มีแผล เลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้ หรือมีภาวะอักเสบ

ส่วนใหญ่รายงานที่เกิดขึ้นเองของเหตุการณ์ที่เกิดต่อกระเพาะอาหารและลำไส้จนถึงแก่ชีวิตพบในผู้สูงอายุ

หรือผู้ป่วยที่อ่อนแอ

ผลต่อไต

NSAIDs ทุกตัวรวมทั้ง celecoxib อาจก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อไต

การศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าผลต่อไตของ celecoxib คล้ายกับที่พบใน NSAIDs

ซึ่งเป็นตัวเปรียบเทียบ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงสุดต่อการเป็นพิษต่อไต คือผู้ป่วยที่ไตบกพร่อง

หัวใจล้มเหลว ตับบกพร่องและผู้สูงอายุ

ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการตรวจระวังและติดตามอย่างระมัดระวังในขณะรับการรักษาด้วย celecoxib

ควรระมัดระวังเมื่อเริ่มการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำ แนะนำให้สารน้ำแก่ผู้ป่วยก่อน

จากนั้นจึงเริ่มการรักษาด้วยยา celecoxib

โรคไตระยะรุนแรง (Advanced Renal Disease)

ควรตรวจระวังและติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตระยะรุนแรง ซึ่งรับประทาน

celecoxib (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา)

ปฏิกิริยาการแพ้แบบ Anaphylactoid

เช่นเดียวกับยากกลุ่ม NSAIDs โดยทั่วไป พบว่ามีปฏิกิริยาการแพ้แบบ anaphylactoid เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้)

ปฏิกิริยาทางผิวหนังที่ร้ายแรง

มีรายงานน้อยมากของการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังที่ร้ายแรงซึ่งบางรายถึงแก่ชีวิต รวมทั้ง Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome), exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ celecoxib ความเสี่ยงสูงสุดในการเกิดปฏิกิริยาเหล่านี้ดูเหมือนจะเกิดกับผู้ป่วยในช่วงต้นของการรักษา โดยส่วนใหญ่เวลาที่เริ่มเกิดปฏิกิริยานี้จะอยู่ในเดือนแรกของการรักษา ควรหยุดใช้ยา celecoxib เมื่อแรกปรากฏผื่นผิวหนัง รอยโรคที่เยื่อบุหรืออาการแสดงอื่นของภาวะภูมิไวเกิน

ผลต่อดับ

ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องระดับรุนแรง (Child-Pugh Class C) จึงไม่แนะนำให้ใช้ celecoxib ในผู้ป่วยเหล่านี้ ควรใช้ celecoxib

ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องระดับปานกลาง (Child-Pugh Class B) และเริ่มต้นด้วยขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดยาที่แนะนำ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา)

มีรายงานผู้ป่วยน้อยรายที่ใช้ยา celecoxib แล้วเกิดปฏิกิริยาต่อดับอย่างรุนแรง รวมทั้งตับอักเสบที่รุนแรงอย่างปัจจุบันทันด่วนและลุกลามอย่างรวดเร็ว (fulminant hepatitis) (บางรายเสียชีวิต) การตายของเนื้อตับ และตับวาย (บางรายเสียชีวิตหรือต้องปลูกถ่ายตับ)

ควรตรวจระวังและติดตามอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีอาการและ/หรืออาการแสดงของตับทำงานบกพร่อง หรือมีผลการทดสอบการทำงานของตับผิดปกติ

เพื่อเฝ้าระวังการเกิดปฏิกิริยาที่ตับที่รุนแรงยิ่งขึ้นขณะได้รับการรักษาด้วย celecoxib

การใช้ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน

การใช้ NSAIDs	ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน
จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออก	และควรให้ยาด้วยความระมัดระวัง
ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานรวมถึงยาจำพวก	warfarin/coumarin
และยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานตัวใหม่ๆ (เช่น apixaban, dabigatran และ rivaroxaban)	
ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาร่วมกับ	warfarin หรือสารอื่นที่คล้ายกัน
มีรายงานเกิดเหตุการณ์เลือดออกอย่างร้ายแรง	ซึ่งบางรายของผู้ป่วยเหล่านี้ถึงแก่ชีวิต
เนื่องจากมีรายงานการเพิ่มขึ้นของ	prothrombin time (INR)
จึงควรตรวจระวังและติดตามการแข็งตัวของเลือด/INR	ในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิด
warfarin/coumarin หลังเริ่มใช้ยา celecoxib	หรือมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยา (ดูหัวข้อ 4.5

อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น)

โดยทั่วไป

เนื่องจากผลลดการอักเสบ ดังนั้นยา celecoxib จึงอาจลดอาการแสดงที่ช่วยวินิจฉัยภาวะติดเชื้อเช่น อาการไข้

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ celecoxib ร่วมกับ NSAIDs ที่ไม่ใช่ aspirin

การยับยั้ง CYP2D6

celecoxib เป็นสารยับยั้ง CYP2D6 ที่มีฤทธิ์ปานกลาง ในกรณีของยาที่ผ่านการเมตาบอลิซึมด้วย CYP2D6 นั้น อาจจำเป็นต้องลดขนาดยาลงเมื่อเริ่มให้การรักษาด้วย celecoxib

หรือเพิ่มขนาดยาหลังยุติการรักษาด้วย celecoxib (ดูหัวข้อ 4.5

อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น)

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ และอันตรกิริยาอื่น ๆ

โดยทั่วไป

celecoxib ส่วนใหญ่ถูกเมตาบอลิซึมโดยผ่านทาง cytochrome P450(CYP) 2C9 ในตับ

ผู้ป่วยที่ทราบหรือสงสัยว่ามีการทำงานของ CYP2C9 ไม่ดีจากประวัติก่อนหน้า/ประสบการณ์การได้รับ CYP2C9 substrate ตัวอื่นมาก่อน ควรใช้ celecoxib ด้วยความระมัดระวัง

เพราะอาจจะทำให้ระดับยาในพลาสมาสูงผิดปกติเนื่องจากการกำจัดยาด้วยขบวนการเมตาบอลิซึมลดลง

ควรพิจารณาเริ่มการรักษาด้วย celecoxib ด้วยขนาดยาครึ่งหนึ่งของขนาดยาต่ำสุดที่แนะนำของ celecoxib (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยาและหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์-เมตาบอลิซึม)

การใช้ยา celecoxib ร่วมกับสารยับยั้ง CYP2C9 อาจทำให้ความเข้มข้นของ celecoxib

ในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นอาจจำเป็นต้องลดขนาดยา celecoxib เมื่อให้ celecoxib ร่วมกับสารยับยั้ง CYP2C9

การให้ยา celecoxib ร่วมกับสารเหนี่ยวนำ CYP2C9 เช่น rifampicin, carbamazepine และ barbiturates

อาจทำให้ความเข้มข้นของ celecoxib ในพลาสมาลดลงได้ ดังนั้นจึงอาจจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยา celecoxib เมื่อให้ยา celecoxib ร่วมกับสารเหนี่ยวนำ CYP2C9

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ทางคลินิกและการศึกษาในหลอดทดลองบ่งชี้ว่าถึงแม้ยา celecoxib ไม่ใช่ substrate แต่เป็นตัวยับยั้ง CYP2D6

ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่จะมีอันตรกิริยาระหว่างยาในร่างกายกับยาที่ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP2D6

อันตรกิริยากับยาเฉพาะ

อันตรกิริยาของ celecoxib กับ warfarin หรือสารอื่นที่คล้ายกัน

ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา –
การใช้ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน

Lithium

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ lithium ร่วมกับ celecoxib พบว่าระดับความเข้มข้นของ lithium ในพลาสมาเพิ่มขึ้นประมาณ 17% ควรตรวจระวังและติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย lithium อย่างใกล้ชิดเมื่อเริ่มใช้หรือหยุดใช้ยา celecoxib

Aspirin

celecoxib ไม่รบกวนฤทธิ์ต้านการเกาะตัวกันของเกล็ดเลือดของ aspirin ขนาดต่ำ (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – ผลต่อกระเพาะอาหารและลำไส้) เนื่องจาก celecoxib ไม่มีผลต่อเกล็ดเลือดจึงไม่สามารถใช้ celecoxib แทน aspirin ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด

ยาลดความดันโลหิต รวมถึงยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) angiotensin II antagonists (หรือที่รู้จักกันในชื่อ angiotensin receptor blockers [ARBs]) ยาขับปัสสาวะ และยาในกลุ่ม beta-blockers

การยับยั้ง prostaglandins อาจลดฤทธิ์ของยาลดความดันโลหิต ซึ่งรวมถึง ยาในกลุ่ม ACEIs และ/หรือ ARB ยาขับปัสสาวะ และยาในกลุ่ม beta-blockers

ดังนั้นควรคำนึงถึงการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยานี้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา celecoxib ร่วมกับยาในกลุ่ม ACEIs และ/หรือ ARBs ยาขับปัสสาวะ และยาในกลุ่ม beta-blockers

ในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ที่มีปริมาณสารน้ำในร่างกายน้อย (รวมถึงผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ) หรือผู้ที่มีปัญหาการทำงานของไต เมื่อได้รับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) รวมถึง selective COX-2 inhibitors ร่วมกับยาในกลุ่ม ACE-inhibitors กลุ่ม angiotensin II antagonists หรือยาขับปัสสาวะ อาจส่งผลให้การทำงานของไตเลวลง

รวมถึงมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดไตทำงานล้มเหลวเฉียบพลัน

ผลเหล่านี้หากเกิดขึ้นแล้วโดยปกติจะหายกลับคืนได้ (reversible) ดังนั้น

จึงควรระมัดระวังในการใช้ยาเหล่านี้ร่วมกัน ผู้ป่วยควรได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอ

และควรประเมินความจำเป็นทางคลินิกในการเฝ้าระวังการทำงานของไตตั้งแต่เริ่มใช้ยารักษาร่วมกันและหลังจากนั้นเป็นระยะ

ผลจากการศึกษา lisinopril

การศึกษาทางคลินิกเป็นเวลา 28 วันในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงระยะ 1 และ 2 ซึ่งควบคุมได้ด้วยยา lisinopril พบว่าการให้ยา celecoxib ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ไม่ทำให้ค่าเฉลี่ยในหนึ่งวันของความดันโลหิตค่าบนและความดันโลหิตค่าล่าง ซึ่งวัดโดยใช้เครื่องวัดความดันโลหิตชนิดพกพาตลอด 24 ชั่วโมง เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกเมื่อเทียบกับการให้ยาหลอก ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาพร้อมกับ celecoxib ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้งนั้น พบว่าผู้ป่วย 48% ไม่ตอบสนองต่อ lisinopril ในการนัดตรวจครั้งสุดท้าย (นิยามว่าเป็นผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตค่าล่างเมื่อวัดด้วยเครื่องวัดชนิดสอดแขนมากกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันโลหิตค่าล่างเมื่อวัดด้วยเครื่องวัดชนิดสอดแขนเพิ่มขึ้นมากกว่า 10% เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาพร้อมกับยาหลอกนั้นอยู่ที่ 27 % ความแตกต่างนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ

Cyclosporine

ฤทธิ์ต่อ prostaglandins ในไตของยา NSAIDs

อาจทำให้ยาในกลุ่มดังกล่าวเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากยา cyclosporine

Fluconazole และ Ketoconazole

การให้ร่วมกับ fluconazole ขนาด 200 มก.วันละครั้ง ทำให้ความเข้มข้นของยา celecoxib ในพลาสมาเพิ่มขึ้น 2 เท่า การเพิ่มขึ้นนี้เนื่องจากการยับยั้งเมตาบอลิซึมของ celecoxib ทาง CYP2C9 โดย fluconazole ควรให้ celecoxib ในขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดยาที่แนะนำแก่ผู้ป่วยที่ได้รับ fluconazole ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง CYP2C9 (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา) ไม่พบความสัมพันธ์ทางคลินิกในการยับยั้งเมตาบอลิซึมของ celecoxib จากยา ketoconazole ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง CYP3A4

Dextromethorphan และ metoprolol

การให้ยาดังกล่าวร่วมกับ celecoxib ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้งส่งผลให้ความเข้มข้นของ dextromethorphan และ metoprolol (สารตั้งต้นของ CYP2D6) ในพลาสมาเพิ่มขึ้น 2.6 เท่าและ 1.5 เท่า ตามลำดับ การเพิ่มขึ้นนี้เกิดจากการที่ celecoxib ยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมของสารตั้งต้นของ CYP2D6 ผ่าน CYP2D6 ดังนั้นจึงอาจต้องลดขนาดของยาที่เป็นสารตั้งต้นของ CYP2D6 ลงเมื่อเริ่มให้ยา celecoxib หรือเพิ่มขนาดยาดังกล่าวเมื่อยุติการรักษาด้วย celecoxib (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – การยับยั้ง CYP2D6)

ยาขับปัสสาวะ

การศึกษาทางคลินิก แสดงให้เห็นว่ายาน NSAIDs สามารถลดผลการขับเกลือโซเดียมทางปัสสาวะของยา furosemide และยา thiazides ในผู้ป่วยบางราย โดยการไปยับยั้งการสังเคราะห์สาร prostaglandin ที่ไต

Methotrexate

ไม่พบอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความสำคัญทางคลินิกในการศึกษาทางคลินิกระหว่าง celecoxib และ methotrexate

ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน

ในการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยา celecoxib ไม่ได้มีผลที่มีความสัมพันธ์ทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาคุมกำเนิดแบบผสมชนิดรับประทานที่เป็นต้นแบบ (norethindrone 1 มก./ethinyl estradiol 0.035 มก.)

