核准日期：2020 年 07 月 21 日
修改日期：2020 年 08 月 12 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

> **心血管血栓事件**
>
> 非甾体类抗炎药（NSAIDs）可使严重心血管血栓事件，包括心肌梗死和卒中的风险增加，其风险可能是致命的。这种风险可能出现在治疗的早期，并可能随药物使用时间的延长而增加（见【注意事项】– 警告）。
>
> 塞来昔布禁用于冠状动脉旁路搭桥（CABG）手术（见【禁忌】和【注意事项】）。
>
> **胃肠道出血、溃疡和穿孔**
>
> 非甾体类抗炎药会使严重胃肠道不良事件的风险增加，包括胃或肠道的出血、溃疡和穿孔，其风险可能是致命的。这些事件可以在用药期间的任何时间出现，并且可以没有警示症状。老年患者以及有消化性溃疡和 / 或胃肠出血既往病史的患者发生严重胃肠道事件的风险更大。（见【注意事项】– 警告）。

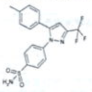
【药品名称】

通用名称：塞来昔布胶囊
英文名称：Celecoxib Capsules
汉语拼音：Sailaixibu Jiaonang

【成份】

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

化学结构式：



分子式：$C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$

分子量：381.38

【性状】

本品为硬胶囊剂，内容物为白色粉末。

【适应症】

塞来昔布适用于：

1）用于缓解骨关节炎（OA）的症状和体征。
2）用于缓解成人类风湿关节炎（RA）的症状和体征。
3）用于治疗成人急性疼痛（AP）。
4）用于缓解强直性脊柱炎的症状和体征。

【规格】

（1）0.1g（2）0.2g

【用法用量】

在决定使用塞来昔布前，应仔细考虑塞来昔布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，根据个体情况决定塞来昔布治疗的最低剂量。进食的时间对此使用剂量没有影响。

骨关节炎：塞来昔布治疗骨关节炎的剂量为 200mg，每日一次口服或 100mg，每日两次口服。

类风湿关节炎：塞来昔布治疗类风湿关节炎的剂量为 100mg 至 200mg，每日两次口服。

急性疼痛：治疗急性疼痛的剂量为第 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。

强直性脊柱炎：本品治疗强直性脊柱炎的剂量为每日 200mg，单次服用（每日一次）或分次服用（每日两次）。如服用 6 周后未见效，可尝试每日 400mg。如每日 400mg 服用 6 周后仍未见效，应考虑选择其他治疗方法。

特殊人群

肝功能不全患者：中度肝功能损害患者 (Child-Pugh B 级) 剂量应减少大约 50%。不建议重度肝功能损害患者使用塞来昔布（见【药代动力学】– 特殊人群）。

【不良反应】

据国外文献报道：

以下不良反应在说明书的其他部分更加详细地论述：

- 心血管血栓事件（见【注意事项】）
- 胃肠道出血、溃疡和穿孔（见【注意事项】）
- 肝毒性（见【注意事项】）
- 高血压（见【注意事项】）
- 心力衰竭和水肿（见【注意事项】）
- 肾毒性和高钾血症（见【注意事项】）
- 过敏性反应（见【注意事项】）
- 严重皮肤反应（见【注意事项】）
- 血液学毒性（见【注意事项】）

临床试验经验

由于临床研究的情况不尽相同，直接比较两种药物在不同临床研究中的不良反应发生率是不恰当的。而且临床研究中的不良反应发生率也可能与临床实践中的情况有所不同。但是，临床试验中的不良反应信息确实可以为识别不良事件与药物使用的相关性及估计其发生率提供参考。

在上市前临床对照研究中，已有大约 4250 例骨关节炎患者，2100 例类风湿关节炎患者和 1050 例术后疼痛患者接受塞来昔布治疗。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 例长达 2 年或 2 年以上。

上市前的关节炎对照临床研究中的不良事件：

在涉及安慰剂或阳性药物对照的临床研究中，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%。塞来昔布组最常见的因不良事件而停药的原因是消化不良和腹痛（在接受塞来昔布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≥ 2% 的不良事件

表 1 显示了在骨关节炎或类风湿关节炎患者中进行的 12 项含安慰剂和 / 或阳性药物对照的临床研究中所有塞来昔布胶囊治疗组发生率≥ 2% 的不良事件（不论是否与治疗有因果关系）。由于这 12 项试验的研究期限不同，这些试验中的患者服用药物的时间不同，所以从这些百分数中不能得到累积发生率。

表 1：上市前的类风湿关节炎对照研究中塞来昔布胶囊治疗组发生率≥ 2% 的不良事件

	塞来昔布	安慰剂	萘普生	双氯芬酸	布洛芬
	(100-200mg 每日两次或 200mg 每日一次)		500mg 每日两次	75mg 每日两次	800mg 每日三次
	(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%
全身					
背痛	2.8%	3.6%	2.2%	2.6%	0.9%
外周水肿	2.1%	1.1%	2.1%	1.0%	3.5%
意外损伤	2.9%	2.3%	3.0%	2.6%	3.2%
中枢和周围神经系统					
头晕	2.0%	1.7%	2.6%	1.3%	2.3%
头痛	15.8%	20.2%	14.5%	15.5%	15.4%
精神					
失眠	2.3%	2.3%	2.9%	1.3%	1.4%
呼吸					
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%
皮肤					
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、嗳气、食道炎、胃炎、胃肠炎、胃食管反流、痔疮、裂孔疝、黑便、口干、口腔炎、里急后重、牙病、呕吐。

