

易舒炎緩釋錠 400 毫克

Exen S.R. Tablets 400 mg (GMP : G-11994) 衛署藥製字第 057976 號

心血管栓塞事件：

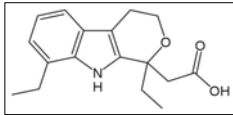
1. NSAIDs 藥品會增加發生嚴重心血管栓塞事件之風險，包括心肌梗塞和中風，且可能為致命的。此風險可能發生在使用該類藥品的初期，且使用藥品的時間越長，風險越大。
2. 進行冠狀動脈繞道手術(Coronary artery bypass graft, CABG)之後 14 天內禁用本藥。

一、成分：每錠含 400mg 之 etodolac micronized

(賦形劑：Hydroxy Propyl Cellulose, Eudragit NE 30D, Glyceryl Monostearate, Sugar, Hypromellose 4000, Colloidal Silicone Dioxide, Starch, Microcrystalline Cellulose, Magnesium Stearate, Hydroxypropyl Methylcellulose, New Coccine, Propylene Glycol)

二、性狀：

etodolac 的化學名稱是 1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-[3,4-b] indole-1-acetic acid。由於含有 tetrahydropyranoindole 的核心結構，etodolac 在化學上並不同於其他的非類固醇抗發炎藥物 (NSAID)。它的實驗式為 $C_{17}H_{21}NO_3$ ，分子量為 287.37。etodolac 是一種白色結晶狀的化合物，不溶於水，但可溶於醇類及二甲基亞磺(dimethyl sulfoxide)。



三、臨床藥理學：

藥效學

etodolac 是一種非類固醇抗發炎藥物(NSAID)，在動物試驗中具有抗發炎、鎮痛和解熱的特性，與其它 NSAID 藥品一樣其作用機轉尚未明確，可能與抑制 prostaglandin 合成有關。

動物試驗

一般認為 etodolac 的藥理作用與具選擇性地抑制前列腺素(prostaglandin)合成有關。大鼠被銀以治療劑量後，胃部的前列腺素 PGE2 僅受到輕微且為時短暫的抑制。在一項大鼠實驗中，30mg/kg 的 etodolac 劑量(抗發炎的口服有效劑量)所造成胃黏膜中 PGE2 濃度下降的程度，統計上顯著比 naproxen 和 piroxicam 低，劑量提高時，這三種藥物引起 PGE2 濃度降低的情形則差不多。對 PGE2 的影響較小可能就是 etodolac 對胃腸的副作用較小的原因。

在以大鼠來協助研究關節炎的實驗裡，etodolac 降低了骨骼及關節損害的發生率及嚴重程度，並且部分逆轉了侵蝕變化的進行。由各項動物鎮痛實驗顯示 etodolac 的鎮痛效果來自週邊的非麻醉性機轉，而不是經由中樞的麻醉性機轉。幾項預測性動物實驗顯示，人體對 etodolac 應無成癮的可能性。

四、藥物動力學：

吸收

etodolac 口服給予沒有明顯的首渡代謝作用，本藥的 $T_{1/2}$ 是 7.11(hr)±1.3 與速放劑型的 $T_{1/2}$ 是 7.55(hr)±1.45 並無明顯差異。

食物/制酸劑影響

食物和制酸劑不會明顯影響其吸收程度。

分佈

超過 99% 的 etodolac 會與血漿蛋白結合；主要為 albumin，並與投予劑量無關。雖然不知道 etodolac 是否會分泌至人類乳汁中，但基於其物化特性可預期會分泌至乳汁中。

代謝

etodolac 代謝物不具明顯藥理作用，已知之代謝物有 6-,7- 和 8-hydroxylated etodolac 和 etodolac glucuronide。投予單一劑量 ^{14}C -etodolac 後，hydroxylated metabolites 佔全部藥品血中濃度不到 10%。腎功能正常之病患長期給藥，其 hydroxylated-etodolac metabolites 並不會蓄積於血中。至於腎功能受損病患則尚未研究。hydroxylated-etodolac metabolites 會進一步經由 glucuronidation 後由腎臟排出和部份排泄於糞便中。