ยาอื่นๆ

ไม่พบอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีความสำคัญทางคลินิกระหว่าง celecoxib กับยาลดกรด (aluminium และ magnesium), omeprazole, glibenclamide (glyburide), phenytoin หรือ tolbutamide

4.6 ภาวะเจริญพันธุ์ การใช้ในสตรีมีครรภ์ และสตรีระหว่างให้นมบุตร

ผลของยาต่อการเจริญพันธุ์

จากกลไกการออกฤทธิ์ การใช้ NSAIDs รวมถึง celecoxib อาจชะลอหรือป้องกันการแตกของ ovarian follicles ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะมีบุตรยากชนิดกลับคืนได้ (reversible infertility) ในผู้หญิงบางคน ในผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ยาก หรือกำลังอยู่ในการวินิจฉัยภาวะมีบุตรยาก จึงควรพิจารณางดใช้ยา NSAIDs รวมถึง celecoxib

สตรีมีครรภ์

ไม่มีการศึกษาในสตรีมีครรภ์ การศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่ายามีพิษต่อการสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิก) ยังไม่ทราบความสัมพันธ์ของข้อมูลเหล่านี้ในมนุษย์

เช่นเดียวกับยาอื่นที่ยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin ยา celecoxib อาจทำให้มดลูกไม่หดตัว (uterine inertia) และการปิดของ ductus arteriosus ก่อนกำหนดได้ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ celecoxib ในสตรีมีครรภ์ช่วงไตรมาสที่ 3

ควรใช้ celecoxib ในสตรีมีครรภ์

ก็ต่อเมื่อผลประโยชน์ที่มารดาอาจได้รับคุ้มต่อความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์

การยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin อาจทำให้เกิดผลเสียต่อการตั้งครรภ์

ข้อมูลจากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่ามีความเสี่ยงต่อการแท้งบุตรเพิ่มขึ้นหลังการใช้ยาที่ยับยั้งการสัง

เคราะห์ prostaglandin ในช่วงแรกของการตั้งครรภ์ จากการศึกษาในสัตว์ที่ใช้ยาที่ยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin พบว่ามีการแท้งเพิ่มขึ้นในช่วงก่อนและหลังการฝังตัวของตัวอ่อน

หากใช้ยา NSAIDs ในไตรมาสที่สองหรือสามของการตั้งครรภ์ ยา NSAIDs อาจทำให้ทารกในครรภ์เกิดภาวะไตทำงานบกพร่องได้ ซึ่งอาจส่งผลให้ปริมาณน้ำคร่ำลดลงหรือเกิดภาวะน้ำคร่ำน้อย (oligohydramnios) ในรายที่มีอาการรุนแรง ผลดังกล่าวอาจเกิดขึ้นหลังจากเริ่มการรักษาไม่นานและมักจะกลับเป็นปกติได้ ควรเฝ้าระวังปริมาณน้ำคร่ำในสตรีมีครรภ์ที่ได้รับยา celecoxib อย่างใกล้ชิด

สตรีให้นมบุตร

การศึกษาในหนูแสดงให้เห็นว่า celecoxib ถูกขับออกมาในน้ำนมที่ความเข้มข้นใกล้เคียงกับใน พลาสมา การใช้ celecoxib ในสตรีให้นมบุตร พบว่า celecoxib ถูกขับออกทางน้ำนมน้อยมาก ด้วยเหตุที่อาจเกิดปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ celecoxib ในทารกที่กินนมมารดา จึงควรตัดสินใจว่าจะหยุดให้นมบุตรหรือหยุดยาในมารดา โดยนำผลประโยชน์ที่คาดว่าจะมารดาพึงได้รับจากยามาประกอบการพิจารณา

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักรกล

ยังไม่มีการศึกษาผลของ celecoxib ต่อความสามารถในการขับขี้ยานพาหนะหรือควบคุมเครื่องจักรกล แต่จากคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์และคุณสมบัติความปลอดภัยโดยรวมของยา ไม่น่าที่ยาจะมีผลนี้

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

ประสบการณ์จากการศึกษาทางคลินิก

รายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา (ADRs) ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งมีอัตราการเกิดอุบัติการณ์มากกว่า 0.01% ในกลุ่มที่ได้รับยา celecoxib และมากกว่าที่มีรายงานในกลุ่มยาหลอก ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ใหญ่แบบควบคุมด้วยยาหลอกและ/หรือด้วยสารออกฤทธิ์ด้วยขนาดยา 100 มก. ถึง 800 มก. ต่อวัน จำนวน 12 การศึกษาระยะเวลานานถึง 12 สัปดาห์

ข้อมูลความถี่ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาในตารางที่ 1

ได้มาจากการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจำนวน 89 การศึกษาที่เป็นข้อมูลล่าสุดซึ่งมีผู้ป่วยได้รับยา celecoxib (exposure) จำนวน 38,102 ราย โดยแสดงความถี่ของการเกิด ADR ดังต่อไปนี้: พบบ่อยมาก (มากกว่าหรือเท่ากับ 10%) พบบ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1% แต่น้อยกว่า 10%) พบไม่บ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 0.1% แต่น้อยกว่า 1%)

พบน้อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 0.01% แต่น้อยกว่า 0.1%) พบน้อยมาก (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.01%)
 ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ในตารางที่ 1 จำแนกตามระบบอวัยวะ และเรียงลำดับตามความถี่

**ตารางที่ 1 ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากยา (ADRs) ในการศึกษาทางคลินิกจำนวน 12
 การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอก และ/หรือยาออกฤทธิ์ และความถี่ของการเกิด ADR
 จากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมว่าด้วยอาการปวดและอักเสบในประชากรผู้ใหญ่
 ที่ได้รับยาขนาด 25 มิลลิกรัมถึง 800 มิลลิกรัมต่อวัน**

ระบบของอวัยวะ ความถี่	ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์
การติดเชื้อและปรสิต พบบ่อย พบไม่บ่อย	หลอดลมอักเสบ โพรงอากาศรอบจมูกอักเสบ ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน การติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะ คอหอยอักเสบ เยื่อจมูกอักเสบ
ความผิดปกติทางระบบเลือดและน้ำเหลือง พบไม่บ่อย พบน้อย	โลหิตจาง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำกว่าปกติ
ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน พบไม่บ่อย	ภาวะภูมิไวเกิน
ความผิดปกติทางจิตประสาท พบบ่อย พบไม่บ่อย พบน้อย	นอนไม่หลับ วิตกกังวล ภาวะสับสน
ความผิดปกติทางระบบประสาท พบบ่อย พบไม่บ่อย	มีนงง กล้ามเนื้อตึงตัวมากเกินไป ง่วงนอน
ความผิดปกติทางตา พบไม่บ่อย	ตามัว
ความผิดปกติทางหูและห้องหูชั้นใน พบไม่บ่อย	เสียงในหู
ความผิดปกติทางหัวใจ พบไม่บ่อย	ใจสั่น

ระบบของอวัยวะ ความถี่	ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์
พบน้อย	หัวใจล้มเหลว (cardiac failure congestive) หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ หัวใจเต้นเร็ว
ความผิดปกติทางหลอดเลือด พบบ่อย	ความดันโลหิตสูง (รวมถึงความดันโลหิตสูงรุนแรงขึ้น)
พบน้อย	หน้าแดง
ความผิดปกติทางเดินหายใจ ทรวงอก และ อวัยวะคั่นระหว่างปอด พบบ่อย	ไอ
ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้ พบบ่อย	อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย อาหารไม่ย่อย ท้องอืด
พบบ่อย	แผลในกระเพาะอาหาร ฟันผุผิดปกติ
พบน้อย	แผลในลำไส้เล็กส่วนต้น แผลในหลอดอาหาร
พบน้อยมาก	ลำไส้ทะลุ ตับอ่อนอักเสบ
ความผิดปกติทางตับและน้ำดี พบบ่อย	ระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (รวมถึงการเพิ่มขึ้นของ alanine aminotransferase และ aspartate aminotransferase)
ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง พบบ่อย	คัน (รวมถึงคันทั่วร่างกาย) ผื่น
พบบ่อย	ลมพิษ เลือดออกใต้ผิวหนัง (ecchymosis)
พบน้อย	Angioedema ผม่ว
พบน้อยมาก	ผิวหนังอักเสบที่มีตุ่มพอง (dermatitis bullous)
ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณตำแหน่งที่ทายา พบบ่อย	บวมตามแขนขา

ระบบของอวัยวะ ความถี่	ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์
พบไม่บ่อย	หน้าบวม อาการเหมือนเป็นไข้หวัดใหญ่ (influenza-like illness)
การบาดเจ็บ เกิดพิษและภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการ พบไม่บ่อย	การบาดเจ็บ

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาที่เพิ่มเติมในตารางที่ 2 คือมีอุบัติการณ์มากกว่าที่พบในยาหลอกจากการศึกษาทางคลินิกระยะยาวเป็นเวลาถึง 3 ปีในการป้องกันการเกิด polyp ด้วยขนาดยาตั้งแต่ 400 มก. ถึง 800 มก.ต่อวัน (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์; ความปลอดภัยต่อหัวใจและหลอดเลือด – การศึกษาระยะยาวในผู้ป่วย Sporadic Adenomatous Polyps)

ความถี่ของการเกิด ADRs ในตารางที่ 2 มาจากการศึกษาระยะยาวเพื่อป้องกันการเกิด polyp และจะแสดงความถี่ดังต่อไปนี้: พบบ่อยมาก (มากกว่าหรือเท่ากับ 10%) พบบ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1% แต่น้อยกว่า 10 %) พบไม่บ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 0.1% แต่น้อยกว่า 1%) ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ในตารางที่ 2 จำแนกตามระบบอวัยวะ และเรียงลำดับตามความถี่

ตารางที่ 2 ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิกระยะยาวเป็นเวลาถึง 3 ปี ในการป้องกันการเกิด polyp ด้วยขนาดยาตั้งแต่ 400 มก. ถึง 800 มก.ต่อวัน

ระบบของอวัยวะ ความถี่	ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์
การติดเชื้อและปรสิต พบบ่อย พบไม่บ่อย	หูติดเชื้อ ติดเชื้อรา** ติดเชื้อ Helicobacter, งูสวัด (herpes zoster), โรคไฟลามทุ่ง แผลติดเชื้อ เหงือกอักเสบ ห้องหูชั้นในอักเสบ ติดเชื้อแบคทีเรีย
เนื้องอกแบบไม่ร้ายแรง ร้ายแรงและไม่ระบุ พบไม่บ่อย	เนื้องอกไขมัน
ความผิดปกติทางจิต พบไม่บ่อย	การนอนหลับผิดปกติ

<p>ระบบของอวัยวะ ความถี่</p>	<p>ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์</p>
<p>ความผิดปกติทางระบบประสาท พบไม่บ่อย</p>	<p>สมองตายเนื่องจากขาดเลือด (cerebral infarction)</p>
<p>ความผิดปกติทางตา พบไม่บ่อย</p>	<p>เลือดออกที่เยื่อบุตา จุดหรือเงาดำลอยไปมาในวุ้นตา (vitreous floaters)</p>
<p>ความผิดปกติทางหูและห้องหูชั้นใน พบไม่บ่อย</p>	<p>ประสาทรับเสียงไวน้อยลง</p>
<p>ความผิดปกติทางหัวใจ พบบ่อย พบไม่บ่อย</p>	<p>กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด เจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่พอ angina unstable ลิ้นเปิดปิดเส้นเลือดแดงใหญ่เอออร์ตาไร้สมรรถภาพ หลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแข็งตัว หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ (sinus bradycardia) หัวใจห้องล่างโต</p>
<p>ความผิดปกติทางหลอดเลือด พบบ่อยมาก พบไม่บ่อย</p>	<p>ความดันโลหิตสูง* หลอดเลือดดำส่วนลึกอุดตัน ก้อนเลือดขัง (hematoma)</p>
<p>ความผิดปกติทางเดินหายใจ ทรวงอก และอวัยวะคั่นระหว่างปอด พบบ่อย พบไม่บ่อย</p>	<p>หายใจลำบาก พูดลำบาก</p>
<p>ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้ พบบ่อยมาก พบบ่อย</p>	<p>ท้องเสีย* อาเจียน* กลืนลำบาก กลุ่มอาการลำไส้ไวเกินต่อการกระตุ้น (irritable bowel syndrome)</p>