心血管系统：高血压加重、心绞痛、冠状动脉病变、心肌梗死。

全身性：超敏反应、过敏反应、乏力、胸痛、囊肿、全身水肿、面部水肿、疲劳、发热、潮热、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、生殖器念珠菌病、中耳炎。

中枢周围神经系统：腿痉挛、张力亢进、感觉减退、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、乳房肿瘤、乳房痛、痛经、月经失调、阴道出血、阴道炎。

男性生殖系统：前列腺疾病。

听力和前庭：耳聋、听力失常、耳痛、耳鸣。

心率和心律：心悸、心动过速。

肝胆系统：肝酶升高（包括丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高、天门冬氨酸氨基转氨酶 (AST) 升高）。

代谢和营养：尿素氮 (BUN) 升高、肌酸磷酸激酶 (CPK) 升高、糖尿病、高胆固醇血症、高血糖症、低钾血症、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）：淤瘢、鼻出血、血小板增多。

精神病学：厌食、焦虑、食欲增强、抑郁、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：脱发、皮炎、指甲病变、光敏反应、瘙痒症、红斑皮疹、斑丘疹、皮肤病变、皮肤干燥、多汗、荨麻疹。

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% 的其它罕见的严重不良反应：在服用塞来昔布患者中，下列严重不良事件极少发生。

心血管系统：晕厥、充血性心衰、室颤、肺栓塞、脑血管意外、外周坏疽、血栓性静脉炎。

胃肠道系统：肠梗阻、肠穿孔、胃肠道出血、结肠炎出血、食道穿孔、胰腺炎、肠闭塞。

全身性：脓毒血症、猝死。

肝胆系统：胆石症。

血液和淋巴系统：血小板减少症。

神经系统：共济失调、自杀（见【药物相互作用】– 华法林）。

肾脏：急性肾衰。

长期、安慰剂对照腺瘤息肉预防研究中的不良反应：

在 APC（塞来昔布预防腺瘤试验）和 PreSAP（自发息肉状腺瘤预防试验）两项临床研究中，塞来昔布用量为 400mg/ 日至 800mg/ 日，用药时间长达 3 年。

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*塞来昔布上市前的关节炎对照临床研究中的不良事件*）。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 (400-800mg/ 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%
肾结石	2.1%	0.8%

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% 且 <1%，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，或在长期安慰剂对照的腺瘤息肉预防研究中发生频率更高。

神经系统异常：脑梗塞。

眼异常：玻璃体飞蚊症、结膜出血。

耳及迷路异常：迷路炎、听觉减退。

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、心室肥厚。

血管异常：深静脉血栓。

生殖系统和乳腺异常：卵巢囊肿。

实验室检查异常：血钾升高、血钠升高、血睾酮降低。

损伤、中毒及手术并发症：上髁炎、肌腱断裂。

胃肠道异常：排便次数增加。

上市后经验

下述为塞来昔布批准上市后在使用过程报告的不良反应。由于这些反应来自于人数不定的人群自发报告，因此并不总是能够可靠地估计其发生频率或确定与药物暴露之间的因果关系。

心血管系统：血管炎、深静脉血栓。

全身性：过敏样反应、血管性水肿。

肝胆系统：肝坏死、肝炎、黄疸、肝衰竭、胆汁淤积、胆汁淤积性肝炎。

血液和淋巴系统：粒细胞缺乏症、再生障碍性贫血、全血细胞减少症、白细胞减少症。

代谢：低血糖、低钠血症。

神经系统：无菌性脑膜炎、味觉丧失、嗅觉丧失、致死性颅内出血。

肾脏：间质性肾炎、肾病综合征、微小病变、低钠血症。

精神：幻觉。

塞来昔布长期关节炎安全性研究 (CLASS) 中的安全性数据：

血液系统的事件：

在该项研究中，服用塞来昔布 400mg 每日两次（分别是骨关节炎和类风湿关节炎推荐剂量的 4 倍和 2 倍）的患者通过复查确定有临床意义的血红蛋白降低（>2g/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%。无论是否同时服用阿司匹林，塞来昔布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 个月服用塞来昔布、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（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%。

强直性脊柱炎研究中观察到的不良事件：

在安慰剂和阳性对照的强直性脊柱炎研究中，共有 378 例患者接受塞来昔布治疗。研究中药物剂量最高达 400mg 每日一次。在强直性脊柱炎研究中报告的不良事件类型与骨关节炎 / 类风湿关节炎研究中报告的相似。

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 例患者接受塞来昔布治疗。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塞来昔布的剂量最高达 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）。

【禁忌】

本品禁用于对塞来昔布或药物中其它任何一种成分过敏（例如，过敏性反应以及严重皮肤反应）者。

塞来昔布不可用于已知对磺胺过敏者。

塞来昔布不可用于服用阿司匹林或其他包括其他环氧化酶 -2（COX-2）特异性抑制剂在内的 NSAIDs 后诱发哮喘、荨麻疹或其他过敏型反应的患者。在这些患者中已有 NSAIDs 诱发的严重的（有时是致命的）过敏样反应报道（见【注意事项】）。