排泄

約 72% 的投予劑量以原型物和代謝物型態經由尿液排出，16% 由糞便排出。

五、特殊族群：

老年人

臨床研究顯示，65 歲以上老年人 etodolac 的清除率降低 15%，其餘如 etodolac 的半衰期、蛋白質結合情形和藥物積蓄情形並沒有差異。基於藥物動力學的研究通常不需調整劑量。但是，因老年人可能對 antiprostaglandin effects 較年輕人敏感，所以臨床使用時可能須調整投予劑量。

肝功能障礙

代償性肝硬化病患口服投予 etodolac，其與 plasma protein binding 和 total、free-type etodolac 分佈情形並未改變。雖然慢性肝病變患者通常不需調整劑量，但是 etodolac 清除率與肝功能有關，所以嚴重肝功能衰竭病患應降低使用劑量。

腎功能障礙

輕微至中度腎功能障礙病患(creatinine clearance, 37~88 mL/min)口服投予 etodolac，其腎清除率並未改變。雖然 etodolac 之代謝物主要是經由腎臟排出，但是輕微至中度腎功能障礙病患不需調整劑量。嚴重腎功能障礙病患其 etodolac 與血漿蛋白結合率會降低，如同其他 NSAID 藥品會進一步損害腎功能，所以這些病患使用 etodolac 須特別小心。血液透析不會明顯移除 etodolac。

六、臨床研究

曾經就治療風濕性關節炎的效果，將 etodolac 與 aspirin、sulindac、ibuprofen 做比較。在一項為期 12 週的雙盲試驗中，依病人的需要來調整用藥劑量。結果顯示每日服用 etodolac 200mg 至 400mg，效果比安慰劑好，而與每日服用 aspirin 3600mg 及 4800mg 的效果相當。此實驗中，最常選用的 etodolac 劑量是每日兩次，每次 200mg。另一項為期 51 週的雙盲試驗中，用藥劑量亦依病人需要來調整。結果顯示，每日服用 etodolac 100mg 至 600mg 的效果相當於每日服用 aspirin 3600mg 至 4800mg。此外，在一項為期 6 週的雙盲試驗中，以安慰劑作為對照，證明其效果與劑量之間乃有一定的關係存在。

在另一項為期 6 週雙盲試驗顯示，服用 etodolac 不論是每日兩次，每次 200mg，或每日一次，每次 400mg，其療效皆優於安慰劑，而相當於一般治療劑量的 ibuprofen。

有兩項為期 12 週的雙盲試驗，以骨關節炎患者為對象，用藥劑量依患者反應來調整。結果顯示每日服用 etodolac 200mg 至 400mg，解除臀部與膝部骨關節炎徵兆及症狀的效果都優於安慰劑，而相當於每日服用 aspirin 3200mg 至 4800mg 的效果。這兩項試驗中最常選用 etodolac 劑量是每日兩次，每次 200mg。有一項為期 2 週的雙盲試驗顯示：etodolac 與 naproxen 兩者的效果相當。

在一雙盲、隨機、平行、對照試驗評估 1552 位病人之膝部骨關節炎及類風濕性關節炎中發現，每日投予緩釋劑型之 etodolac 400mg 至 1200mg 的效果和投予速效劑型之 etodolac 300mg 每日兩次至 400mg 每日三次的效果相當。

七、安全性

在建立安全性與有效性的各項臨床試驗中，所評估的各個 etodolac 劑量都有很好的耐受性，而服用者對 etodolac 的抱怨也比 aspirin 組少，以 etodolac 治療的病人，胃腸不適的發生率少於服用 aspirin 者。整體而言，以 etodolac 治療的病人抱怨不適的發生率與安慰劑組相近。

etodolac 在為期 12 週至一年不等的各項實驗裡所表現的安全性和療效都十分類似。即使患者每日服用 etodolac 600mg 達 12 個月之久，其耐受性依然良好，每日服用 etodolac 超過 1200mg 為期一週，或每天劑量超過 600mg 持續更長的時間，其安全性尚未確定。