ระบบของอวัยวะ ความถี่	ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์
พบไม่บ่อย	โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) คลื่นไส้ diverticulum เลือดออกที่ริดสีดวง ลำไส้บีบตัวถี่ขึ้น (frequent bowel movement) แผลที่เยื่อบุปาก เยื่อในช่องปากอักเสบ
ความผิดปกติทางตับและน้ำดี พบบ่อย	ระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (รวมถึงการเพิ่มขึ้นของ alanine aminotransferase และ aspartate aminotransferase)*
ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง พบไม่บ่อย	ผิวหนังอักเสบจากภูมิแพ้(dermatitis allergic)
ความผิดปกติทางกระดูกกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อ เกี่ยวพัน พบบ่อย พบไม่บ่อย	กล้ามเนื้อเกร็ง ถุงน้ำกอดทับกระดูกสันหลัง (synovial cyst)
ความผิดปกติทางไตและระบบปัสสาวะ พบบ่อย พบไม่บ่อย	นิ่วที่ไต ปัสสาวะกลางคืน
ความผิดปกติทางระบบสืบพันธุ์และเต้านม พบบ่อย พบไม่บ่อย	เลือดออกจากช่องคลอด ต่อมลูกหมากอักเสบ ต่อมลูกหมากโตชนิดไม่ร้ายแรง ถุงน้ำที่รังไข่ อาการของภาวะหมดระดู เต้านมกดเจ็บ ปวดประจำเดือน
ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณตำแหน่งที่ให้นยา พบไม่บ่อย	บวม
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	

ระบบของอวัยวะ ความถี่	ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์
พบบ่อย พบไม่บ่อย	ระดับครีตินีนในเลือดสูงขึ้น ระดับแอนติเจนที่เฉพาะของต่อมลูกหมาก (PSA) สูงขึ้น น้ำหนักเพิ่ม ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงขึ้น ระดับโซเดียมในเลือดสูงขึ้น ระดับเทสโทสเตอโรนในเลือดลดลง ฮีมาโตคริตลดลง ฮีโมโกลบินสูงขึ้น
การบาดเจ็บ เกิดพิษและภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการ พบไม่บ่อย	กระดูกเท้าหัก กระดูกขาส่วนล่างหัก epicondylus อักเสบ เอ็นฉีกขาด

* ความดันโลหิตสูง อาเจียน ท้องเสีย และการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ ถูกรวมอยู่ในตารางที่ 2 เนื่องจากมีรายงานถี่กว่าจากการศึกษาเหล่านี้ซึ่งมีระยะเวลา 3 ปีเมื่อเทียบกับตารางที่ 1 ซึ่งรวมปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการศึกษา ระยะ 12 สัปดาห์

** การติดเชื้อราส่วนใหญ่ไม่ใช่การติดเชื้อในกระแสโลหิต

ประสบการณ์หลังยาร่างจำหน่าย

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากประสบการณ์หลังยาร่างจำหน่ายมีดังข้างล่างนี้

แม้ว่าปฏิกิริยาเหล่านี้จะถูกกำหนดว่าเป็นปฏิกิริยาจากรายงานประสบการณ์หลังยาร่างจำหน่าย

แต่ข้อมูลการศึกษาก็ได้ถูกนำมาใช้ในการประเมินความถี่ของการเกิดปฏิกิริยาเหล่านี้

เช่นเดียวกับที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ความถี่จะได้รับการรวบรวมข้อมูลจากหลายการศึกษา

ซึ่งมีผู้ป่วยได้รับยา (exposure) จำนวน 38,102 ราย โดยจะแสดงความถี่เป็น พบบ่อยมาก

(มากกว่าหรือเท่ากับ 10%) พบบ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1% แต่น้อยกว่า 10%) พบไม่บ่อย

(มากกว่าหรือเท่ากับ 0.1% แต่น้อยกว่า 1%) พบน้อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 0.01% แต่น้อยกว่า 0.1%)

พบน้อยมาก (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.01%) และไม่ทราบ

(ไม่สามารถประมาณการได้จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน)

ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน: พบน้อยมาก: ปฏิกิริยาการแพ้ยาแบบ anaphylaxis

ความผิดปกติทางจิตประสาท: พบน้อย: ประสาทหลอน

ความผิดปกติทางระบบประสาท: พบน้อยมาก: เลือดออกในสมองเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (Aseptic meningitis)

ภาวะเสียการรับรู้ (ageusia) ภาวะเสียการรู้กลิ่น (anosmia)

ความผิดปกติทางตา: พบไม่บ่อย: เยื่อบุตาขาวอักเสบ

ความผิดปกติทางหลอดเลือด: พบน้อยมาก: หลอดเลือดอักเสบ

ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และอวัยวะระหว่างปอด (mediastinum):

พบน้อย: ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดที่ปอด (pulmonary embolism) ปอดอักเสบ

ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้: พบน้อย: เลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้

ความผิดปกติทางตับและทางเดินน้ำดี: พบน้อย: ตับอักเสบ พบน้อยมาก: ตับวาย

ตับตายจากตับอักเสบที่รุนแรงอย่างปัจจุบันทันด่วนและลุกลามอย่างรวดเร็ว (hepatitis fulminant)

การตายของเนื้อตับ (hepatic necrosis) (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา –

ผลต่อตับ) ความผิดปกติของการขับน้ำดี ตับอักเสบแบบมีความผิดปกติของการขับน้ำดี ดีซ่าน

ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง: พบน้อย: ปรากฏิริยาแพ้แสง พบน้อยมาก: Stevens-

Johnson syndrome, erythema multiforme, toxic epidermal necrolysis, drug reaction with

eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) ภาวะมีตุ่มหนองทั่วร่างกายอย่างเฉียบพลัน (acute

generalized exanthematous pustulosis, AGEP) ผิวหนังอักเสบหลุดลอกเป็นแผ่น (dermatitis

exfoliative)

ความผิดปกติทางไตและทางเดินปัสสาวะ: พบน้อย: ไตวายเฉียบพลัน (ดูหัวข้อ 4.4

คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – ผลต่อไต) โซเดียมในเลือดต่ำ พบน้อยมาก:

tubulointerstitial nephritis, nephrotic syndrome, glomerulonephritis minimal lesion

ความผิดปกติของระบบอวัยวะสืบพันธุ์ และเต้านม: พบน้อย: มีความผิดปกติของรังไข่ไม่ทราบความถี่;

ภาวะการเจริญพันธุ์ของเพศหญิงลดลง (ดูหัวข้อ 4.6

ผลของยาต่อการเจริญพันธุ์และการใช้ยาในสตรีมีครรภ์และให้นมบุตร)[†]

ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณตำแหน่งที่ให้ยา: พบไม่บ่อย: เจ็บหน้าอก

[†] สตรีที่มีความประสงค์จะตั้งครรภ์ถูกคัดออกจากทุกการศึกษา

ดังนั้นจึงไม่มีข้อมูลความถี่ของเหตุการณ์นี้ในฐานข้อมูลการศึกษา

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ประสบการณ์การใช้ยาเกินขนาดยังมีจำกัด การให้ยา celecoxib ครั้งเดียวขนาดถึง 1200 มก.

และใช้ยาหลายครั้งติดต่อกันถึงขนาด 1200 มก.วันละ 2 ครั้ง

ในอาสาสมัครสุขภาพดีไม่พบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

ในกรณีที่สงสัยว่าจะมีการได้รับยาเกินขนาด ควรให้การรักษาแบบประคับประคองที่เหมาะสม

การล้างไตไม่น่าที่จะเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการกำจัด celecoxib เนื่องจากยาจับกับโปรตีนในเลือดได้ดี

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มเภสัชบำบัด: M01AH Coxibs.

กลไกการออกฤทธิ์ของ celecoxib โดยยับยั้งการสร้าง prostaglandin โดยผ่านการยับยั้ง COX-2 เป็นส่วนใหญ่ ณ ระดับความเข้มข้นในพลาสมาที่ใช้ในการรักษามนุษย์ celecoxib มีได้ยับยั้ง cyclooxygenase-1 (COX-1) COX-2 ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดเพื่อเป็นการตอบสนองต่อตัวกระตุ้นการอักเสบ ซึ่งนำไปสู่การสังเคราะห์และสะสมสารที่ทำให้อักเสบจำพวก prostanoids โดยเฉพาะ prostaglandin E2 ซึ่งเป็นสาเหตุของการอักเสบ บวมและเจ็บปวด แบบจำลองในสัตว์ celecoxib เป็นสารต้านการอักเสบ แก้ปวดและลดไข้โดยปิดกั้นการสร้างสารที่ทำให้อักเสบจำพวก prostanoids โดยยับยั้ง COX-2 แบบจำลองเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อในสัตว์พบว่า celecoxib ลดอุบัติการณ์และการเพิ่มของเนื้อเยื่อ

การศึกษาในสิ่งมีชีวิตทั้งในและนอกร่างกายแสดงให้เห็นว่า celecoxib มีความชอบจับตํามากกับเอ็นไซม์ COX-1 ที่มีอยู่แล้วในร่างกาย ดังนั้นที่ขนาดใช้รักษาของ celecoxib จึงไม่มีผลต่อการสังเคราะห์ prostanoids ซึ่งถูกกระตุ้นด้วย COX-1 ดังนั้นจึงไม่รบกวนขบวนการทางสรีรวิทยาตามปกติของเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องกับ COX-1 โดยเฉพาะที่กระเพาะอาหาร ลำไส้และเกล็ดเลือด

การศึกษาทางคลินิก

โรคข้อเสื่อม (OA)

พบว่า celecoxib ลดการปวดข้อลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก มีการประเมิน celecoxib ในการรักษาอาการและอาการแสดงของโรคข้อเสื่อมของหัวเข่าและสะโพกในการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมโดยใช้ยาหลอกและสารออกฤทธิ์ในผู้ป่วยประมาณ 4200 รายเป็นเวลาถึง 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมที่ได้รับการรักษาด้วย celecoxib ขนาด 100 มก.วันละ 2 ครั้ง หรือ 200 มก.วันละครั้งมีผลดีขึ้นของค่า WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index ซึ่งวัดองค์ประกอบของความเจ็บปวด ความฝืดและการทำงานในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม การศึกษาความเจ็บปวดที่เกิดร่วมกับการกำเริบของโรคข้อเสื่อมเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ใน 3 การศึกษาซึ่งให้ celecoxib ขนาด 100 มก.วันละ 2 ครั้งหรือ 200 มก.วันละ 2 ครั้ง ให้ผลลดความเจ็บปวดลงอย่างมีนัยสำคัญภายใน 24 ถึง 48 ชม.หลังได้รับยาเริ่มแรก พบว่าประสิทธิผลของ celecoxib ที่ขนาด 100 มก.วันละ 2 ครั้งหรือ 200 มก.วันละ 2 ครั้งคล้ายกับ naproxen ขนาด 500 มก.วันละ 2 ครั้ง ไม่พบว่าขนาดยา 200 มก.วันละ 2 ครั้งให้ผลดีกว่าขนาดยา 100 มก.วันละ 2 ครั้ง ขนาดยารวมทั้งหมดต่อวัน 200 มก.มีประสิทธิภาพเท่ากันไม่ว่ารับประทานแบบ 100 มก.วันละ 2 ครั้งหรือแบบ 200 มก.วันละครั้ง

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (RA)

เมื่อเทียบกับยาหลอกพบว่า celecoxib ลดอาการกดเจ็บข้อ/ปวดข้อและข้อบวมอย่างมีนัยสำคัญ มีการประเมิน celecoxib

เกี่ยวกับการรักษาอาการและอาการแสดงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุม

โดยใช้ยาหลอกและสารออกฤทธิ์ในผู้ป่วยประมาณ 2100 รายเป็นเวลาถึง 24 สัปดาห์
ในการศึกษาเหล่านี้พบว่า celecoxib ดีกว่ายาหลอกโดยใช้ค่า American College of Rheumatology 20 (ACR20) Responder Index ซึ่งวัดองค์ประกอบทางคลินิก

ผลทางห้องปฏิบัติการและการทำงานในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ celecoxib ทั้งขนาด 100 มก.วันละ 2 ครั้งและ 200 มก.วันละ 2 ครั้งมีประสิทธิภาพคล้ายกันและทั้งสองขนาดเทียบเท่า naproxen ขนาด 500 มก.วันละ 2 ครั้ง