塞来昔布禁用于冠状动脉旁路搭桥（CABG）手术（见【注意事项】– 警告）。

塞来昔布禁用于有活动性消化道溃疡 / 出血的患者。

塞来昔布禁用于重度心力衰竭患者。

【注意事项】

警告

心血管血栓性事件

针对多种 COX-2 选择性和非选择性 NSAID 的临床试验（最长达三年）表明，服用这类药物可增加严重心血管血栓性事件，包括心肌梗死和卒中的风险，其风险可能是致命的。根据已有的数据，尚不明确对于所有 NSAID，发生心血管血栓事件的风险是否相似。无论患者是否患有已知心血管疾病或具有心血管疾病的风险因素，他们使用 NSAID 后出现的严重心血管血栓事件相对于基线的增加似乎是相似的。但是，对于患有已知心血管疾病或具有心血管疾病风险因素的患者，由于他们的基线发生率相对增加，因此极度严重心血管血栓事件的绝对发生率更高。一些观察性研究发现，严重心血管血栓事件的这种风险升高最早在治疗的第一周就开始出现。当以更高剂量给药时，观察到的心血管血栓事件风险相应增加。

在 APC（塞来昔布预防腺瘤）试验中，与安慰剂相比，塞来昔布 400mg 每日两次和塞来昔布 200mg 每日两次治疗组的心血管病死亡、心肌梗死或卒中复合终点的风险增加约 3 倍。与安慰剂治疗组相比，两个塞来昔布剂量组复合终点风险的增加主要是由心肌梗死发生率增加所致。

开展了一项名为"比较塞来昔布与布洛芬或萘普生综合安全性的前瞻性随机评价（PRECISION）"的随机对照试验，旨在评估 COX-2 抑制剂塞来昔布与非选择性 NSAID 萘普生和布洛芬的相对心血管血栓形成风险。在抗血小板研究协作组（APTC）的复合终点（由心血管病死亡（包括出血性死亡）、非致死性心肌梗死和非致死性卒中组成）方面，塞来昔布 100mg 每日两次不劣于萘普生 375 – 500mg 每日两次和布洛芬 600 – 800mg 每日三次。

为了使接受 NSAID 治疗的患者发生心血管不良事件的潜在风险最小化，应尽可能在最短治疗时间内使用最低有效剂量。即使既往没有心血管症状，医生和患者也应在整个治疗过程中对此类事件的发生保持警惕。应告知患者严重心血管事件的症状及其应对措施。

尚没有一致性的证据证明，同时服用阿司匹林可以削减因使用 NSAIDs 而增加的发生严重心血管血栓性事件的风险。同时使用阿司匹林和一种 NSAID，如塞来昔布，将增加严重胃肠道事件的风险（见胃肠道影响 – 胃肠道溃疡，出血和穿孔的风险）。

冠状动脉旁路搭桥（CABG）手术后状态

在两项大规模的、对照的临床试验中使用另一种 COX-2 选择性 NSAID 治疗 CABG 手术后前 10-14 天的疼痛，发现心肌梗死和卒中的发生率增加。NSAID 禁用于冠状动脉旁路搭桥手术（CABG）（见【禁忌】）。

由于缺乏对血小板的作用，塞来昔布不能作为阿司匹林的替代品用于预防心血管血栓栓塞性疾病。因为塞来昔布不会抑制血小板凝集；因此不应该停用抗血小板治疗药物（例如乙酰水杨酸）。

心肌梗死后患者

在丹麦国家登记研究中执行的观察性研究表明，在心肌梗死后使用 NSAID 治疗的患者发生心肌再梗塞和心血管相关死亡的风险以及在治疗第一周开始的全因死亡率均有增加。同一队列中，接受 NSAID 治疗的患者在心肌梗死后第一年的死亡发生率为 20/100 患者年，与之相比，不接受 NSAID 治疗的患者的死亡发生率为 12/100 患者年。尽管在心肌梗死第一年后的绝对死亡发生率有所下降，但在接下来至少四年随访期间，NSAID 使用者的相对死亡风险仍增加。

避免对近期出现心肌梗死的患者使用塞来昔布，除非预期获益超过心血管血栓事件复发的风险。如果对近期出现心肌梗死的患者使用了塞来昔布，应监测患者是否出现心肌缺血的体征。

胃肠道出血、溃疡和穿孔

NSAID（包括塞来昔布）会引发严重胃肠道（GI）不良事件，其中包括发生在食管、胃、小肠或大肠的炎症、出血、溃疡和穿孔，这些不良反应均可致命。在接受塞来昔布治疗的患者中，这些严重不良事件可以出现在任何时候，可以伴有或不伴有警示症状。每 5 例接受 NSAID 治疗发生严重上消化道不良事件的患者中仅有 1 例会出现症状。在接受 3-6 个月治疗的患者中，有大约 1% 因 NSAID 而出现上消化道溃疡、显性出血或穿孔；而在接受一年治疗的患者中，有大约 2%-4% 出现这些事件。但是，即使是 NSAID 短期治疗也不是没有风险。

胃肠道出血、溃疡和穿孔的风险因素

既往有消化性溃疡和 / 或胃肠出血史的患者，使用 NSAID 发生胃肠道出血的风险比没有这些风险因素的患者高 10 倍以上。其他增加使用 NSAID 治疗的患者胃肠道出血风险的因素包括：长期使用 NSAID 治疗；同时应用口服皮质激素、阿司匹林、抗凝剂或选择性血清素再摄取抑制剂（SSRI）；吸烟；饮酒；年老；以及总体健康状况差。大多数关于致死性胃肠道事件的上市后报告都来自于老年患者或身体衰弱的患者。除此之外，晚期肝病和 / 或凝血疾病患者的胃肠道出血风险也会增加。

