

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。

【成分】有效成分及含量：Etodolac.....200mg
賦形劑：Magnesium Stearate、Sodium Lauryl Sulfate、Dried Starch、Talc
Capsule 成分：Gelatin、Sodium Lauryl Sulfate、Titanium Dioxide、Erythrosine、Tartrazine、New Coccin、Purified Water

【性狀】Etodolac的化學名稱是1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano-[3,4-b]indole 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)。它的化學結構為C₂₂H₂₈NO₃，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亞砜(Dimethyl Sulfoxide)。

【藥理】Etodolac是一種非類固醇抗發炎藥物(NSAID)，具有鎮痛解熱的特性。【動物實驗】一般認為Etodolac的藥理作用與具選擇性地抑制前列腺素(Prostaglandin)的合成有關，大鼠被餵以治療劑量後，胃部的前列腺素PEG₂僅受到輕微且為短暫的抑制。在一項大鼠實驗中，30mg/kg的Etodolac劑量(抗發炎的口服有效劑量)所造成胃黏膜中的PEG₂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PEG₂濃度降低的情形則差不多。對於PEG₂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的鎮痛效果來自過度的非麻痺性機轉，而不是經由中樞的麻痺性機轉(Mechanism)。幾項預測性動物實驗顯示，人體對Etodolac應無戒癮的可能。

【臨床實驗】曾經就治療風濕性關節炎的效果，將etodolac與aspirin、sulindac及ibuprofen做比較，在一項為期12週的雙盲實驗中，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。在另一項為期51週雙盲實驗中，用藥劑量亦依病人的需要來調整。結果顯示，每日服用etodolac 100mg至600mg的效果相當於每日服用aspirin 3600mg及4800mg。此外，在一項為期6週的雙盲實驗中，以安慰劑作為對照，將每日服用etodolac 50mg、100mg或200mg的效果與每日服用aspirin 3600mg互相比較；結果顯示每日服用etodolac 200mg與服用aspirin的效果相當，該項實驗同時亦證明其效果與劑量之間仍有一定的關係存在。在另一項雙盲實驗中，不論是每日一次於睡前服用200mg，或者是每日兩次，每次100mg，etodolac治療風濕性關節炎的效果都優於安慰劑，而相當於服用sulindac每日兩次，每次200mg的效果。還有一項為期6週的雙盲實驗顯示：服用etodolac不論是每日兩次，每次200mg，或者是每日作一次服用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週的雙盲實驗，以骨關節炎患者為對象，用藥劑量乃依患者反應來調整；實驗結果顯示，每日服用etodolac 200mg至400mg，解除臀部及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。這兩項實驗中最常選用的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。針對人體慢性痛病進行的各項多次投藥實驗皆顯示：每日兩次服用etodolac 200mg，確具療效。對牙科手術、一般手術及分娩切開術方面的急性疼痛所進行的許多雙盲控制嚴謹的單次投藥實驗顯示：etodolac在服藥後1~2小時即產生顯著的鎮痛效果，而在服藥後1小時後發揮最大效果。其鎮痛作用一般持續6至8小時，但對於有些病人可長達12小時。止痛效果的證明乃以實驗用藥對疼痛的改善程度、解除疼痛的得分及受測者的意見為根據。由各項以安慰劑對照的雙盲實驗顯示，50~100mg的etodolac劑量即可達到相當於aspirin 650mg的止痛效果；而200mg劑量的作用維持更久，各項對照實驗亦證實etodolac的止痛效果可與codeine和propoxyphene媲美。

【藥物動力學】etodolac經口服後，可迅速被人體吸收，服用單劑200mg後1小時可達最高血中濃度約18.6mcg/ml。單次口服劑量在25mg至1600mg之間時，其最高之藥物血中濃度及全身有效利用率均與服用劑量成正比。長期服用時血中濃度會隨著劑量而增加，但不曾發現有預期外的藥物蓄積情形。利用有放射性(radiolabeled Loinine)標示的etodolac來進行研究，發現60%服下之具有放射性的藥物於24小時內排出體外，92%於7天內排出。服下的劑量中約有74%為etodolac原來的形態或少於5%經尿液排出，19%隨糞便排出，etodolac與人體血清蛋白大結合(99%)。腎臟病患體內的etodolac藥理活性(物)游離態(或結合態)，濃度與常人無異。在一項藥物動力學實驗中，以70歲以上的老年人為投藥對象，發現etodolac的半衰期並不會因連續多次(共7天)投藥而有所改變，且無異常的藥物蓄積情形。由老年及年輕志願者所得來的etodolac藥物動力學數據並沒有顯著的差異。