แม้ว่า celecoxib ขนาด 100 มก.วันละ 2 ครั้งและ 200 มก.วันละ 2 ครั้งมีประสิทธิภาพโดยรวมคล้ายกัน แต่ผู้ป่วยบางรายอาจได้รับประโยชน์เพิ่มขึ้นเมื่อได้ยาขนาด 200 มก. วันละ 2 ครั้ง ไม่พบว่าขนาดยา 400 มก.วันละ 2 ครั้งให้ผลดีมากขึ้นกว่าขนาดยา 100 มก. ถึง 200 มก.วันละ 2 ครั้ง

การรักษาอาการปวด รวมทั้งปวดประจำเดือนชนิดปฐมภูมิ

ในแบบจำลองความเจ็บปวดชนิดเฉียบพลันหลังการผ่าตัดศัลยกรรมช่องปาก

การปวดหลังการผ่าตัดศัลยกรรมกระดูก และการปวดประจำเดือนชนิดปฐมภูมินั้น celecoxib ลดอาการปวดที่ถูกจัดอันดับโดยผู้ป่วยว่าเป็นความปวดระดับปานกลางถึงรุนแรง การให้ยา celecoxib ครั้งเดียว ให้ผลบรรเทาอาการปวดภายใน 60 นาที (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา)

Ankylosing Spondylitis (AS)

การประเมิน celecoxib ในผู้ป่วย AS ในการศึกษา 2

การศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอกและตัวยาออกฤทธิ์ (naproxen หรือ ketoprofen) เป็นระยะเวลา 6 และ 12 สัปดาห์ ผลจากการศึกษาเหล่านี้พบว่า celecoxib ขนาด 100 มก. วันละ 2 ครั้ง 200 มก.วันละครั้ง และ 400 มก.วันละครั้ง แสดงผลในทางสถิติที่ดีกว่ายาหลอก

ในตัวชี้วัดด้านประสิทธิผลหลักร่วมกันทั้ง 3 ชนิด คือ global pain intensity (Visual Analogue Scale), global disease activity (Visual Analogue Scale) และประเมินความบกพร่องของการทำงาน (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) ในการศึกษา 12 สัปดาห์

ปริมาณการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นโดยเฉลี่ยจากค่าก่อนศึกษา (baseline)

ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างขนาดยา celecoxib 200 มก. และ 400 มก.

แต่มีเปอร์เซ็นต์ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ celecoxib ขนาด 400 มก. 53% ซึ่งสูงกว่า celecoxib ขนาด 200 มก. ซึ่งตอบสนอง 44% เมื่อประเมินโดยใช้ Ankylosing Spondylitis response criteria (ASAS 20) ใน ASAS 20 จะถือว่ามีอาการตอบสนองต่อยาเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงดีขึ้นอย่างน้อย 20%

จากค่าตั้งต้นและต้องมีการเปลี่ยนแปลงสมบูรณ์ที่ดีขึ้นอย่างน้อย 10 มม. เมื่อใช้ scale 0 ถึง 100 มม.

และอย่างน้อย 3 ใน 4 domain ต่อไปนี้ : patient global, ความปวด, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index และการอักเสบ

การวิเคราะห์ในกลุ่มผู้ที่ตอบสนองต่อยายังพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอัตราการตอบสนองภายหลังการรักษาเกินกว่า 6 สัปดาห์

การรักษาอาการปวดหลังส่วนล่าง (Low Back Pain)

มีการใช้ celecoxib

ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดหลังส่วนล่างซึ่งไม่ได้มีสาเหตุจากความปวดจากเส้นประสาททำงานผิดปกติอยู่ก่อน (pre-existing non-neuropathic LBP) เป็นเวลา ≥ 12 สัปดาห์
 ตารางด้านล่างแสดงประสิทธิผลใน 5 การวิจัยทางคลินิก ประเมินโดย Patient's Assessment of Pain Intensity (100 มม. visual analog scale) ตั้งแต่เริ่มการศึกษาจนถึงสิ้นสุดการศึกษา

การประเมินความปวดของผู้ป่วยที่มีอาการปวดหลังส่วนล่างในการวิจัยทางคลินิกของการรักษาอาการปวดหลังส่วนล่าง

หมายเลขประจำการศึกษา (ระยะเวลา) การรักษา (ขนาดยาทั้งหมดต่อวัน)	N	Baseline Pain Intensity ^c	Change in Pain Intensity ^c	P-Value for Treatment Difference ^c
การศึกษาที่ 244 (12 สัปดาห์)^a				
ยาหลอก	177	76.6	-30.1	--
Celecoxib 200 มก	183	73.6	-35.9	0.0503
การศึกษาที่ 245 (12 สัปดาห์)^a				
ยาหลอก	191	75.7	-26.2	--
Celecoxib 200 มก.	183	72.8	-32.2	0.0427
การศึกษาที่ 1165 (6 สัปดาห์)^b				
Celecoxib 400 มก.	402	65.5	-34.6	0.008
Tramadol 200 มก.	389	66.1	-30.4	--
การศึกษาที่ 1338 (6 สัปดาห์)^b				
Celecoxib 400 มก.	386	65.9	-34.8	0.595
Tramadol 200 มก.	385	66.6	-34.4	--
การศึกษาที่ 1174 (4 สัปดาห์)				
ยาหลอก	410	65.1	-26.2	--
Celecoxib 400 มก.	410	65.0	-31.7	<0.001
Loxoprofen 180 มก.	407	65.6	-29.3	Not Evaluated

N = จำนวนผู้ป่วยที่ให้ข้อมูลเมื่อเริ่มการศึกษาและเมื่อสิ้นสุดการรักษา

^a การประเมินประสิทธิผลหลักร่วมกัน ของผู้ป่วยในการศึกษาเหล่านี้โดย Patient's Assessment of Pain Intensity ร่วมกับ Patient's Global Assessment of Low Back Pain (ผลการรักษามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญซึ่งผลการรักษาด้วย

หมายเลขประจำการศึกษา (ระยะเวลา) การรักษา (ขนาดยาทั้งหมดต่อวัน)	N	Baseline Pain Intensity ^c	Change in Pain Intensity ^c	P-Value for Treatment Difference ^c
--	---	---	--	---

celecoxib ดีกว่ายาหลอก ในการศึกษา 244 และ 245) และโดย Roland-Morris Disability Questionnaire (ผลการรักษามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งพบว่า celecoxib ดีกว่ายาหลอก ในการศึกษา 244).

- ^b การวัดประสิทธิผลหลักในการศึกษาเหล่านี้ใช้จำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่อาการปวดดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 30 จากการประเมินด้วย Numerical Rating Scale (NRS) Pain Assessment ซึ่งผลจากทั้งสองการศึกษาพบว่ากลุ่ม celecoxib เหนือกว่า tramadol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- ^c ค่า least-squares means จาก Analysis of Covariance models, การเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของความปวดคำนวณจากหักค่าจากจุดเริ่มต้นด้วยค่าเมื่อสิ้นสุดการรักษา ค่า p คำนวณจากความแตกต่างของ least-squares mean ระหว่างกลุ่มการรักษา

ข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาทางคลินิก

การศึกษาโดยการส่องกล้องตรวจ

มีการประเมินการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารและลำไส้ส่วนบนตามเวลาที่กำหนดในผู้ป่วยข้ออักเสบจำนวนกว่า 4500 ราย ซึ่งเข้าร่วมโครงการศึกษาแบบสุ่มควบคุมโดยเทียบกับสารออกฤทธิ์ใน 5 การศึกษาเป็นเวลา 12 ถึง 24 สัปดาห์ ซึ่งใน 2 การศึกษามีการควบคุมโดยใช้ยาหลอกด้วย ไม่มีความสัมพันธ์ที่สอดคล้องระหว่างอุบัติการณ์ของแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นกับขนาดยาในช่วงที่ใช้ในการศึกษาของ celecoxib

ตารางที่ 3 เป็นการสรุปอุบัติการณ์ของแผลที่ตรวจพบโดยการส่องกล้องในการศึกษา 2 การศึกษาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยเมื่อเริ่มการศึกษาไม่มีแผลจากการส่องกล้องตรวจ

ตารางที่ 3

อุบัติการณ์ของแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นจากการศึกษาโดยส่องกล้องตรวจในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมและผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูห์มาตอยด์

	การศึกษาใน 3 เดือน	
	การศึกษาที่ 1 (N = 1108)	การศึกษาที่ 2 (N = 1049)
ยาหลอก	2.3% (5/217)	2.0% (4/200)
celecoxib ขนาด 50 มก. วันละ 2 ครั้ง	3.4% (8/233)	--
celecoxib ขนาด 100 มก. วันละ 2 ครั้ง	3.1% (7/227)	4.0% (9/223)
celecoxib ขนาด 200 มก.	5.9% (13/221)	2.7% (6/219)

วันละ 2 ครั้ง

celecoxib ขนาด 400 มก. --- 4.1% (8/197)

วันละ 2 ครั้ง

naproxen ขนาด 500 มก. 16.2% (34/210)* 17.6% (37/210)*

วันละ 2 ครั้ง

* $p \leq 0.05$ เปรียบเทียบกับการรักษาแบบอื่นทั้งหมด

ตารางที่ 4 เป็นการสรุปข้อมูลจากการศึกษา 2 การศึกษาเป็นเวลา 12

สัปดาห์ซึ่งการส่องกล้องตรวจผู้ป่วยเมื่อเริ่มการศึกษาไม่พบแผล

ผู้ป่วยได้รับการส่องกล้องตรวจเป็นระยะทุก 4 สัปดาห์เพื่อดูความเสี่ยงต่อการเกิดแผลเมื่อเวลาผ่านไป

ตารางที่ 4

อุบัติการณ์ของแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นจากการศึกษาโดยส่องกล้องตรวจต่อ
 อเนียงเป็นระยะเป็นเวลา 3 เดือน ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมและผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12	สุดท้าย
การศึกษาที่ 3 (n=523)				
celecoxib ขนาด 200 มก. วันละ 2 ครั้ง	4.0% (10/252)*	2.2% (5/227)*	1.5% (3/196)*	7.5% (20/266)*
naproxen ขนาด 500 มก. วันละ 2 ครั้ง	19.0% (47/247)	14.2% (26/182)	9.9% (14/141)	34.6% (89/257)
การศึกษาที่ 4 (n=1062)				
celecoxib ขนาด 200 มก. วันละ 2 ครั้ง	3.9% (13/337) †	2.4% (7/296) †	1.8% (5/274) †	7.0% (25/356) †
diclofenac ขนาด 75 มก. วันละ 2 ครั้ง	5.1% (18/350)	3.3% (10/306)	2.9% (8/278)	9.7% (36/372)
ibuprofen ขนาด 800 มก. วันละ 3 ครั้ง	13.0% (42/323)	6.2% (15/241)	9.6% (21/219)	23.3% (78/334)

* $p \leq 0.05$ celecoxib เปรียบเทียบกับ naproxen based on interval and cumulative analyses

† $p \leq 0.05$ celecoxib เปรียบเทียบกับ ibuprofen based on interval and cumulative analyses

การศึกษาแบบสุ่มปิดฉลากแบบสองทางเป็นเวลา 6 เดือนหนึ่งการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 430 ราย มีการส่งกล้องตรวจที่เวลา 6 เดือน อุบัติการณ์ของการเกิดแผลที่ตรวจพบ

โดยการส่งกล้องในผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib ขนาด 200 มก.วันละ 2 ครั้งเท่ากับ 4% ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ diclofenac SR ขนาด 75 มก.วันละ 2 ครั้ง เท่ากับ 15% ($p < 0.001$)

การศึกษาโดยการส่งกล้องตรวจจำนวน 4 ใน 5 การศึกษา ผู้ป่วยประมาณ 11 % (440/4,000) ได้รับยา aspirin (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 325 มก./วัน) ในกลุ่มที่ได้รับ celecoxib นั้นพบว่าอัตราการเกิดแผลที่ตรวจพบโดยการส่งกล้องในกลุ่มที่ใช้ aspirin ร่วมด้วยเพิ่มขึ้นสูงกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ aspirin ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามอัตราการเกิดแผลที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ใช้ aspirin นี้ยังน้อยกว่าอัตราการเกิดแผลที่ตรวจพบโดยการส่งกล้องในกลุ่มที่ใช้สารออกฤทธิ์เป็นตัวควบคุมไม่ว่าจะใช้ร่วมหรือไม่ร่วมกับ aspirin ก็ตาม

ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างสิ่งที่ตรวจพบจากการศึกษาโดยการส่งกล้องกับอุบัติการณ์สัมพัทธ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนบนที่มีนัยสำคัญทางคลินิก พบการเกิดเลือดออกของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนบนอย่างร้ายแรงที่มีนัยสำคัญทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib ในการศึกษาแบบที่มีการควบคุมและเปิดฉลาก แต่พบไม่บ่อย (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา-ผลต่อกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก)