在 CLASS 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%，低剂量阿司匹林组为 2.19%。第 9 个月时，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%。

使 NSAID 治疗患者的胃肠道风险最小化的策略：

- 尽可能在最短治疗时间内使用最低有效剂量。
- 避免一次给予一种以上 NSAID。
- 避免对风险较高的患者用药，除非预期的治疗益处大于出血增加的风险。对于这些患者以及活动性胃肠道出血患者，考虑使用 NSAID 之外的替代疗法。
- 在 NSAID 治疗期间，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，应迅速开始评价和治疗，并停用塞来昔布直至严重胃肠道不良事件消退。
- 在同时使用低剂量阿司匹林来预防心脏病时，应更严密地监测患者是否出现胃肠道出血迹象（见【药物相互作用】）。

肝毒性

在临床试验中，有大约 1% 接受 NSAID 治疗的患者报告 ALT 或 AST 升高（至少为正常值上限 [ULN] 的 3 倍）。此外，罕有病例报告严重肝损伤（有时是致命性），包括暴发性肝炎、肝坏死和肝衰竭。

在使用 NSAID（包括塞来昔布）治疗的患者中，最高有 15% 的患者可能出现 ALT 或 AST 升高（小于 3 倍正常值上限 [ULN]）。

在塞来昔布的对照临床研究中，肝脏相关酶的临界升高（大于或等于正常值上限的 1.2 倍且小于 3 倍）的发生率，在塞来昔布治疗组为 6%，安慰剂组为 5%；出现显著的 ALT 或 AST 的升高，在塞来昔布治疗组约为 0.2%，而安慰剂组为 0.3%。

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、腹泻、瘙痒、黄疸、右上腹触痛和"感冒样"症状）。若临床症状和体征均提示肝脏疾病进展，或有全身表现（如：嗜酸粒细胞增多症，皮疹等），则立即停用塞来昔布并对患者进行临床评估。

中度肝功能受损患者（Child-Pugh B 级）应该慎用塞来昔布，建议开始治疗时使用最低推荐剂量（见【用法用量】）。

高血压

NSAIDs 包括塞来昔布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。服用血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂，噻嗪类利尿剂或髓袢利尿剂的患者服用 NSAIDs 时，可能会影响这些治疗的疗效。

应在开始 NSAID 治疗时及整个治疗过程中密切监测血压（BP）。

心力衰竭和水肿

昔布类和传统 NSAID 试验者协作对多项随机、对照试验进行的荟萃分析表明，接受 COX-2 选择性治疗的患者和接受非选择性 NSAID 治疗的患者因心力衰竭住院的人数比接受安慰剂治疗的患者增加大约两倍。在丹麦国家登记研究对心力衰竭患者进行的研究中，使用 NSAID 治疗会增加心肌梗死、因心力衰竭住院和死亡的风险。

与其它已知能够抑制前列腺素合成的药物一样，一些服用 NSAIDs 的患者出现液体潴留和水肿。使用塞来昔布可能抑制用于治疗这些疾病的多种治疗药物（如利尿剂、血管紧张素转换酶 [ACE] 抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂 [ARB]）的心血管疗效（见【药物相互作用】）。

在 CLASS 研究中，服用塞来昔布 400mg 每日两次（分别是 OA 和 RA 推荐剂量的 4 倍和 2 倍）、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%。

避免对重度心力衰竭患者使用塞来昔布，除非预期获益超过心力衰竭恶化的风险。如果对重度心力衰竭患者使用了塞来昔布，应监测患者是否出现心力衰竭恶化的体征。

因此，应该对既往患有充血性心力衰竭或高血压的患者进行密切监测。塞来昔布应慎用于有液体潴留、心衰或者患有其它可能导致或加重液体潴留的疾病（包括那些正在接受利尿治疗或者具有血容量减少风险）的患者。

肾毒性和高钾血症

肾毒性

长期使用 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代偿作用的患者。在这些患者中，使用 NSAIDs 会导致前列腺素的生成发生剂量依赖性减少，随之发生肾血流量减少，这将导致明显的肾脏失代偿。此类风险最高的患者是肾功能受损、脱水、血容量不足、心力衰竭、肝功能异常的患者，使用利尿剂和血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂（ARB）的患者和老年患者。对于接受塞来昔布治疗的此类患者应该进行严密监测。停用 NSAIDs 后，通常可恢复至治疗前的状况。

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塞来昔布的资料。塞来昔布可能会加快已有肾脏疾病患者的肾功能损害的进展。

在开始塞来昔布治疗前，应纠正脱水患者或低血容量患者的容量状态。在使用塞来昔布期间，监测肝肾损伤、心力衰竭、脱水或血容量不足患者的肾功能（见【药物相互作用】）。避免对晚期肾脏疾病患者使用塞来昔布，除非预期获益超过肾功能恶化的风险。如果对晚期肾脏疾病患者使用了塞来昔布，应监测患者是否出现肾功能恶化的体征。

高钾血症

据报告，使用 NSAID 治疗的患者会出现血清钾浓度增加（包括高钾血症），甚至在部分没有肾损害的患者中也有出现。在肾功能正常的患者中，这些作用是低肾素 – 低醛固酮症状态所致。

过敏性反应

塞来昔布可导致已知对塞来昔布过敏和不过敏患者以及阿司匹林过敏性哮喘患者出现过敏性反应。塞来昔布是一种磺胺类药物，NSAID 和磺胺类药物均可能在某些易感人群中引起过敏反应，包括过敏症状以及危及生命或程度较轻的哮喘发作（见【禁忌】及【注意事项】）。