八、對胃腸黏膜的影響

對胃腸黏膜的影響乃以內視鏡檢查或測量糞便帶血的情形來加以評估。在一項為期 7 天的實驗中，etodolac 劑量分別為 200mg、400mg 及 600mg，每日服用兩次和每日服用四次 aspirin 比較，由內視鏡檢查得分顯示，etodolac 對胃腸黏膜的損害明顯低於 aspirin。

在一項實驗中顯示，以 Cr^{51} 作標記的紅血球來測量胃腸道微出血的情形，每日服用兩次 etodolac 300mg、400mg 及 600mg，糞便帶血的每日平均量與先前以安慰劑作對照所得到的結果類似。在同一實驗中，每日服用 4 次 aspirin 650mg，其糞便帶血的情形與安慰劑組比較，在統計學和臨床床上都有明顯的增加。

對胃腸道微出血做進一步研究的實驗指出，每日投予 2 劑 etodolac 400mg 及 600mg 或 300mg 及 500mg，與治療劑量的 ibuprofen (600mg，每日 4 次)、indomethacin (每日 200mg) 及 naproxen (375mg，每日 2 次) 比較，長達 7 天，並與 piroxicam (20mg，每日 2 次) 比較，為期 28 天。每一項實驗中，etodolac 在每一種劑量下的結果都和治療前服用安慰劑(pre-treatment placebo) 時相似，而 ibuprofen、indomethacin、naproxen、piroxicam，與 etodolac 或治療前服用之安慰劑相比，糞便中帶血量都有增加。這些實驗都證實了 etodolac 對胃腸道損害的發生率較低，因此，etodolac 也許特別適合長期服用。

九、適應症

類風濕性關節炎、骨關節炎

十、用法用量

本藥須由醫師處方使用

初始建議劑量：400~1000 mg，每天一次。如同其他 NSAIDs 藥品，應根據病人反應投予最低有效劑量。

長期使用本藥應根據病人臨床反應調整劑量，每日最高劑量為 1200 mg。

十一、禁忌

1. 已知對 etodolac 過敏的病人禁止使用。
2. 接受 aspirin 或其他非類固醇抗發炎藥物治療時曾出現氣喘、鼻炎、蕁麻疹或其他過敏性反應的病人。這類病人曾有出現嚴重、罕見致命性之休克性反應(Anaphylactoid Reactions)的報告。
3. 曾患有或正患有胃腸或消化性潰瘍或曾因其他非類固醇抗發炎藥物而導致出血的病人。
4. 進行冠狀動脈繞道手術(Coronary artery bypass graft, CABG)之後 14 天內禁用本藥。

十二、警語

1. 心血管栓塞事件：

依據多項 COX-2 選擇性抑制劑及非選擇性 NSAIDs 之臨床試驗研究，發現使用該類藥品達三年，會增加嚴重心血管栓塞事件之風險，包括心肌梗塞和中風，且可能為致命的。惟依目前現有研究數據，無法證實各種 NSAIDs 藥品是否具有相似之心血管栓塞事件風險。且無論病人有無心血管疾病或相關危險因子，發生嚴重心血管栓塞事件之相對風險，具有相似程度的增加。但是，有心血管疾病或具相關危險因子者，因本身出現心臟病發作或中風的風險即較高，故使用該類藥品後發生嚴重心血管栓塞事件之絕對風險更高。另一些觀察性研究發現，剛開始使用該類藥品的幾週內，即可出現嚴重心血管栓塞事件，而且隨著使用劑量增加，其心血管栓塞事件之風險亦隨

之增加。

為減少該類藥品之心血管不良事件潛在風險，建議盡可能使用最短治療時間及最小有效劑量。且在用藥期間，醫療人員及病人應注意心血管不良事件之發生，即使在先前未曾出現心血管相關不良症狀。病人需要被告知嚴重心血管不良事件之症狀以及發生時之處理方式。

2. 冠狀動脈繞道手術(CABG)後：

兩項大型臨床試驗研究顯示，於冠狀動脈繞道手術後 10-14 天內使用 COX-2 選擇性抑制劑藥品，其發生心肌梗塞及中風的情形增加。因此，進行冠狀動脈繞道手術之後 14 天內禁用本藥。