Meta-analysis

ของความปลอดภัยต่อกระเพาะอาหารและลำไส้จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

การวิเคราะห์การศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมและสุ่มตัวอย่างจำนวน 31 การศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม (OA) และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (RA) จำนวน 39,605 ราย เป็นผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม (N=25,903) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (N=3,232) หรือผู้ป่วยที่มีสภาวะทั้งสองอย่าง (N=10,470)

เปรียบเทียบอุบัติการณ์เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อกระเพาะอาหารและลำไส้ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib กับอุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกหรือ NSAIDs (ได้แก่ naproxen, diclofenac และ ibuprofen) อุบัติการณ์ของแผลทางคลินิกและแผลเลือดออกในกลุ่มที่ได้รับ celecoxib ขนาด 200 มก. ถึง 400 มก.ต่อวันเท่ากับ 0.2% เทียบกับอุบัติการณ์นี้ในกลุ่มที่ได้รับ NSAID ซึ่งเท่ากับ 0.6% (RR=0.35%, 95%CI 0.22-0.56)

การศึกษาความปลอดภัยของการใช้ยา celecoxib ระยะยาวในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study, CLASS) และรวมการใช้ร่วมกับ aspirin

การศึกษาผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยในระยะยาวแบบไปข้างหน้า (prospective)

โดยทำหลังยาวางจำหน่ายสู่ท้องตลาด ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมประมาณ 5,800 ราย

และผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูห์มาตอยด์ประมาณ 2,200 ราย ผู้ป่วยได้รับ celecoxib ขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง (ซึ่งเป็น 4 เท่า และ 2

เท่าของขนาดที่แนะนำในการรักษาโรคข้อเสื่อมและโรคข้ออักเสบรูห์มาตอยด์ตามลำดับ) ibuprofen ขนาด 800 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือ diclofenac 75 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ขนาดที่ใช้ในการรักษาทั่วไป)

ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้ยาในผู้ป่วยที่ใช้ celecoxib (n=3,987) และ diclofenac (n=1,996) เท่ากับ 9 เดือน ขณะที่ผู้ป่วยที่ใช้ ibuprofen (n=1,985) เท่ากับ 6 เดือน โดยใช้อัตราสะสม (Kaplan-Meier cumulative rates) ที่ 9 เดือนในการวิเคราะห์

ผลลัพธ์ปฐมภูมิของการศึกษาคืออุบัติการณ์ของแผลแบบมีภาวะแทรกซ้อน

(เลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้ แผลทะลุ หรือทางเดินอาหารอุดตัน)

ผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้รับประทาน aspirin (ASA) ขนาดต่ำ ๆ (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 325 มก.ต่อวัน)

ร่วมด้วยเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด (ผู้ป่วยที่ใช้ ASA ขนาดต่ำร่วมกับ celecoxib มีจำนวน 882 ราย ร่วมกับ diclofenac มีจำนวน 445 ราย ร่วมกับ ibuprofen มีจำนวน 412 ราย)

ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอุบัติการณ์ของแผลแบบมีภาวะแทรกซ้อนระหว่างกลุ่มที่ใช้ยา celecoxib และกลุ่มรวม ซึ่งรวมทั้งผู้ป่วยที่ใช้ ibuprofen และ diclofenac

พบอัตราการเกิดแผลแบบมีภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่ใช้ยา celecoxib ร่วมกับ ASA ขนาดต่ำ

สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ ASA ร่วมด้วย ถึง 4 เท่า (ดูหัวข้อ 4.4

ค่าเดือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา-ผลต่อกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก) ผลของ celecoxib แสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5

ผลของการใช้ aspirin ขนาดต่ำที่มีต่ออัตราการเกิดแผล
แบบมีภาวะแทรกซ้อนในกลุ่มที่ใช้ยา celecoxib 400 มก. วันละ 2 ครั้ง
(Kaplan-Meier Rate ที่ 9 เดือน [%])

	ผู้ป่วยที่ไม่ใช้ Aspirin (n = 3105)	ผู้ป่วยที่ใช้ Aspirin (n = 882)
การเกิดแผลแบบมีภาวะแทรกซ้อน	0.32	1.12

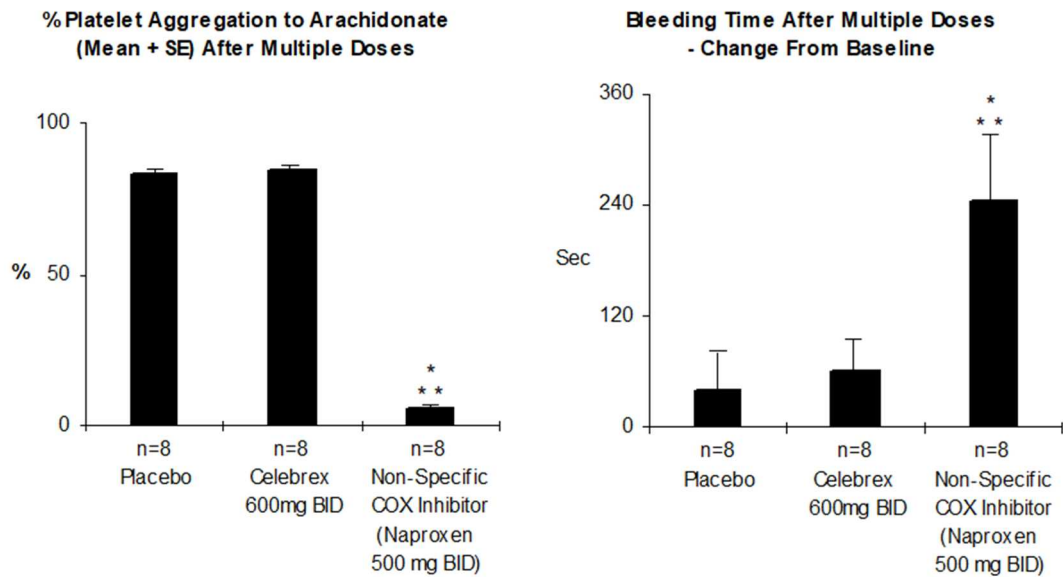
ผลต่อหน้าที่ของเกล็ดเลือด

ในอาสาสมัครสุขภาพดี การให้ celecoxib ในขนาดการรักษาและในขนาด 600 มก. วันละ 2 ครั้ง

ให้ซ้ำหลายครั้ง (3 เท่าของขนาดสูงสุดที่แนะนำ) ไม่มีผลต่อการจับตัวของเกล็ดเลือดและ bleeding time

เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ในขณะที่กลุ่มควบคุมที่ได้ non-specific COX inhibitors ทั้งหมด แสดงการลดลงของการจับตัวของเกล็ดเลือด และมี bleeding time ยาวนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ดูรูปที่ 1)

รูปที่ 1. ผลของขนาดยาสูง (600 มก. วันละสองครั้ง) ของ celecoxib ที่มีต่อการจับตัวของเกล็ดเลือดและระยะเวลาที่เลือดออก (bleeding time) ในบุคคลที่มีสุขภาพดี



* ต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ p<0.05
** ต่างจาก celecoxib อย่างมีนัยสำคัญ p<0.05

การศึกษาของการใช้ celecoxib เปรียบเทียบกับการใช้ diclofenac ร่วมกับ omeprazole ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมและผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูห์มาตอยด์ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะอาหารและลำไส้ (CONDOR Trial)

มีการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective) ระยะเวลา 24 สัปดาห์ในผู้ป่วยอายุเท่ากับหรือมากกว่า 60 ปี หรือมีประวัติแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ (ผู้ที่ใช้ยา aspirin ขนาดต่ำถูกคัดออกจากการศึกษา)

จำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่ใช้ยา celecoxib ขนาด 200 มก. วันละ 2

ครั้งเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ด้านกระเพาะอาหารลำไส้ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (เป็น composite primary endpoint) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา diclofenac SR ขนาด 75 มก. วันละ 2 ครั้งร่วมกับ omeprazole ขนาด 20 มก. วันละครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

ผลความแตกต่างนี้เป็นผลจากการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกของค่าฮีโมโกลบิน (≥ 2 กรัม/เดซิลิตร) และ/หรือค่าฮีมาโตคริต ($\geq 10\%$)

จากค่าตั้งต้นหรือคาดการณ์ว่าสาเหตุของเหตุการณ์ดังกล่าวมาจากทางเดินอาหาร ผลจากแต่ละส่วนประกอบของ composite endpoint เป็นดังต่อไปนี้

Composite endpoint ที่กำหนดของกระเพาะอาหารลำไส้	Celecoxib 200 มก. วันละ 2 ครั้ง	Diclofenac SR 75 มก. วันละ 2 ครั้ง + Omeprazole 20 มก. วันละครั้ง
	(N = 2238)	(N = 2246)
ส่วนประกอบ	จำนวนผู้ป่วย (%)	
-	3 (0.1)	3 (0.1)
เลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum)		
- เลือดออกในลำไส้ใหญ่	1 (<0.1)	1 (<0.1)
-	1 (<0.1)	0 (0.0)
เลือดออกในทางเดินอาหารแบบฉับพลันโดยไม่มีทราบต้นกำเนิด		
-	5 (0.2)	24 (1.1)
การลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกของค่าฮีโมโกลบิน (≥ 2 กรัม/เดซิลิตร) และ/หรือค่าฮีมาโตคริต ($\geq 10\%$) จากค่าตั้งต้นของทางเดินอาหารที่กำหนด		
-	10 (0.4)	53 (2.3)
การลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกของค่าฮีโมโกลบิน (≥ 2 กรัม/เดซิลิตร) และ/หรือของฮีมาโตคริต ($\geq 10\%$) จากการคาดการณ์ว่าเกิดจากกระเพาะอาหารและลำไส้ซึ่งไม่พบเห็นอย่างชัดเจน		
รวมทั้งหมด *	20 (0.9)	81 (3.6)

สำหรับส่วนประกอบของ composite GI endpoint ซึ่งถูกกำหนดไว้ก่อนต่อไปนี้ไม่พบในกลุ่มที่รักษาไม่ว่ากลุ่มใด: กระเพาะอาหารอุดตัน; กระเพาะอาหารลำไส้ ลำไส้เล็ก หรือลำไส้ใหญ่ทะลุ; เลือดออกในลำไส้เล็ก ทุกเหตุการณ์ที่ประกอบเป็น composite GI endpoint ถูกตัดสินโดยคณะผู้เชี่ยวชาญอิสระที่ไม่ทราบการจัดกลุ่มการรักษาจากการสุ่ม (blinded to randomized treatment assignments)

* การวิเคราะห์ time-to event analysis ใช้ life-table techniques, $p < 0.0001$ สำหรับเปรียบเทียบ composite endpoint ระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วยยา celecoxib และกลุ่มที่รักษาด้วยยา diclofenac ร่วมกับ omeprazole

ความปลอดภัยต่อหัวใจและหลอดเลือด – การศึกษาระยะยาวในผู้ป่วย Sporadic Adenomatous Polyps

การศึกษา celecoxib สองการศึกษาในผู้ป่วย sporadic adenomatous polyps ได้แก่ การศึกษา APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) และการศึกษา PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps) ในการศึกษา APC เป็นระยะเวลา 3 ปีมีการเพิ่ม composite endpoint (ที่ตัดสินได้ (adjudicated)) ของการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (CV death) กล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือโรคหลอดเลือดสมอง โดยสัมพันธ์กับขนาดยา celecoxib เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก การศึกษา PreSAP ไม่พบว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ composite endpoint แบบเดียวกัน

ในการศึกษา APC ค่า hazard ratio ของ composite endpoint ของการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือโรคหลอดเลือดสมอง (adjudicated) เมื่อเทียบกับยาหลอกเท่ากับ 3.4 (95% CI 1.4-8.5) สำหรับขนาดยา celecoxib 400 มก. วันละ 2 ครั้ง และ 2.8 (95% CI 1.1-7.2) สำหรับขนาดยา 200 มก. วันละ 2 ครั้ง อัตราสะสมของ composite endpoint ในช่วงการศึกษา 3 ปี คือ 3.0% (20/671) และ 2.5% (17/685) สำหรับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา celecoxib ขนาด 400 มก. วันละสองครั้ง และขนาด 200 มก. วันละสองครั้งตามลำดับ เปรียบเทียบกับ 0.9% (6/679) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก การเพิ่มขึ้นในกลุ่มของ celecoxib ทั้งสองกลุ่มเมื่อเทียบกับยาหลอกส่วนใหญ่มาจากกล้ามเนื้อหัวใจตาย