如果发生任何过敏性反应，请寻求急救。

阿司匹林过敏相关的哮喘恶化

部分哮喘患者可能会患有阿司匹林过敏性哮喘，其中可能包括慢性鼻窦炎并发鼻息肉；严重致命性支气管痉挛；和 / 或阿司匹林和其他 NSAID 不耐受。由于在这些阿司匹林过敏的患者中阿司匹林和其它 NSAID 之间的交叉反应已有报道，

故塞来昔布禁忌用于此类型的阿司匹林过敏患者（见【禁忌】）。塞来昔布用于有既存哮喘的患者（无已知阿司匹林过敏史）时，应监测患者哮喘症状和体征的变化。

严重皮肤反应

塞来昔布治疗后曾引起严重皮肤反应，包括多形性红斑、剥脱性皮炎、Stevens–Johnson 综合征（SJS）、中毒性表皮坏死松解症（TEN）、伴有嗜酸细胞增多及全身性症状的药物反应（DRESS）以及急性泛发性发疹性脓疱病（AGEP）。这些严重事件可能在毫无预兆的情况下发生，并且可能致命。

告知患者严重皮肤反应的症状和体征，且在第一次出现皮疹或超敏反应的任何其他征象时应停用塞来昔布。塞来昔布禁用于既往对 NSAID 有严重皮肤反应的患者（见【禁忌】）。

胎儿动脉导管提前闭合

塞来昔布可诱导动脉导管提前闭合。避免对妊娠晚期（从孕期的第 30 周开始）的孕妇使用 NSAID（包括塞来昔布）（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

血液学毒性

接受 NSAID 治疗的患者会出现贫血。这可能是隐性或显性失血、液体潴留，或者是药物影响红细胞生成（该影响尚未完全明确）所致。如果接受塞来昔布治疗的患者出现任何贫血的症状或体征，监测血红蛋白或血细胞比容。

在对照临床研究中，贫血的发生率在塞来昔布治疗组为 0.6%，在安慰剂组为 0.4%。长期使用塞来昔布的患者出现任何贫血或失血的症状和体征时应该检查血红蛋白和血细胞比容。

NSAID（包括塞来昔布）可能增加出血事件的风险。并存疾病（如凝血障碍）或合用华法林、其他抗凝药、抗血小板药（如阿司匹林）、血清素再摄取抑制剂（SSRI）和血清素 / 去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRI）可能会增加该风险。监测这类患者是否有出血体征（见【药物相互作用】）。

掩盖炎症和发热

塞来昔布减轻炎症和可能缓解发热的药理学特性会减弱阳性体征在诊断感染上的价值。

其他注意事项

实验室监测

因为严重的胃肠道出血、肝毒性和肾脏损害可在没有任何征兆的情况下发生，须考虑对长期使用 NSAIDs 的患者进行监测，定期进行全血细胞计数（CBC）和血生化检查（见【注意事项】）。

对照临床研究显示，接受塞来昔布治疗的患者中血尿素氮（BUN）升高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 NSAIDs 对照治疗的患者中。这些异常的临床意义尚未确定。

患者须知：

在开始塞来昔布治疗前和治疗过程中定期告知患者、家属或其看护者以下信息。

心血管血栓事件

建议患者警惕心血管血栓事件的症状，包括胸痛、气短、无力或言语含糊，并立即将任何这类症状报告给医护人员（见【注意事项】）。

胃肠道出血、溃疡和穿孔

应告知患者向医护人员报告溃疡和出血的症状，包括上腹痛、消化不良、黑便、吐血。在同时使用低剂量阿司匹林预防心脏病时，告知患者胃肠道出血的风险增加以及胃肠道出血的症状和体征（见【注意事项】）。

肝毒性

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、腹泻、黄疸、右上腹触痛和“感冒样”症状）。指示患者，如果发生这类症状和体征，应停止使用塞来昔布，并寻求及时的药物治疗（见【注意事项】）。

心力衰竭和水肿

提醒患者警惕充血性心力衰竭的症状，包括气短、无法解释的体重增加或水肿，并在出现此类症状时联系其医生（见【注意事项】）。

过敏性反应

应告知患者过敏性反应的体征（例如呼吸困难、颜面或喉部水肿）。指示患者在出现这类症状时立即寻求急救（见【禁忌】及【注意事项】）。

严重皮肤反应

告知患者，如果出现任何类型的皮疹，应立即停止使用塞来昔布，并尽快与其医生联系（见【注意事项】）。

女性生育能力

应告知有生育能力并计划怀孕的女性，NSAID（包括塞来昔布）可能会导致可逆性的排卵延迟（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

胎儿毒性

告知妊娠妇女因为可能导致胎儿动脉导管过早闭合，从孕期第 30 周开始应避免使用塞来昔布和其他 NSAID（见【注意事项】及【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

避免同时使用多种 NSAID

告知患者不建议同时使用塞来昔布与其他 NSAID 或水杨酸盐类药物（如二氟尼柳、双水杨酯），因为这几乎不会增加疗效但却会增加胃肠道毒性的风险（见【注意事项】及【药物相互作用】）。警示患者 NSAID 可能会存在用于治疗感冒、发热或失眠的“非处方药”中。

应用 NSAID 和低剂量阿司匹林

告知患者不要在使用塞来昔布的同时使用低剂量的阿司匹林，除非征得其医生的同意（见【药物相互作用】）。

对驾驶以及操纵机器能力的影响

未研究过塞来昔布是否会影响驾驶或操纵机器的能力，但是根据本品的药效学属性和总体安全性来看，塞来昔布不太可能对此有影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

