189mm

385mm

樂夠效緩釋錠 400毫克

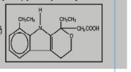
LACOXA SR tablets 400 mg

衛署藥製字第 045725 號，本藥品適用藥害救濟制度

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] 每錠含400mg之etodolac micronized。

[性　狀] etodolac的化學名稱是2-[(1RS)-1,8-Diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indol-1-yl]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碸 (dimethyl Sulfoxide)。



【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。與其他NSAID藥品一樣其作用機轉尚未完全明確；可能與抑制 prostaglandin合成有關。

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)生合成有關。大鼠被餵以治療劑量後，胃部的前列腺素PEG_2僅受到輕微且為時短暫的抑制。在一項大鼠胃驗中，30 mg/kg 的 etodolac劑量(抗發炎的口服有效劑量)所造成胃黏膜中PEG_2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PEG_2濃度降低的情形則差不多。對PEG_2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和嚴重程度，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。

【藥物動力學】

吸收

Etodolac口服投予沒有明顯的首度代謝作用。Lacoxa SR 的$T_{1/2}$是7.11 hr ±1.3與速放劑型的 $T_{1/2}$ = 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。

分布

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代謝產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%由糞便排除。

【特殊族群】

老年人

臨床研究顯示，65歲以上的老年人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蓄積情形並沒有差異。基於藥物動力學的研究通常不須調整劑量。

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須調整劑量，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通常不須調整劑量。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。血液透析並不會明顯移除etodolac。

【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。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，在一為期6週的雙盲實驗中，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週的雙盲實驗，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，每天投予緩釋劑型之etodolac 400mg至1200mg的效果和投予速效劑型之etodolac 300mg每天兩次至400 mg每天三次的效果相當。

【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1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，其安全性尚未確定。

【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，每日服用兩次和每日服用4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比較，在統計學和臨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，每天投與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,每日兩次) 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及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。

【適應症】

類風濕性關節炎、骨關節炎

【用法用量】

本藥須由醫師處方使用

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

長期使用Lacoxa SR應根據病人臨床反應調整劑量；每日最高劑量為1200mg。

【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經出現氣喘、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。

【警語】

1.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。

2.休克性反應(Anaphylactoid Reactions)
如同其他NSAID藥品，未知之前是否服用過Lacoxa SR之病患可能在服用時出現休克性反應(Anaphylactoid Reactions)。Lacoxa SR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。

3.嚴重腎臟疾病；Lacoxa SR不建議使用於嚴重腎病患者。

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

5.本藥品之類似藥品曾發生心血管嚴重副作用(如下所示)，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險群病人，應特別謹慎使用。

(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周內，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，即便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)
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。

【注意事項】

1.所有會抑制前列腺素生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.如有腎功能障礙則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，投予Lacoxa SR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Lacoxa SR不可使用於這類病患，對曾有氣喘病史的患者則須特別小心。
5.病患使用Lacoxa SR時若出現胃腸道潰瘍的症狀或出血、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、嗜眠、搔癢、黃疸、右上腹部觸痛和"flulike" 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Lacoxa SR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。
8.本產品在使用前請勿破壞原有之密封包裝，或將本藥品剝出投入包裝機中包藥，並告知病患須在服用時再將藥錠取出服用。
9.此為持續性藥效錠，不可磨粉。

【藥物交互作用】

1.Aspirin：etodolac與aspirin併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NSAID藥品對胃腸道出血有類似作用，因此兩者一起服用比單獨服用任一藥物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同時投予，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治療時不需調整二者的劑量。但是少數報告在etodolac治療同時接受warfarin治療的凝血素時間延長。Warfarin 使用需小心，因為warfarin與其他NSAID藥品間有相互作用。
3.Methotrexate：etodolac與methotrexate並無明顯藥物動力學交互作用。但曾有報告指出由兔子腎臟切片發現，NSAID藥品有導致methotrexate蓄積的現象。所以併用時要特別小心。
4.ACE-inhibitors：報告指出NSAID藥品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，某些病患投與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藥品會顯著增加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病患在投予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.Phenylbutazone：使etodolac的total free濃度大約增加80%。不建議與etodolac同時使用。

【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生合成的藥物，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危害時，才可以使用 Lacoxa SR。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氏致突變性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，因此應對授乳婦服用本藥的需要性加以評估，以決定授乳婦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歲以上的老年人須特別小心。其副作用發生情形與一般年齡層病患並無差異。

【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、腹痛、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。

少見的副作用(<1%)如下：

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、沒精打采、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/大腳趾與蹠骨的關節。
6. 一般性不適：發熱、發冷、嗜眠、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、嘆氣。
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。

【過量】

常見急性NSAID藥品用藥過量症狀有嗜眠、倦睡、噁心、嘔吐、和上腹痛，通常給予支持性療法即可恢復，也可能發生腸胃道出血。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、投予活性碳及症狀治療和支持性療法。

本藥品適用藥害救濟制度

【賦形劑】

Hydroxypropyl methylcellulose Ethylcellulose, Potassium Phosphate , Food Red No.6, Food Red No.40 Aluminum Lake, Lactose Spray Dried, Tween 80, Sodium phosphate dibasic anhydrous, Trisodium Citrate Dihydrate, Magnesium Stearate

【儲存】

請儲存於25℃ 以下。

【包裝】

2-1000錠、鋁箔盒裝。

東生華製藥
tsh biopharm
委 託 者：東生華製藥股份有限公司
公司住址：台北市南港區園區街3之1號3樓之1
服務電話：0800-258028
製造廠：台灣東洋藥品工業股份有限公司六堵廠
廠　址：基隆市七堵區工建西路5號

2IS01D028(A04)