3. 最近發生心肌梗塞的病人：

觀察性研究顯示，在心肌梗塞後使用 NSAIDs 藥品，在用藥第一周時，出現再梗塞、心血管相關死亡及整體死亡率等情形皆增加。研究亦顯示，心肌梗塞後使用 NSAIDs 者，其第一年死亡率為 20/100 人/年，而未使用 NSAIDs 者之死亡率則為 12/100 人/年。雖然使用 NSAIDs 者第一年後之死亡率逐年下降，但其後 4 年內之死亡率仍相對較高。

因此，應避免使用本藥品於最近曾發生心肌梗塞的病人，除非經評估使用藥品之效益大於再發生心血管栓塞事件之風險。若本藥品使用於近期發生心肌梗塞的病人，應嚴密監視是否出現心肌缺血之症狀。

4. 心臟衰竭與水腫：

隨機分派研究結果顯示，使用 COX-2 選擇性抑制劑及非選擇性 NSAIDs 藥品治療的病人發生心臟衰竭住院的比例為安慰劑組的兩倍。且在觀察性研究亦發現，有心臟衰竭的病人使用該類藥品，其心肌梗塞、因為心臟衰竭住院及死亡等情形皆增加。有些使用 NSAIDs 藥品的病人被觀察到有水分滯留及水腫等情形。因此使用本藥品可能會使一些藥品之心血管作用變得不明顯，例如 diuretics、ACE inhibitors 或 angiotensin receptor blockers (ARBs)。

因此，應避免使用本藥品於嚴重心臟衰竭的病人，除非經評估使用之效益大於心臟衰竭惡化之風險。若本藥品使用於嚴重心臟衰竭的病人，應嚴密監視是否出現心臟衰竭惡化之症狀。

5. 在健康的志願者中，etodolac 已經顯示比其他常用的非類固醇抗發炎藥物較不易造成胃腸出血。然而，病人若曾罹患包括消化性潰瘍（請參閱「禁忌」）在內的上胃腸道疾患，而就利益與風險做過考量後決定選用此藥時，則應在嚴密的醫療監看下小心使用，並應考慮同時給予適當的抗潰瘍療法。

6. 休克性反應 (Anaphylactoid Reactions)

如同其他 NSAID 藥品，未知之前是否服用過本藥之病患可能在服用時出現休克性反應。本藥不可用於有 aspirin triad 的病人。氣喘病人在服用 aspirin 或是其他 NSAID 藥品出現的典型症狀包括有鼻炎和/或鼻息肉、或嚴重有致命危險的支氣管痙攣。若出現須給予緊急醫療處置。

7. 嚴重腎臟疾病：本藥不建議用於嚴重腎病患者。

8. 懷孕婦女：如同其他 NSAID 藥品，在懷孕後期不建議使用本藥，因為可能引起早發性動脈導管閉鎖。

9. 本藥品之類似藥品曾發生心血管嚴重副作用，國人長期使用本藥品之安全性尚未建立。患有心血管病變等高危群病人，應特別謹慎使用。

十三、注意事項

1. 所有會抑制前列腺素合成的藥物對於血小板的功能多少都會產生干擾。對於服用 etodolac 後可能因為這方面的作用而受到不良影響的病人，應小心觀察。

2. 如有腎功能障礙可能會改變藥物的代謝情形，若病人有這種情況或需要長期服用藥時（特別是老年人），應觀察其可能發生的副作用，並視需要而調整劑量。

3. 某些病患服用 NSAID 藥品可能出現體液滯留和水腫現象，因此，授予本藥於有體液滯留、水腫、高血壓或心衰竭之病患時要特別小心。

4. 氣喘病人使用 aspirin 可能會有 aspirin-sensitive asthma，而導致嚴重、有致命危險的支氣管痙攣。因 aspirin 與其他 NSAID 藥品有交互作用(cross reactivity)，曾有這些病人使用其他 NSAID 藥品出現支氣管痙攣的報告，所以本藥不可用於這類病患，對曾有氣喘病史的患者則須特別小心。

5. 病患使用本藥時若出現胃腸道潰瘍的症狀如出血、皮膚紅疹、體重增加或水腫，應立即告知醫師。

6. 病患應被告知可能出現之肝毒性徵狀（例如：噁心、疲勞、嗜睡、搔癢、黃疸、右上腹部觸痛、flu-like symptoms），若有這些症狀應立即告知醫師，並立即處置。