风险总结

在妊娠晚期使用 NSAID（包括塞来昔布）会增加胎儿动脉导管过早闭合的风险。避免对孕期第 30 周及之后的妊娠妇女使用 NSAID，包括塞来昔布。

目前针对妊娠妇女服用塞来昔布的对照研究尚不充分。在观察性研究中，关于对早期或中期妊娠妇女使用 NSAID 的潜在胚胎 – 胎儿风险的数据尚无结论。尚不清楚指定人群出现重大出生缺陷和流产的估计背景风险。所有妊娠均有出生缺陷、流产或其他不良结局的背景风险。在美国普通人群中，所有临床确认妊娠案例中（无论药物是否暴露）的重大畸形的背景风险为 2–4%，流产的背景风险为 15–20%。

临床注意事项

产程或分娩

尚未在分娩或生产期间对塞来昔布的影响进行研究。在动物研究中，NSAID（包括塞来昔布）抑制前列腺素合成，引起分娩延迟并增加死产的发生率。

数据

人体数据

现有数据未证实是否存在与塞来昔布使用相关的发育毒性。

哺乳期

风险总结

已发表的 3 篇医学报告中的有限数据（纳入共计 12 例哺乳女性）表明乳汁中含低水平的塞来昔布。据计算，婴儿的平均日剂量为 10–40mcg/kg/ 日，低于根据体重计算的两岁幼儿治疗剂量的 1%。关于两例母乳喂养婴儿（17 和 22 个月大）的报道表明这些婴儿未发生任何不良事件。应谨慎给予哺乳女性塞来昔布治疗。应综合考虑母乳喂养的发育和健康益处、母体对塞来昔布的临床需求以及塞来昔布或潜在的母体状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

育龄女性和男性

不孕

女性

依据作用机理，前列腺素介导的非甾体抗炎药的使用，包括塞来昔布，可能会延迟或抑制排卵，由此在部分妇女中会出现可逆性的不孕。公开发表的动物研究表明，应用前列腺素合成抑制剂可能会扰乱排卵所需的前列腺素介导的卵泡破裂。在针对接受 NSAID 治疗的女性开展的小型研究中也显示出现可逆性的排卵延迟。对于受孕困难或查找不孕原因的妇女，考虑停用 NSAID，包括塞来昔布。

【儿童用药】

目前尚无关于 18 岁以下儿童应用塞来昔布的疗效和安全性的资料。

【老年用药】

与年轻患者相比，老年患者出现与 NSAID 相关的严重心血管、胃肠道和 / 或肾不良反应的风险更大。如果对老年患者的预期获益超过潜在风险时，先采用剂量范围内的最低剂量并监测患者的不良反应（见【注意事项】）。

在各临床研究接受塞来昔布治疗的全部患者中，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 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 – 胃肠道出血、溃疡和穿孔）。