【安全性】在建立安全性與有效性的各項臨床實驗中，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少。以etodolac治療的病人，胃腸不適的發生率少於服用aspirin或sulindac者。整體而言，以etodolac治療的病人抱怨不適的發生率與安慰劑相近。etodolac在為期12週至1年不等的各項實驗裡所表現的安全性及療效都十分類似。即使患者每日服用etodolac 600mg超過12個月之久，其耐受性依然良好。每天服用etodolac超過1200mg為期一週，或每天劑量超過600mg持續更長的時間，其安全性亦未確定。【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，來和每日服用4次aspirin 975mg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Cr⁵¹作標記的紅血球來測量胃腸道出血的情形，結果顯示，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劑對照所得到的結果類似。在同一個實驗中，每日服用4次aspirin 650mg，其糞便帶血的情形與安慰劑組相比之下，在統計學和臨床上都具有明顯的增加。對胃腸道微出血進一步所做的各項實驗中，每天投與2劑etodolac 400mg及600mg抑或300mg及500mg，直接與治療劑量的ibuprofen(600mg，每日4次)、indomethacin(每日200mg)及naproxen(375mg，每日兩次)比較，長達7天，並與piroxicam(20mg，每日1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(pretreatment placebo)時相似；而ibuprofen、indomethacin、naproxen及piroxicam，與etodolac或治療前服用之安慰劑(pretreatment placebo)相比，糞便帶血量都有增加。這些實驗都證實了etodolac對胃腸道損害的發生率較低；因此，etodolac也特別適合長期服用。

【適應症】類風濕性關節炎、骨關節炎、止痛。

【禁忌】

- 1.etodolac不宜用於已知對此藥過敏者，由於可能有交叉性反應，etodolac不應該用於過去以aspirin或其他非類固醇抗發炎藥物治療時曾經出現氣喘、鼻炎或哮喘的病人。Etodolac也不適用於正患有消化性潰瘍、或曾罹患胃腸潰瘍、或曾因此其他非類固醇抗發炎藥物而出血的病人。
- 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。

【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。另一觀察性研究發現，剛開始使用該類藥品的幾個月內，即可能出現嚴重心血管栓塞事件，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，建議儘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，而未使用NSAIDs者之死亡率則為12/100人。雖然使用NSAIDs者第一年後之死亡率逐年下降，但其他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臟衰竭之症狀。

4.心臟衰竭與水腫：隨機大規模研究結果顯示，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藥品的病人被認為有水滯留及水腫等情形。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(詳參閱「禁忌」欄)在內的上胃腸道疾患，而就利益與風險作過考量後決定選用此藥時，則應在嚴密的醫療監督下小心使用，並應考慮同時給與適當的抗潰瘍療法。

6.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危險病人，應特別謹慎使用。

【注意事項】所有抑制前列腺素生物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可能為該方面的作用而受到不良影響的病人，應小心觀察。各項臨床實驗皆不曾發現有腎臟或肝功能因使用etodolac而導致顯著的臨床變化者。不過，由於其他原因而造成的腎臟或肝功能受損，則可能會改變藥物的代謝情形。若病人有這種情形或需要長期用藥時(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。

用於兒童：etodolac的安全性及有效性皆尚未確立。用於孕婦：由動物實驗顯示，在2~10mg/kg的每日劑量下，此藥對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，以及這些雌鼠所產下的後代，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生物合成的藥物，可能會導致難產或延遲生產，為針對每天服用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的組裡，發生難產或孕產期延長的母鼠數目，以及每一產的胎死數目，都比平常多。至於孕婦，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超過胎兒可能遭受的危殆時，才可以使用etodolac。有一部分前列腺素生物合成抑制劑據證實會妨礙動脈導管的閉合：所以，在懷孕末期二個月裡並不推薦服用etodolac。