7. 病患長期使用本藥時應定期做 CBC 和血液檢查，若出現與肝臟或腎臟相關疾病的臨床徵狀、全身性症狀（例如：嗜伊紅血球增多、皮膚紅疹），或是肝功能指數持續不正常或惡化時應立即停用。

十四、藥物交互作用

1. Aspirin：etodolac 與 aspirin 並用時其蛋白質結合率會降低，但 free etodolac 之清除率不變，雖然臨床上顯著的交互作用並不清楚，為避免增加副作用不建議與 aspirin 同時使用。

2. Warfarin：warfarin 和 NSAIDs 對胃腸道出血有類似作用，因此一起服用比單獨服用有較高的胃腸道出血風險。短期藥物動力學研究已經顯示 warfarin 和 etodolac 同時授予結果產生 warfarin 的蛋白質結合降低，但游離的 warfarin 清除率不變。當以測量凝血酶原時間來評估其藥效學反應時，發現單獨使用 warfarin 或與 etodolac 同時使用並無明顯差異，因此 warfarin 伴隨 etodolac 治療時不需調整兩者劑量，但是少數報告在 etodolac 治療同時接受 warfarin 治療的凝血酶時間延長。Warfarin 使用需小心，因 warfarin 與其他 NSAIDs 間有相互作用。

3. Methotrexate：etodolac 與 methotrexate 並無明顯藥物動力學交互作用。但有報告指出由兔子腎臟切片發現，NSAID 藥品有導致 methotrexate 蓄積現象，所以併用時要特別小心。

4. ACE-inhibitors：報告指出 NSAID 會降低其抗高血壓效果，所以同時使用時要加以考量。

5. Diuretics：etodolac 與 furosemide 或 hydrochlorothiazide 併用並無明顯藥物動力學交互作用，但是臨床研究顯示，某些病患授予 etodolac 會降低 furosemide 和

hydrochlorothiazide 的 natriuretic effect，可能與抑制腎臟合成 prostaglandin 有關。所以併用時要密切監測是否有腎臟衰竭的徵狀和利尿效果。

6. Lithium：NSAID 會顯著增加 lithium 血中濃度和降低其腎臟清除率，平均血中濃度增加 15%，腎臟清除率減少大約 20%，乃與抑制腎臟合成 prostaglandin 有關，所以併用時要密切觀察 lithium toxicity 徵狀。

7. Cyclosporine、Digoxin：etodolac 會影響腎臟中 prostaglandin 合成可能會改變其排泄，使 cyclosporine 血中濃度升高而毒性增加，其腎臟毒性也可能加劇，使用 etodolac 病患在授予 cyclosporine、digoxin 時，特別是腎功能改變的患者，要注意其毒性是否會加劇。

8. Phenybutazone：使 etodolac 的 total free 濃度大約增加 80%，不建議與 etodolac 同時使用。

十五、實驗室檢測數值影響

etodolac 之酚類代謝物(phenolic metabolites)會影響以 diazonium 鹽類的反應為基礎的膽紅素測定，而呈偽陽性反應。

懷孕危險級數 - C 級

由動物實驗顯示，在 2~10mg/kg 的每日劑量下，此藥對於大鼠或家兔均無致畸胎性或胚胎毒性，在 3~15mg/kg 的每日劑量下，etodolac 對於雌鼠及雄鼠的生育力和全面的生殖表現，以及這些雌鼠所產生的後代，都只有很小的影響。據實驗證明，若懷孕動物使用抑制前列腺素合成的藥物，可能會導致難產或延遲生產，由針對每天服用 etodolac 3~15mg/kg 的大鼠於產前產後的情況所進行的研究，發現在每天服用 15mg/kg 的一組裡，發生難產或孕期延長的母鼠數目，以及每一產的死胎數目，都比平常多。目前尚未有足夠且控制嚴謹的研究結果可循，因此，對於孕婦也只有在經過衡量後確定患者可能獲得的利益重於胎兒可能遭受的傷害時，才可以使用本藥，因為已知非類固醇抗發炎藥物對胎兒心血管系統有作用（動脈導管閉鎖），應該避免在懷孕期間（尤其是懷孕晚期）使用。