【药物相互作用】

参见表 2 了解具有临床意义的塞来昔布药物相互作用相关信息。

表 2：具有临床意义的塞来昔布药物相互作用信息

干扰止血的药物	
临床影响：	·塞来昔布与抗凝药物（如华法林）对出血具有协同作用。与单独使用塞来昔布或抗凝药物相比，同时使用这两者会使严重出血的风险增加。 ·血小板血清素释放在凝血过程中起了重要的作用。病例对照和队列流行病学研究表明，与单独使用 NSAID 相比，合用 NSAID 与可干扰血清素再摄取的药物产生的出血风险可能会更高。
干预：	对于同时使用塞来昔布与抗凝血药（如华法林）、抗血小板药（如阿司匹林）、选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI) 和血清素 / 去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI) 的患者，监测其是否有出血体征（见【注意事项】）。
阿司匹林	
临床影响：	对照临床研究表明，合用 NSAID 和镇痛剂量的阿司匹林不会产生比单独使用 NSAID 更显著的疗效。在临床研究中，与单独使用 NSAID 相比，同时使用 NSAID 和阿司匹林会使胃肠道不良反应的发生率明显增加（见【注意事项】）。 在两项分别对健康志愿者以及患有骨关节炎和心脏病的患者进行的研究中，塞来昔布（每天 200–400mg）未显示出对阿司匹林 (100–325mg) 心肌保护性抗血小板作用的干扰。
干预：	一般不建议将塞来昔布与镇痛剂量的阿司匹林同时使用，因为这会增加出血的风险（见【注意事项】）。塞来昔布不可代替用于保护心血管的低剂量阿司匹林。
ACE 抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂以及 β 受体阻滞剂	
临床影响：	·NSAID 可能会降低血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂 (ARB) 或 β 受体阻滞剂（包括普萘洛尔）的降压作用。 ·老年人、容量不足者（包括利尿剂治疗者）或肾功能受损者，合用 NSAID 与 ACE 抑制剂或 ARB 时可能会导致肾脏功能恶化，包括可能出现急性肾功能衰竭。这些影响通常是可逆的。
干预：	·合用塞来昔布与 ACE 抑制剂、ARB 或 β 受体阻滞剂期间，监测患者血压以确保血压达到期望值。 ·在对老年、血容量不足或肾功能受损的患者同时使用塞来昔布与血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂（ARB）期间，监测患者是否出现肾功能恶化的体征（见【注意事项】）。 ·当这些药物同时使用时，患者应补充足够的水分。应在开始联合用药治疗时及此后定期对肾功能进行评估。
利尿剂	
临床影响：	临床研究和上市后监测显示，NSAID 在一些患者中会降低髓袢利尿剂（例如呋塞米）和噻嗪类利尿剂的促尿钠排泄作用。此影响与肾脏的前列腺素合成被 NSAID 抑制有关。
干预：	同时使用塞来昔布与利尿剂时，除了确保利尿功效（包括降血压效果），还要观察患者是否出现肾功能恶化的体征（见【注意事项】）。
地高辛	
临床影响：	曾有报道称，同时使用塞来昔布与地高辛会增加血清浓度并延长地高辛的半衰期。
干预：	合用塞来昔布和地高辛期间，监测患者的血清地高辛水平。
锂	
临床影响：	NSAID 可导致血锂浓度升高及肾锂清除率降低。平均最低锂浓度增加 15%，而肾清除率降低大约 20%。此影响与肾脏的前列腺素合成被 NSAID 抑制有关。
干预：	合用塞来昔布和锂期间，监测患者是否出现锂中毒的体征。
甲氨蝶呤	
临床影响：	合用 NSAID 和甲氨蝶呤可能会增加甲氨蝶呤中毒（例如中性粒细胞减少、血小板减少、肾功能不全）的风险。塞来昔布不影响甲氨蝶呤的药代动力学。
干预：	合用塞来昔布和甲氨蝶呤期间，监测患者是否发生甲氨蝶呤中毒。
环孢素	
临床影响：	合用塞来昔布和环孢素可能会增加环孢素的肾毒性风险。
干预：	合用塞来昔布和环孢素期间，监测患者是否出现肾功能恶化的体征。
NSAID 和水杨酸盐	
临床影响：	同时使用塞来昔布与其他 NSAID 或水杨酸盐类药物（如二氟尼柳、双水杨酯）几乎不会增加疗效，但会增加胃肠道毒性的风险（见【注意事项】）。
干预：	不推荐同时使用塞来昔布与其他 NSAID 或水杨酸盐类药物。
培美曲塞	
临床影响：	合用塞来昔布和培美曲塞可能会增加与培美曲塞相关的骨髓抑制、肾和胃肠道毒性风险（参见培美曲塞处方信息）。
干预：	合用塞来昔布和培美曲塞期间，监测肌酐清除率介于 45 至 79 mL/min 之间的肾功能受损患者是否出现骨髓抑制、肾和胃肠道毒性的体征。 应避免在培美曲塞的给药前两天、当天和后两天期间使用清除半衰期较短的 NSAID（例如双氯芬酸、吲哚美辛）。 由于缺乏关于培美曲塞和半衰期较长的 NSAID（例如美洛昔康、萘丁美酮）之间的潜在相互作用数据，使用这些 NSAID 的患者应至少在培美曲塞的给药前五天、当天和后两天期间停用药物。
CYP2C9 抑制剂或诱导剂	
临床影响：	塞来昔布主要经肝脏细胞色素 P450 (CYP) 2C9 代谢。塞来昔布与 CYP2C9 的已知抑制剂（如氟康唑）合用可增加塞来昔布的暴露量和毒性，而塞来昔布与 CYP2C9 的诱导剂（如利福平）合用可导致塞来昔布的疗效降低。
干预：	在考虑开具塞来昔布处方时，评估每位患者的病史。将塞来昔布与 CYP2C9 抑制剂或诱导剂合用时，可能需要进行剂量调整。 （见【药代动力学】）。
CYP2D6 底物	
临床影响：	体外研究表明塞来昔布不是 CYP2D6 的底物而是其抑制剂，所以其在体内有可能与需要经 CYP2D6 代谢的药物（如托莫西汀）发生相互作用，并且塞来昔布可能增加这些药物的暴露量和毒性。
干预：	在考虑开具塞来昔布处方时，评估每位患者的病史。将塞来昔布与 CYP2D6 底物合用时，可能需要进行剂量调整。 （见【药代动力学】）。
皮质类固醇	
临床影响：	同时使用塞来昔布与皮质类固醇可能增加胃肠道溃疡或出血的风险。
干预：	监测同时使用塞来昔布与皮质类固醇的患者是否出现出血体征（见【注意事项】）。

【药物过量】

急性 NSAIDs 过量的症状通常限于困倦、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（见【注意事项】）。

在临床研究中没有服用塞来昔布过量的报告。12 例患者服用剂量高达 2400mg/ 天，共 10 天，没有引起严重的毒性。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（> 97%），过量时透析疗法可能无效。

过量后应对症处理和支持治疗。没有特效的解毒剂。患者过量服药后 4 小时内如无症状或过量很大时（5–10 倍于推荐剂量），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。因为蛋白结合率高，利尿、碱化尿液、血液透析或血液灌流可能无效。

【药理毒理】

药理作用

塞来昔布是非甾体类抗炎药，通过抑制环氧化酶 –2（COX–2）来抑制前列腺素生成。

毒理研究

动物毒性研究：在幼年大鼠中观察到伴有如附睾精子减少等继发改变的精液囊肿、以及极轻度至轻度曲精管扩张的发生率升高。虽然这些生殖系统的发现明显与药物治疗相关，但发生率并不随剂量增加而增加，这些毒性反应的严重程度也不随剂量增加而加重；这提示可能是自然状况的恶化。未在接受塞来昔布治疗的幼年 / 成年犬、或成年大鼠中观察到相似的生殖系统发现。尚不明确这些发现的临床意义。

遗传毒性

塞来昔布在中华仓鼠卵巢（CHO）细胞中进行的 Ames 试验，在 CHO 细胞中进行的染色体畸变试验、大鼠体内骨髓微核试验中，未见有致突变作用。

生殖毒性

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能力没有损害（按 AUC_{0-24} 计，约为临床剂量 200mg 每日两次暴露剂量的 11 倍）。

兔在器官形成期口服塞来昔布 150mg/kg/ 日（按 AUC_{0-24} 计，约为临床剂量 200mg 每日两次暴露剂量的 2 倍），增加了室间隔缺损（罕见事件），及胎仔变化，如肋骨融合、胸骨节融合和胸骨节畸形的发生率。大鼠口服塞来昔布 ≥ 30mg/kg/ 天时（按 AUC_{0-24} 计，约为临床剂量 200mg 每日两次暴露剂量的 6 倍），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。只有当塞来昔布对胎儿潜在的益处大于对胎儿的危害时才能在妊娠期应用。

大鼠口服塞来昔布剂量 ≥ 50mg/kg/ 日时（按 AUC_{0-24} 计，约为临床剂量 200mg 每日两次暴露剂量的 6 倍），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。

大鼠口服塞来昔布剂量高达 100mg/kg 时（按 AUC_{0-24} 计，约为临床剂量 200mg 每日两次暴露剂量的 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。

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。哺乳期妇女服用塞来昔布显示出非常低的乳汁分泌。塞来昔布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。

致癌性

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_{0-24} 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_{0-24} 计，暴露剂量与临床剂量约 200mg 每日两次相当）两年，未发现有致癌作用。

【药代动力学】

据国外文献报道：

当口服剂量不高于 200mg 每日两次时，塞来昔布显示出与剂量成正比的暴露量增加；当剂量再增高时，这种正比关系减弱。本品在组织中广泛分布，并具有高蛋白结合率。它主要经由 CYP2C9 代谢，半衰期大约为 11 小时。

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_{max}）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 3 是塞来昔布在一组健康受试者中的药代动力学参数。

表 3：塞来昔布在健康受试者单剂 (200mg) 药代动力学[1]

平均 (%CV)PK 参数值				
C_{max}(ng/ml)	T_{max}(h)	Effective $t_{1/2}$(h)	V_{ss}/F(L)	CL/F(L/h)
705 (38)	2.8 (37)	11.2 (31)	429 (34)	27.7 (28)

[1] 受试者在空腹状态下 (n=36，19–52 岁)

食物影响

塞来昔布与高脂食物同服，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_{max} 和 AUC 与剂量成正比增加的关系均减弱。塞来昔布与抗酸剂（铝剂和镁剂）同服，其血药浓度会降低，C_{max} 下降 37% 而 AUC 下降 10%。塞来昔布剂量高至 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。

健康受试者服用塞来昔布胶囊与服用塞来昔布胶囊内容物混合苹果泥的整体系统暴露（AUC）相同。塞来昔布胶囊内容物与苹果泥混合后服用，C_{max}、T_{max} 和 $T_{1/2}$ 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_1 酸糖蛋白结合。稳态血药浓度水平时表观分布容积（V_{ss}/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。

清除

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 500ml/min。

特殊人群

老年人：

在老年人群（大于 65 岁）中，塞来昔布的 C_{max} 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_{max} 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 50kg 的患者，开始治疗时建议使用最低推荐剂量。

儿童：

塞来昔布没有在 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。

肝功能受损：

在轻度肝功能损害（Child–Pugh Class A）患者和中度肝功能损害（Child–Pugh Class B）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 B）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】）。

肾功能受损：

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。与其他 NSAIDs 相似，不推荐在严重肾功能不全的患者中使用塞来昔布（见【注意事项】– 警告）。

药物相互作用研究

体外研究显示：塞来昔布不是细胞色素 P450 2C9、2C19 或 3A4 的抑制剂。

体内研究显示如下结果：

阿司匹林

当与阿司匹林合用时，NSAID 的蛋白结合率降低，但游离的 NSAID 的清除率不变。尚未明确此相互作用的临床意义。参见表 2 了解 NSAID 与阿司匹林具有临床意义的药物相互作用（见【药物相互作用】）。

锂

在健康受试者中进行的研究表明：同时服用锂 450mg 每日两次和塞来昔布 200mg 每日两次的受试者中，平均锂稳态血浆浓度较单用锂的受试者升高了约 17%（见【药物相互作用】）。

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 的代谢被氟康唑抑制（见【药物相互作用】）。

其他药物

体内试验研究了塞来昔布与格列本脲、酮康唑（见【药物相互作用】）、苯妥英和甲苯磺丁脲的药代动力学和 / 或药效学的影响。未发现有临床上重要的药物相互作用。

【贮藏】常温，密闭保存。

【包装】口服固体药用高密度聚乙烯瓶装，6 粒 / 瓶；12 粒 / 瓶；30 粒 / 瓶；100 粒 / 瓶。

【有效期】24 个月

【执行标准】YBH02272020

【批准文号】0.1g：国药准字 H20203324
0.2g：国药准字 H20203325

【药品上市许可持有人】

企业名称：青岛百洋制药有限公司
注册地址：青岛即墨市营城路 268 号

【生产企业】

企业名称：青岛百洋制药有限公司
生产地址：青岛即墨市营城路 268 号
邮政编码：266200
电话号码：0532–85563809
传真号码：0532–85563800