ในการศึกษา PreSAP hazard ratio เมื่อเทียบกับยาหลอกสำหรับ composite endpoint เดียวกันเท่ากับ 1.2 (95% CI 0.6-2.4) สำหรับขนาดยา celecoxib 400 มก. วันละครั้ง อัตราสะสมของ composite endpoint ในช่วงการศึกษา 3 ปี คือ 2.3% (21/933) เปรียบเทียบกับ 1.9% (12/628) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก)

ความปลอดภัยต่อหัวใจและหลอดเลือด – Long-Term Study of Alzheimer’s Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT)

ข้อมูลจากการศึกษา ADAPT ไม่พบว่า celecoxib ขนาด 200 มก. วันละ 2 ครั้งทำให้มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก ที่ composite endpoint ซึ่งคล้ายกัน (เสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง) ได้ค่า relative risk เท่ากับ 1.14 (95% CI 0.61-2.15)

ความปลอดภัยต่อหัวใจและหลอดเลือด – Meta-analysis

จากการศึกษาการใช้เป็นระยะเวลายาวนาน

จากการทำ meta-analysis ของข้อมูลความปลอดภัย

(รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงจากผู้ทำการศึกษาที่ตัดสินได้) จากการศึกษา celecoxib ทางคลินิกเป็นเวลาถึง 65 สัปดาห์ จำนวน 39 การศึกษาที่เสร็จสิ้นแล้ว รวมจำนวนผู้ป่วย 41,077 ราย [ผู้ป่วยที่ได้รับ celecoxib ขนาด 200 มก. ถึง 800 มก. ต่อวัน 23,030 ราย (56.1%) ผู้ป่วยที่ได้รับ non-selective NSAIDs 13,990 ราย (34.1%) และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 4,057 ราย (9.9%)]

ในการวิเคราะห์นี้ อัตราเหตุการณ์ที่ตัดสินได้ของ composite endpoint

ของการตายจากหัวใจและหลอดเลือด

กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตและโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต

มีความคล้ายคลึงกันระหว่างการรักษาด้วย celecoxib (N = 19,733; 0.96 เหตุการณ์/100 patient-years) กับ non-selective NSAIDs (N=13,990; 1.12 เหตุการณ์/100 patient-years) (RR=0.90, 95%CI 0.60-1.33) รูปแบบของผลนี้ยังคงเช่นเดิมแม้จะใช้หรือไม่ใช้ aspirin (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 325 มก.) ร่วมด้วย อัตราเหตุการณ์ที่ตัดสินได้ของกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตของ celecoxib มีแนวโน้มสูงกว่า (RR=1.76, 95%CI 0.93-3.35)

อย่างไรก็ตามอัตราเหตุการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตมีแนวโน้มต่ำกว่า (RR=0.51, 95%CI 0.23-1.10) และอัตราเหตุการณ์ของ การตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดของ celecoxib

ใกล้เคียงกันกับของผลรวมของ non-selective NSAIDs (RR=0.57, 95%CI 0.28-1.14)

ในการวิเคราะห์นี้ อัตราเหตุการณ์ที่ตัดสินได้ของ composite endpoint

ของการตายจากหัวใจและหลอดเลือด

กล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตและโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิต เท่ากับ 1.42/100 patient-years

ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย celecoxib (N = 7,462) และ 1.20/100 patient-years ในกลุ่มยาหลอก (N = 4,057) (RR=1.11, 95%CI 0.47-2.67) รูปแบบของผลนี้ยังคงเป็นเช่นเดิมแม้จะใช้หรือไม่ใช้ aspirin (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 325 mg) ร่วมด้วย อุบัติการณ์ของกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิตของ celecoxib มีแนวโน้มสูงกว่า (RR=1.56, 95%CI 0.21-11.90) เช่นเดียวกับการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (RR=1.26, 95%CI 0.33-4.77)

และอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ถึงแก่ชีวิตคล้ายคลึงกันเมื่อเทียบ celecoxib กับยาหลอก (RR=0.80, 95%CI 0.19-3.31)

ความปลอดภัยต่อหัวใจและหลอดเลือด

มีการประเมินผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยต่อหัวใจและหลอดเลือดในการศึกษา CLASS

(ดูคำจำกัดความของการศึกษาจากข้อความก่อนหน้า) จากอัตราสะสม Kaplan-Meier

สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงต่อหัวใจและหลอดเลือดแบบลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดซึ่งผู้วิจัยรายงานเข้ามา (ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจตาย ลิ่มเลือดอุดตันปอด deep venous thrombosis, unstable angina, transient ischemic attack และ เหตุการณ์สมองขาดเลือด (ischemic cerebrovascular accidents)) แสดงให้เห็นว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับ celecoxib, diclofenac หรือ ibuprofen อัตราสะสมที่ 9 เดือนในผู้ป่วยทุกรายสำหรับ celecoxib, diclofenac และ ibuprofen เท่ากับ 1.2%, 1.4% และ 1.1% ตามลำดับ อัตราสะสมที่ 9 เดือนในกลุ่มที่ไม่ได้รับ aspirin ร่วมด้วยของแต่ละกลุ่มทั้ง 3 กลุ่มน้อยกว่า 1% อัตราสะสมที่ 9 เดือนของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายในกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ aspirin ร่วมด้วยของแต่ละกลุ่มทั้ง 3 กลุ่มน้อยกว่า 0.2% ในการศึกษา CLASS ไม่มีกลุ่มยาหลอก

ซึ่งเป็นข้อจำกัดในการพิจารณาว่ายาทั้งสามไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อเหตุการณ์หัวใจและหลอดเลือดหรือทุกตัว
 ทำให้ความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในระดับที่เหมือนกัน

การศึกษาแบบสุ่มโดยศึกษาไปข้างหน้าเพื่อประเมินความปลอดภัยโดยรวมในการใช้ celecoxib
 เมื่อเทียบกับ ibuprofen หรือ naproxen (การศึกษา PRECISION)

การออกแบบการวิจัย

การศึกษา PRECISION
 เป็นการศึกษาที่ปกปิดข้อมูลสองทางเพื่อศึกษาความปลอดภัยต่อหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม
 (OA) หรือโรคข้ออักเสบรูห์มาตอยด์ (RA)
 ที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือมีความเสี่ยงสูงที่จะเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยเปรียบเทียบการใช้
 celecoxib (200-400 มก. ต่อวัน) กับ naproxen (750-1000 มก. ต่อวัน) และ ibuprofen (1800-2400 มก.
 ต่อวัน) Primary endpoint คือ Antiplatelet Trialists Collaboration (APTC)
 ซึ่งเป็นองค์ประกอบที่พิจารณาอย่างเป็นอิสระต่อกัน โดยประเมินการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด
 (รวมไปถึงการเสียชีวิตเนื่องจากเลือดออก (hemorrhagic death))
 กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดที่ไม่มีอันตรายถึงชีวิต หรือสมองขาดเลือดที่ไม่มีอันตรายถึงชีวิต
 การศึกษานี้ใช้ Power 80% เพื่อประเมิน non-inferiority ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา esomeprazole (20-40 มก.)
 ที่เปิดฉลากสำหรับป้องกันกระเพาะอาหารและลำไส้ สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยา aspirin
 ในขนาดต่ำได้รับอนุญาตให้รับประทานยาต่อไป

Secondary และ tertiary endpoints อื่น ๆ ซึ่งเป็นอิสระต่อกันนั้นรวมถึง ผลลัพธ์ (outcome)
 ทางหัวใจและหลอดเลือด ระบบทางเดินอาหาร และไต นอกจากนี้
 ยังมีการดำเนินการศึกษาย่อยที่มีระยะเวลาดำเนินการ 4 เดือน
 ซึ่งมุ่งเน้นไปยังผลของยาทั้งสามชนิดที่มีต่อความดันโลหิตตามที่วัดโดยเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดต
 มตัว (Ambulatory Blood Pressure Monitoring [ABPM])

ผลการศึกษา

ตารางที่ 6. ประชากรและขนาดยาที่ใช้ในการรักษา

ชุดการวิเคราะห์	Celecoxib 100-200 มก. วันละ 2 ครั้ง	Ibuprofen 600-800 มก. วันละ 3 ครั้ง	Naproxen 375-500 มก. วันละ 2 ครั้ง	รวม
ผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้รับการรักษา (ITT)	8,072	8,040	7,969	24,081

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา (mITT)	8,030	7,990	7,933	23,953
ขนาดยาเฉลี่ย ¹ (มก./วัน)	209±37	2,045±246	852±103	NA

¹ ขนาดยาเฉลี่ยที่จ่ายให้ผู้ป่วย

ITT – Intent to Treat; อาสาสมัครทั้งหมดที่ถูกสุ่ม

mITT – Modified Intent to Treat:

อาสาสมัครทั้งหมดที่ถูกสุ่มที่ได้รับยาวิจัยอย่างน้อยที่สุดหนึ่งครั้งและเข้ามารับการตรวจหลังจากรับยาแล้วอย่างน้อยที่สุดหนึ่งครั้ง

bid – วันละ 2 ครั้ง

tid – วันละ 3 ครั้ง

NA – ไม่เกี่ยวข้อง

Primary Endpoint

- เมื่อเปรียบเทียบ Celecoxib กับทั้ง naproxen หรือ ibuprofen Celecoxib มีคุณสมบัติตรงตามข้อกำหนดทั้ง 4 ข้อของ non-inferiority ที่ได้กำหนดไว้ล่วงหน้า ($p < 0.001$ สำหรับ non-inferiority ในการเปรียบเทียบกับยาทั้งสองชนิด) โดยถือเป็น non-inferiority เมื่อสัดส่วนความเสี่ยง (HR) ≤ 1.12 ในการวิเคราะห์ทั้ง ITT และ mITT และ upper 95% CI ≤ 1.33 ในการวิเคราะห์ ITT และ ≤ 1.40 ในการวิเคราะห์ mITT

การวิเคราะห์หลักสำหรับ ITT และ mITT ได้อธิบายไว้ด้านล่างในตารางที่ 7

ตารางที่ 7. การวิเคราะห์หลักสำหรับ APTC Composite Endpoint ที่ได้รับการตัดสินใจ

การวิเคราะห์แบบ Intent-To-Treat (ITT ตลอดไปจนถึงเดือนที่ 30)			
	Celecoxib 100-200 มก. วันละ 2 ครั้ง	Ibuprofen 600-800 มก. วันละ 3 ครั้ง	Naproxen 375-500 มก. วันละ 2 ครั้ง
จำนวนอาสาสมัคร	8,072	8,040	7,969
อาสาสมัครที่เกิดเหตุการณ์	188 (2.3%)	218 (2.7%)	201 (2.5%)
การเปรียบเทียบแบบคู่	Celecoxib เทียบกับ Naproxen	Celecoxib เทียบกับ Ibuprofen	Ibuprofen เทียบกับ Naproxen
HR (95% CI)	0.93 (0.76, 1.13)	0.86 (0.70, 1.04)	1.08 (0.89, 1.31)
การวิเคราะห์แบบ Modified Intent-To-Treat (mITT ได้รับยาตลอดไปจนถึงเดือนที่ 43)			
	Celecoxib 100-200 มก. วันละ 2 ครั้ง	Ibuprofen 600-800 มก. วันละ 3 ครั้ง	Naproxen 375-500 มก. วันละ 2 ครั้ง
จำนวนอาสาสมัคร	8,030	7,990	7,933

อาสาสมัครที่เกิดเหตุการณ์	134 (1.7%)	155 (1.9%)	144 (1.8%)
การเปรียบเทียบแบบคู่	Celecoxib เทียบกับ Naproxen	Celecoxib เทียบกับ Ibuprofen	Ibuprofen เทียบกับ Naproxen
HR (95% CI)	0.90 (0.72, 1.14)	0.81 (0.64, 1.02)	1.12 (0.889, 1.40)

Secondary และ Tertiary Endpoints ที่สำคัญ

การวิเคราะห์เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลักทางหัวใจและหลอดเลือด (Major Adverse Cardiovascular Events [MACE])* สำหรับ mITT ได้อธิบายไว้ด้านล่างในตารางที่ 8

ตารางที่ 8. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลักทางหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับการตัดสินใจ
สำหรับอาสาสมัครที่ได้รับการรักษา