致癌性、致突變性以及對生育力的損害

在一項長達 2 年的大鼠實驗及另一項為期 18 個月的小鼠實驗發現，結果並沒有發現任何致癌性，經 Ames 氏致突變測驗亦證明無致突變性。

授乳

授乳期間使用 etodolac 的安全性尚未確立，尚未知 etodolac 是否會分泌於乳汁中，但由於許多藥均會分泌於乳汁中，基於 etodolac 對嬰兒有潛在性的嚴重副作用，因此應對授乳服用本藥的需要性加以評估，以決定授乳婦應該停用本藥或停止授乳。

兒童

etodolac 用於兒童之安全性及有效性皆尚未確立。

老年人

使用於 65 歲及 65 歲以上老年人須特別小心，其副作用發生情形與一般年齡層病患並無差異。

十六、副作用

常見的副作用如下(>1%)：

1. 胃腸道：噁心、嘔吐、腹瀉、便秘、上腹痛、心口灼熱、脹氣、胃腸痙攣、腹脹、消化不良。
2. 中樞神經系統：頭痛、暈眩、嗜睡、失眠、緊張/焦慮、憂鬱、耳鳴。
3. 皮膚：皮疹、(水泡狀、斑狀、及濕疹性)、搔癢。
4. 生殖泌尿系統：頻尿。
5. 新陳代謝系統：體液滯留/水腫。
6. 一般性不適：疲勞、虛弱/身體不適。

少的副作用如下(<1%)：

1. 消化系統：直腸出血、味覺異常、黑糞、黃疸、噯氣、大便鬆軟、胃部灼熱、排便次數增加、糞便帶有黏液、牙齦腫痛、胸部飽脹感。
2. 中樞神經系統：慌張、精神紊亂、頭暈、感覺異常、顫抖、昏厥、惡夢、無精打采、精神無法集中、頭重。
3. 皮膚：蕁麻疹、禿髮、口腔炎、黏膜潰爛或乾燥、容易瘀血、對光線敏感、脫皮、指甲變脆、舌頭潰爛。
4. 特殊感覺：聽力喪失、視覺混亂、鼻衄、耳痛、耳內有壓力/悸動、閃光暗點、眼/鼻灼熱、眼後刺痛。
5. 四肢：肌肉痙攣、肌肉疲乏、肌肉不自主動作、手臂痛、手痛、肩痛、手震痛、觸痛、皮下硬結/大腳趾與趾骨的關節。
6. 一般性不適：發熱、發冷、嗜睡、血管炎、全身性退化、乳房脹痛。
7. 生殖泌尿系統：排尿疼痛、急尿、血尿、夜尿、陰道出血、勃起難以持久、直腸恥骨部位發痛。
8. 新陳代謝系統：體重改變、顏面潮紅、厭食、格外口渴、熱潮、食慾增加、出汗。
9. 心血管系統：心悸、心搏過速、胸痛、肋骨與軟骨之間的胸痛、胸口緊繃。
10. 呼吸系統：呼吸困難、換氣過度、打噴嚏、嗅氣。
11. 實驗診斷：血紅素減少、血球容積降低、白血球減少、肝臟酵素暫時性升高。

十七、過量

常見急性 NSAID 藥品用藥過量症狀有嗜睡、倦睡、噁心、嘔吐、和上腹痛，通常給予支持性療法即可恢復，也可以發生腸胃道出血。高血壓、急性腎衰竭、呼吸抑制和昏迷則罕見。於 NSAID 藥物治療時可能發生的休克性反應也可能發生於用藥過量時。etodolac 並沒有特別的解毒劑，病患用藥過量時可施予洗胃、授予活性碳及症狀治療和支持性療法。

包裝：2~1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝

性狀/外觀：紅色橢圓形扁平藥錠，一面刻有 EM 字樣

儲存：儲存於 25°C 以下，小孩拿不到的處

委託者：恆生國際有限公司 地址：台北市永吉路 302 號 4 樓之 2

製造廠：衛達化學製藥股份有限公司 地址：台中市工業區 23 路 21 號