用於授乳婦：授乳期間使用etodolac之安全性尚未確立。致癌性、致突變性以及對生育力的損害：為評估etodolac的致癌性，會進行一項長達2年大鼠實驗，以及另一項為期18個月的小鼠實驗；結果並沒有發現任何致癌性。Etodolac亦經 Ames氏致突變性測驗證明無致突變性。

【藥物交互作用】Warfarin，由利用人體血液所進行的體外實驗顯示，20mcg/ml及100mcg/ml的etodolac(超出一般治療建議劑量的濃度)分別使游離warfarin的平均濃度提高24.5%及71.4%；增加的情形看來與劑量有關。在一項臨床實驗中，連續服用13劑aspirin(每日4次，每次975mg)對etodolac未結合態的血中濃度並沒有顯著的影響。

【實驗室之交交互作用試驗】尿中有etodolac的酚類代謝物(phenolic metabolites)存在時，以diazonium鹽類的反應為基礎的陰離定性測定法可能呈偽陽性。

【副作用】由各項臨床實驗顯示，etodolac耐受性良好。大多數的不良反應都是輕微且短暫的，而且病人很少因此停藥。整體而言，服用etodolac的抱怨比例與服用安慰劑的差不多。以下所列是一些發生率超過百分之十，而且可能或確與藥物有關的不適現象。這些不適現象的報告來自總共有1382名病人參與的臨床試驗：這些病人服用etodolac的每日劑量最高達600mg，為期4週至52週。

- 1.胃腸：噁心、腹瀉、上腹痛、心口灼熱、脹氣、胃腸痙攣、腹脹、便秘、嘔吐、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、3.皮膚：皮疹(水疱狀、斑狀及濕疹性)、瘙癢。
- 4.一般性不適：疲勞、虛弱/身體不適。
- 5.生殖：泌尿：頻尿。
- 6.新陳代謝系統：液體滯留/水腫。
- 7.感官：耳鳴。

【發生率少於1%者】

- 1.胃腸：腸胃出血、血便異臭、黑糞、黃疸、嘔氣、大便秘結、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、精神敏感、頭暈、感覺異常、顫抖、昏厥、惡夢、夜驚打、精神無法集中、頭暈。
- 3.皮膚：蕁麻疹、疥癬、口腔炎、黏膜潰爛或乾裂、容易瘀血、皮膚線敏感、脫皮、指甲變脆、舌頭潰爛。
- 4.眼、耳、鼻、嗅：聽力喪失、神經混亂、鼻動、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、肌肉不自覺動作、手臂痛、手痛、肩痛、手震痛、觸痛、皮下硬結/大腳趾與腕骨的關節。
- 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：排尿疼痛、急尿、血尿、夜尿、陰道出血、勃起難以持久、直腸腸胃部位發痛。
- 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.心臟：心悸、心悸、心悸過速、胸痛、肋骨與軟骨之間的胸痛、胸口緊縮。
- 10.呼吸：呼吸困難、換氣過度、打噴嚏、噴嚏。
- 11.實驗室數值：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。

【用法用量】止痛：每6-8小時，服用200mg或400mg。類風濕性關節炎或骨關節炎：每日2-3次，每次300mg；或每日2次，每次400mg；或每日2次，每次500mg。用於老人：用於65歲以上的老人使用時，Lotton Capsules的副作用發生情形與一般病人並無實質上的差異，亦未見有調整劑量的需要。本藥項由醫師酌量使用。

【過量】不曾有etodolac用藥過量的報告出現。由於不曾有急性用藥過量的經驗，按理推論，應可採取洗胃，給予活性炭以及一般支持療法等標準處理措施。

【包裝】4-1000粒鋁箔盒裝、塑膠瓶裝

【儲存】25℃以下避光儲存

委託商：中美中美生技有限公司 製造廠：C.M. PICIS GMP藥廠

SINO 中美中美生技有限公司 Sino Advance Biotech Co., Ltd. 中美兄弟製藥股份有限公司

台北市內湖區瑞光路109號1樓(電話：02-27511333) 彰化市彰南路109號 諮詢專線：04-7524166

http://www.chungmei.com.tw