	Celecoxib 100-200 มก. วันละ 2 ครั้ง	Ibuprofen 600-800 มก. วันละ 3 ครั้ง	Naproxen 375-500 มก. วันละ 2 ครั้ง
	8,030	7,990	7,933
จำนวนอาสาสมัครที่เกิดเหตุการณ์ (%)			
	247 (3.1%)	284 (3.6%)	253 (3.2%)
เลือด	35 (0.4%)	51 (0.6%)	49 (0.6%)
ไม่มีอันตรายถึงชีวิต	58 (0.7%)	76 (1.0%)	53 (0.7%)
	43 (0.5%)	32 (0.4%)	45 (0.6%)
การเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่พอที่อาการไม่คงที่	46 (0.6%)	49 (0.6%)	44 (0.6%)
n)	132 (1.6%)	158 (2.0%)	122 (1.5%)
จากโรคเส้นเลือดในสมองตีบชั่วคราว (TIA)	12 (0.1%)	21 (0.3%)	16 (0.2%)
	Celecoxib เทียบกับ Naproxen	Celecoxib เทียบกับ Ibuprofen	Ibuprofen เทียบกับ Naproxen
	0.95 (0.80, 1.13)	0.82 (0.69, 0.97)	1.17 (0.98, 1.38)

เลือด	0.69 (0.45, 1.07)	0.64 (0.42, 0.99)	1.08 (0.73, 1.60)
ไม่มีอันตรายถึงชีวิต	1.06 (0.73, 1.54)	0.72 (0.51, 1.01)	1.48 (1.04, 2.11)
	0.93 (0.61, 1.42)	1.26 (0.79, 1.98)	0.74 (0.47, 1.16)
อาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่พอที่อาการไม่คงที่	1.02 (0.67, 1.54)	0.89 (0.59, 1.33)	1.16 (0.77, 1.74)
	1.06 (0.83, 1.35)	0.78 (0.62, 0.99)	1.35 (1.07, 1.72)
อาการจากโรคเส้นเลือดในสมองตีบชั่วคราว (TIA)	0.73 (0.35, 1.55)	0.54 (0.26, 1.09)	1.38 (0.72, 2.64)

กับการมีเลือดมาเลี้ยงหลอดเลือดหัวใจใหม่ (Coronary Revascularization)

อาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่พอที่อาการไม่คงที่หรือโรคเส้นเลือดในสมองตีบชั่วคราว

พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการเปรียบเทียบแบบคู่ระหว่างสูตรการรักษาต่าง ๆ

การวิเคราะห์เหตุการณ์ทางระบบทางเดินอาหารสำหรับ mITT ได้อธิบายไว้ด้านล่างในตารางที่ 9

ตารางที่ 9. ผลทางระบบทางเดินอาหารในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษา (On-treatment Adjudicated Gastrointestinal Endpoints)

	Celecoxib 100-200 มก. วันละ 2 ครั้ง	Ibuprofen 600-800 มก. วันละ 3 ครั้ง	Naproxen 375-500 มก. วันละ 2 ครั้ง
จำนวนอาสาสมัคร	8,030	7,990	7,933
อาสาสมัครที่เกิดเหตุการณ์, n (%)			
เหตุการณ์ทางระบบทางเดินอาหารที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (CSGIE)	27 (0.3%)	59 (0.7%)	52 (0.7%)

โลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กที่มีต้นเหตุมาจากระบบทางเดินอาหาร (IDA of GI Origin)	27 (0.3%)	58 (0.7%)	66 (0.8%)
การเปรียบเทียบแบบคู่ HR (95%CI)	Celecoxib เทียบกับ Naproxen	Celecoxib เทียบกับ Ibuprofen	Ibuprofen เทียบกับ Naproxen
เหตุการณ์ทางระบบทางเดินอาหารที่มีนัยสำคัญทางคลินิก	0.51 (0.32, 0.81)	0.43 (0.27, 0.68)	1.16 (0.80, 1.69)
โลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กที่มีต้นเหตุมาจากระบบทางเดินอาหาร	0.39 (0.25, 0.62)	0.43 (0.27, 0.68)	0.91 (0.64, 1.29)

* CSGIE (เหตุการณ์ทางระบบทางเดินอาหารที่มีนัยสำคัญทางคลินิก) = องค์ประกอบของเหตุการณ์ต่อไปนี้

เลือดออกที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กตอนต้น (gastroduodenal haemorrhage) กระเพาะอาหารส่วนปลายอุดตัน (gastric outlet obstruction) กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กตอนต้น ลำไส้เล็ก หรือลำไส้ใหญ่ทะลุ เลือดออกในลำไส้ใหญ่ (large bowel haemorrhage) เลือดออกในลำไส้เล็ก (small bowel haemorrhage) เลือดออกในระบบทางเดินอาหารเฉียบพลันโดยไม่ทราบที่มา รวมไปถึงการสันนิษฐานว่ามีเลือดออกในลำไส้เล็ก แผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กตอนต้นที่แสดงอาการ

** IDA (Iron Deficiency Anemia) = โลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กที่มีต้นเหตุมาจากระบบทางเดินอาหารที่มีนัยสำคัญทางคลินิกหรือมี Hct (ฮีมาโตคริต) และ/หรือ Hgb (ฮีโมโกลบิน) ลดลง (ดังที่ได้กำหนดให้เป็น Hct ≥ 10 แต้ม และ/หรือ Hgb ≥ 2 g/dL จากค่าตั้งต้น

ในประชากร ITT สำหรับ CSGIE endpoint

ไม่พบว่ามี ความแตกต่างที่มีนัยสำคัญในการเปรียบเทียบแบบคู่ระหว่างสูตรการรักษา (ไม่ได้แสดงข้อมูลไว้) สำหรับ endpoint

ของโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กที่มีต้นเหตุมาจากระบบทางเดินอาหารนั้นพบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (celecoxib เทียบกับ naproxen; celecoxib เทียบกับ ibuprofen)

และพบว่ามี ความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญ (ibuprofen เทียบกับ naproxen)

ในลักษณะที่ตรงกับข้อมูลที่ได้แสดงไว้ด้านบน

การวิเคราะห์เหตุการณ์ทางไตที่มีนัยสำคัญทางคลินิก*

การเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องมาจากภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง และความดันโลหิตสูงสำหรับ mITT ได้อธิบายไว้ด้านล่างในตารางที่ 10

ตารางที่ 10. เหตุการณ์ทางไต

การเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องมาจากภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง และความดันโลหิตสูงที่ได้รับการตัดสินใจสำหรับการติดตามสำหรับอาสาสมัครที่ได้รับการรักษา

	Celecoxib 100-200 มก. วันละ 2 ครั้ง	Ibuprofen 600-800 มก. วันละ 3 ครั้ง	Naproxen 375-500 มก. วันละ 2 ครั้ง
จำนวนอาสาสมัคร	8,030	7,990	7,933
อาสาสมัครที่เกิดเหตุการณ์, n(%)			
เหตุการณ์ทางไต	42 (0.5%)	73 (0.9%)	62 (0.8%)
การเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องมาจากภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง	28 (0.3%)	38 (0.5%)	35 (0.4%)
การเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องมาจากความดันโลหิตสูง	25 (0.3%)	37 (0.5%)	32 (0.4%)
ภาวะไต ใดๆ ที่ระบุไว้ด้านบน	89 (1.1%)	139 (1.7%)	120 (1.5%)
การเปรียบเทียบแบบคู่ HR (95%CI)	Celecoxib เทียบกับ Naproxen	Celecoxib เทียบกับ Ibuprofen	Ibuprofen เทียบกับ Naproxen
เหตุการณ์ทางไต	0.66 (0.44, 0.97)	0.54 (0.37, 0.79)	1.21 (0.86, 1.70)
การเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องมาจากภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง	0.77 (0.47, 1.27)	0.70 (0.43, 1.13)	1.12 (0.71, 1.77)
การเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องมาจากความดันโลหิตสูง	0.76 (0.45, 1.28)	0.64 (0.39, 1.07)	1.18 (0.74, 1.90)
ภาวะไต ใดๆ ที่ระบุไว้ด้านบน	0.72 (0.55, 0.95)	0.60 (0.46, 0.79)	1.19 (0.93, 1.52)

* หมายเหตุ: เหตุการณ์ทางไตรวมถึงองค์ประกอบของการเพิ่มขึ้นของระดับ creatinine ที่กำหนดไว้ล่วงหน้า (serum creatinine ≥ 2.0 mg/dL (177 μ mol/L) และการเพิ่มขึ้น ≥ 0.7 mg/mL (62 μ mol/L)) ที่ได้พิสูจน์ยืนยันแล้ว หรือการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องมาจากไตวายเฉียบพลัน (ได้กำหนดให้เป็น ค่า creatinine ในซีรัมเพิ่มสูงขึ้นเป็นสองเท่า หรือการยืนยันว่ามีภาวะที่ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงโดยมีค่า creatinine ในซีรัมเพิ่มสูงขึ้น $\geq 50\%$) หรือการเริ่มทำการล้างไตผ่านไตเทียมหรือการล้างไตผ่านทางช่องท้อง

ในประชากร ITT สำหรับ endpoint ของเหตุการณ์ทางไตที่มีนัยสำคัญทางคลินิกนั้น มีเพียงการเปรียบเทียบแบบคู่ระหว่าง celecoxib และ ibuprofen เท่านั้นที่มีนัยสำคัญ โดยมี HR 0.61

(0.44, 0.85) ไม่พบว่ามี ความแตกต่างที่มีนัยสำคัญระหว่างสูตรการรักษาต่าง ๆ ในอุบัติการณ์ของการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องมาจากโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง และพบว่ามีอุบัติการณ์ของการเข้าพักรักษาตัวเนื่องมาจากความดันโลหิตสูงต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง celecoxib และ ibuprofen ซึ่งมี HR 0.59 (0.36, 0.99)

อัตราการเสียชีวิตเนื่องมาจากทุกสาเหตุ

ในประชากร mITT พบว่า celecoxib, naproxen และ ibuprofen มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วย 53 ราย (0.7%), 79 ราย (1.0%) และ 73 ราย (0.9%) ตามลำดับ

พบว่ามี ความแตกต่างที่มีนัยสำคัญในการเปรียบเทียบแบบคู่ระหว่าง celecoxib และทั้ง naproxen ซึ่งมี HR 0.65 (0.46, 0.92) หรือ celecoxib และ ibuprofen ซึ่งมี HR 0.68 (0.48, 0.97) ในประชากร ITT

พบว่า celecoxib, naproxen และ ibuprofen มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของผู้ป่วย 132 ราย (1.6%), 163 ราย (2.0%) และ 142 ราย (1.8%) ตามลำดับ

ไม่พบว่ามี ความแตกต่างที่มีนัยสำคัญในการเปรียบเทียบแบบคู่ระหว่างการรักษาแบบต่าง ๆ

การศึกษาย่อย ABPM

ในการศึกษาย่อย PRECISION-ABPM นั้น จากผู้ป่วยทั้งหมดที่สามารถวิเคราะห์ข้อมูลได้ 444 รายที่เดือนที่ 4 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย celecoxib

มีการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตค่าบนที่วัดโดยเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตามตัวในระยะเวลา 24 ชั่วโมง (24-hour ambulatory systolic blood pressure [SBP])

น้อยที่สุดเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย ibuprofen และ naproxen โดย celecoxib

ได้ทำให้มีความดันโลหิตลดลงเล็กน้อยคือ 0.3 มิลลิเมตรปรอท ในขณะที่ ibuprofen และ naproxen

ได้ทำให้ค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตค่าบนที่วัดเป็นช่วง ๆ ในระยะเวลา 24 ชั่วโมงเพิ่มขึ้น 3.7 และ 1.6 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ

การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ได้ส่งผลให้มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติและมีความแตกต่างที่มีความหมายทางคลินิกอยู่ที่ -3.9 มิลลิเมตรปรอท (p=0.0009) ระหว่าง celecoxib และ ibuprofen

มีความแตกต่างที่ไม่มีนัยสำคัญอยู่ที่ -1.8 มิลลิเมตรปรอท (p=0.119) ระหว่าง celecoxib และ naproxen

และมีความแตกต่างที่ไม่มีนัยสำคัญอยู่ที่ -2.1 มิลลิเมตรปรอท (p=0.0787) ระหว่าง naproxen และ ibuprofen

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา celecoxib ในผู้ที่ได้รับยาประมาณ 1500 คน เมื่อให้ยา

ในขณะท้องว่าง ยา celecoxib จะถูกดูดซึมได้ดีจนได้ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาหลังจากประมาณ 2-3 ชั่วโมง โดยมีชีวประสิทธิภาพเมื่อรับประทานยาในรูปแบบแคปซูลประมาณ 99%

เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ในรูปยาน้ำแขวนตะกอน ซึ่งเป็นรูปแบบยารับประทานที่เหมาะสมที่สุด ในขณะท้องว่าง ทั้งระดับความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) และ AUC ค่อนข้างเป็นสัดส่วนกับขนาดยา จนถึงขนาด 200 มก. วันละ 2 ครั้ง ที่ขนาดยาที่สูงกว่านี้ จะมีการเพิ่มของสัดส่วนของ C_{max} และ AUC ตามขนาดยาน้อยลง

การกระจายตัว

การจับกับโปรตีนในพลาสมาของ celecoxib ซึ่งไม่ขึ้นกับความเข้มข้น ที่ความเข้มข้นระดับรักษาใน พลาสมามีค่าประมาณ 97% และไม่มีแนวโน้มที่จับกับเม็ดเลือดแดงในเลือด

เมตาบอลิซึม

ยา celecoxib ถูกเมตาบอลิซึมโดย cytochrome P450 2C9 เป็นหลัก พบเมตาบอลิท์ 3 ตัวในพลาสมาที่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง COX-1 หรือ COX-2 ในรูป primary alcohol, corresponding carboxylic acid และ glucuronide conjugate

ฤทธิ์ของ cytochrome P450 2C9 จะลดลงในแต่ละบุคคลที่มีพันธุกรรม polymorphism ต่าง ๆ กัน ซึ่งทำให้ลดฤทธิ์ของเอ็นไซม์ลง เช่น ผู้ที่มี homozygous ของ CYP2C9*3 polymorphism

ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ celecoxib ขนาด 200 มก.

วันละครั้งในอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีลักษณะพันธุกรรม CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/3* หรือ CYP2C9*3/*3 ค่ามัธยฐาน (median) ของความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาและ AUC_{0-24} ของ celecoxib ในวันที่ 7

ของผู้ที่มีลักษณะพันธุกรรม CYP2C9*3/*3 มีค่าประมาณ 4 เท่า และ 7

เท่าตามลำดับเมื่อเทียบกับของลักษณะพันธุกรรมอื่น ในการศึกษาการให้ยาครั้งเดียวใน 3

การศึกษาที่ไม่เกี่ยวข้องกันในอาสาสมัครทั้งสิ้น 5 รายที่มีลักษณะทางพันธุกรรม CYP2C9*3/*3 ค่า AUC_{0-24}

ของการให้ยาครั้งเดียวเพิ่มขึ้นประมาณ 3 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่มีการเมตาบอลิซึมปกติ

มีการประมาณความถี่ของการมีพันธุกรรมแบบ homozygous *3/*3

ระหว่างกลุ่มเชื้อชาติที่แตกต่างกันว่าเท่ากับ 0.3% – 1.0%

ผู้ป่วยที่ทราบหรือสงสัยว่าการเมตาบอลิซึมโดย CYP2C9 ได้ไม่ดี (CYP2C9 poor metabolizer)

โดยดูจากประวัติก่อนหน้า/ประสบการณ์การใช้ CYP2C9 substrate อื่น ควรใช้ยา celecoxib

ด้วยความระมัดระวัง ควรพิจารณาเริ่มการรักษาด้วยขนาดยาครึ่งหนึ่งของขนาดยาต่ำสุดที่แนะนำของ

celecoxib (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยาและหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและในรูปแบบอื่น)

การกำจัดยา

การกำจัดยา celecoxib ส่วนมากถูกเมตาบอลิซึมโดยตับ มีน้อยกว่า 1%

ของขนาดยาที่ถูกขับออกทางปัสสาวะโดยไม่เปลี่ยนแปลง หลังจากให้ยาหลายครั้ง

ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (elimination half life) มีค่า 8 ถึง 12 ชั่วโมง และอัตราการกำจัดยา (rate of clearance) ประมาณ 500 มล./นาที่ การให้ยาหลายๆ ครั้ง

จะได้ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมา ก่อนวันที่ 5

ความแปรปรวนของค่าหลักทางเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆ (AUC, C_{max} , elimination half-life)

ในระหว่างอาสาสมัครมีค่าประมาณ 30% ปริมาตรการกระจายตัวที่ระดับยาในเลือดที่เฉลี่ยประมาณ 500

ลิตรต่อน้ำหนักตัว 70 กิโลกรัมในผู้ใหญ่สูงอายุ สุขภาพดี ซึ่งบ่งถึงการที่ยา celecoxib

กระจายไปในเนื้อเยื่ออย่างกว้างขวาง จากการศึกษาในระยะก่อนการศึกษาทางคลินิก ซึ่งว่ายาสามารถผ่าน blood/brain barrier ได้

ผลจากอาหาร

การให้ยาในขณะที่มีอาหารร่วมด้วย (อาหารที่มีไขมันสูง) จะชะลอการดูดซึมของ celecoxib เป็นผลให้ได้ T_{max} ที่ประมาณ 4 ชั่วโมง และเพิ่มชีวประสิทธิผลขึ้นประมาณ 20% (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา)

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้สูงอายุ

ในประชากรอายุมากกว่า 65 ปี มีการเพิ่ม C_{max} เฉลี่ย และ AUC ของ celecoxib หนึ่งเท่าครึ่งถึงสองเท่า การเพิ่มนี้เป็นการเปลี่ยนแปลงที่สัมพันธ์กับน้ำหนักมากกว่าอายุ ระดับยา celecoxib

ในคนที่น้ำหนักต่ำกว่าจะสูงกว่าและเป็นผลให้ระดับยาสูงกว่าในประชากรผู้สูงอายุซึ่งโดยทั่วไปมีน้ำหนักเฉลี่ยต่ำกว่าประชากรที่อายุน้อยกว่า

ดังนั้นสตรีสูงอายุมีแนวโน้มที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะสูงกว่าของชายสูงอายุ

โดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยสูงอายุที่มีน้ำหนักร่างกายต่ำกว่าน้ำหนักเฉลี่ย (น้อยกว่า 50 กก.) ให้เริ่มการรักษาที่ขนาดยาแนะนำต่ำสุด

เชื้อชาติ

การวิเคราะห์ (meta analysis) จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์หลายการศึกษาพบค่า AUC ของ celecoxib ในประชากรผิวดำสูงกว่าประชากรผิวขาว 40% ยังไม่ทราบสาเหตุและนัยสำคัญทางคลินิกของการพบนี้

ตับทำงานบกพร่อง

ความเข้มข้นของยา celecoxib ในพลาสมาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับอ่อน (Child-Pugh Class A) ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่มควบคุมที่มีอายุและเพศตรงกัน

สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลาง (Child-Pugh Class B) ความเข้มข้นของ celecoxib ใน พลาสมาจะสูงขึ้นประมาณ 2 เท่าของกลุ่มควบคุมที่มีอายุและเพศตรงกัน (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา)

ไตทำงานบกพร่อง

อาสาสมัครสูงอายุซึ่งมี glomerular filtration rate (GFR) ลดลงสัมพันธ์กับอายุ (ค่า GFR เฉลี่ยมากกว่า 65 มล./นาที/1.73 ตรม.) และในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเรื้อรังอย่างคงที่ (ค่า GFR 35-60 มล./นาที/1.73 ตรม.) ก็ยังมีเภสัชจลนศาสตร์ของยา celecoxib ไม่ต่างจากผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติ ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างค่า serum creatinine (หรือ creatinine clearance) กับ celecoxib clearance การที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรงคาดว่าจะคงไม่เปลี่ยนแปลงการกำจัดยา celecoxib จากร่างกายเนื่องจากการกำจัดยาส่วนใหญ่ผ่านการเมตาบอลิซึมที่ตับทำให้ได้เมตาบอไลต์ที่ไม่มีฤทธิ์

ผลต่อไต

บทบาทของ COX-1 และ COX-2 ที่สัมพันธ์กับสรีรวิทยาของไตยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างสมบูรณ์ celecoxib ลดการขับออกทางปัสสาวะของ PGE₂ และ 6-keto-PGF_{1α} (เมตาบอไลต์ของ prostacyclin) แต่ไม่มีผลต่อ serum thromboxane B₂ (TXB₂) และการขับออกทางปัสสาวะของ 11-dehydro-TXB₂ ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ตัวหนึ่งของ thromboxane (ทั้งสองเป็นผลของ COX-1)

การศึกษาที่เฉพาะเจาะจงแสดงให้เห็นว่า celecoxib ไม่ลด GFR

ในผู้สูงอายุหรือผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องเรื้อรัง นอกจากนี้ยังแสดงให้เห็นว่ามีการลดลงชั่วคราวของ fractional excretion ของโซเดียมด้วย

ในการศึกษาผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบพบว่าการบวมตามแขนขาได้พอกับกลุ่ม non-specific COX inhibitors (ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง COX-2 ด้วย) ผลนี้เห็นได้ชัดเจนที่สุดในผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะร่วมด้วย อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามีอุบัติการณ์ของความดันโลหิตสูงหรือหัวใจล้มเหลวเพิ่มขึ้นและอาการบวมตามแขนขานี้ก็เป็นน้อยและหายได้เอง

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

จากข้อมูลความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิกไม่พบอันตรายต่อมนุษย์เป็นพิเศษโดยดูจากการศึกษาที่ทำเพื่อดูความเป็นพิษเมื่อให้ยาซ้ำหลายครั้ง การทำให้เกิดการกลายพันธุ์หรือการทำให้เกิดมะเร็ง

พบว่ากระต่ายที่ได้รับยา celecoxib

ตลอดช่วงระยะเวลาการสร้างอวัยวะโดยให้ทางปากที่ขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับ 150 มก./กก./วัน (ประมาณ 2 เท่าของปริมาณยาที่ร่างกายมนุษย์ได้รับจากการรับประทานยา 200 มก. วันละสองครั้ง

ตามที่ได้วัดโดยค่า AUC₀₋₂₄) มีการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของความบกพร่องของผนังกันหัวใจห้องล่าง (ventricular septal defects) ซึ่งเป็นเหตุการณ์ที่พบไม่บ่อย และตัวอ่อนในครรภ์ผิดปกติ เช่น

กระดูกซี่โครงหลอมรวมกัน (ribs fused) กระดูกอกหลอมรวมกัน (sternbrae fused) และกระดูกอกผิดปกติ (sternbrae misshapen) นอกจากนี้ยังพบว่ามีการเกิดไส้เลื่อนกระบังลม (diaphragmatic hernia)

เพิ่มขึ้นโดยขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับ เมื่อหนูได้รับ celecoxib ทางปากที่ขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก./กก./วัน (ประมาณ 6 เท่าของปริมาณยาที่ร่างกายมนุษย์ได้รับโดยพิจารณาจากค่า AUC₀₋₂₄ ที่ขนาดยา

200 มก. วันละสองครั้ง) ตลอดช่วงระยะเวลาการสร้างอวัยวะ คาดว่าผลเหล่านี้เกิดจากการยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin ในหนูที่ได้รับ celecoxib ระหว่างช่วงแรกของการพัฒนาเป็นตัวอ่อนในท้องแม่ มีผลให้สูญเสียตัวอ่อนทั้งก่อนและหลังการฝังตัวและลดการรอดชีวิตของตัวอ่อน-ทารกในท้องแม่

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

แคปซูล (ขนาด 200 มก. และ 400 มก.) ประกอบด้วย lactose monohydrate, sodium lauryl sulfate, polyvidone, croscamellose sodium และ magnesium stearate

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่เป็นที่ทราบ

6.3 อายุของยา

โปรดดูรายละเอียดบนภาชนะบรรจุ

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บไว้ที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

แผงบลิสเตอร์ (PVC-Alu) แผงละ 1, 2, 3, 5, 7, 10 หรือ 20 แคปซูล บรรจุในกล่องกระดาษกล่องละ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 20, 50 หรือ 100 แผง

อาจวางจำหน่ายบรรจุภัณฑ์ยาในบางขนาดเท่านั้น

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ พาร์ค เดวิส (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

25 ธันวาคม 2562

คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

1. ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยานี้ สตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร
2. ห้ามใช้ในผู้ที่ได้รับการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจในระยะหลังผ่าตัดใหม่ๆ (immediately postoperative period)
3. ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจ หรือหลอดเลือดสมอง
4. หากใช้ยานี้แล้วมีอาการผื่นแดง หรือมีอาการคล้ายเป็นหวัด ให้หยุดยาและรีบปรึกษาแพทย์ทันที
5. ห้ามใช้ในผู้ที่เคยแพ้ยานี้และผู้ที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม sulfonamide
6. เมื่อใช้ยานี้หากมีอาการดังต่อไปนี้ เช่น ไข้ ผื่นแดง ตุ่มน้ำพอง มีการหลุดลอกของผิวหนัง และบริเวณเยื่อบุต่างๆ เช่น ในช่องปาก ลำคอ จมูก อวัยวะสืบพันธุ์ และเยื่อบุตาอักเสบ ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์เพราะอาจเป็น Stevens-Johnson syndrome
7. ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเลือดคั่ง (congestive heart failure NYHA II-IV)
8. ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน หรือเคยมีภาวะอัมพฤกษ์ อัมพาตอันเกิดจากโรคหลอดเลือดสมอง
9. ระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น ความดันโลหิตสูง ระดับไขมันในเลือดสูง โรคเบาหวาน ผู้สูบบุหรี่ ผู้สูงอายุ เป็นต้น
10. ระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับและไต