

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：林小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23605

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國111年11月11日

發文字號：111 裕字-第001718號

主旨：本公司銷售荷蘭商歐嘉隆有限公司台灣分公司之產品「ARCOXIA TABLET 60MG(萬克適錠60毫克)」，衛署藥輸字第023983號」，包裝暨仿單變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售荷蘭商歐嘉隆有限公司台灣分公司之產品「ARCOXIA TABLET 60MG(萬克適錠60毫克)」，衛署藥輸字第023983號」承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號W032178起包裝及仿單變更如下述：

◆外盒：

1. Logo由「MSD」變更為「ORGANON」。

2. 移除Menarini Logo

3. 成分名稱處由「Etoricoxib, MSD」變更為「Etoricoxib」

4. 藥商自「美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司」更改為「荷蘭商歐嘉隆有限公司台灣分公司」；藥商地址由「台北市信義路五段106號12樓」改為「台北市基隆路一段206號20樓」。

5. Barcode自「4710836104037」變更為「0840164516951」

6. 製造廠名稱由「Frosst Iberica, S.A.」變更為「ROVI Pharma Industrial Services, S.A.」；分包裝廠名稱由「PT. Merck Sharp Dohme Pharma Tbk.」變更為「PT Organon Pharma Indonesia Tbk」

◆鋁箔：

1. Logo由「MSD」變更為「ORGANON」。

2. 移除Menarini Logo

3. 成分名稱處由「Etoricoxib, MSD」變更為「Etoricoxib」

4. 藥商自「美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司」更改為「荷蘭商歐嘉隆有限公司台灣分公司」

◆仿單：

1.藥商自「美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司」更改為「荷蘭商歐嘉隆有限公司台灣分公司」；藥商地址由「台北市信義路五段106號12樓」改為「台北市基隆路一段206號20樓」。

2.製造廠名稱由「Frosst Iberica, S.A.」變更為「ROVI Pharma Industrial Services, S.A.」；分包裝廠名稱由「PT. Merck Sharp Dohme Pharma Tbk.」變更為「PT Organon Pharma Indonesia Tbk」。

3.於「懷孕」章節新增警語。

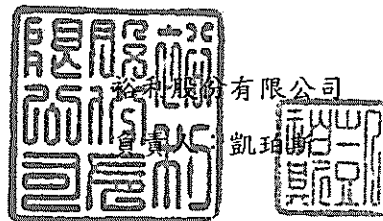
4.「患者」及「病患」修正為「病人」。

7.文件編號由「WPC-MK0663-T-062015」變更為「WPC-MK0663-T-022021」。

8文件編號由「MK0663-TWN-2017-014768」變更為「MK0663-TWN-2021-RCN000019617」

三、 特此通知，敬請轉知 貴院相關單位。不便之處，敬請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件:原廠公文及相關附件。



歐嘉隆字第 20220063 號

受 文 者：裕利股份有限公司

主 旨：荷蘭商歐嘉隆有限公司台灣分公司(ORGANON) 產品「萬克適錠 60 毫克
ARCOXIA TABLET 60MG」藥品許可證字號：衛署藥輸字第 023983 號包裝
及仿單變更乙事，如說明。

說 明：

一、產品「萬克適錠60毫克 ARCOXIA TABLET 60MG」包裝變更自批號W032178起。

二、包裝變更說明，如附件一。

三、仿單變更說明，如附件二。

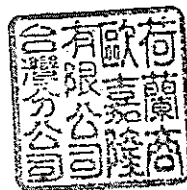
四、煩請通知相關醫療院所相關事宜，謝謝配合。

不便之處，敬請見諒。

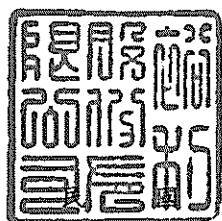
順頌 商祈

荷蘭商歐嘉隆有限公司台灣分公司

總經理 Jeremy Matthew Sowers



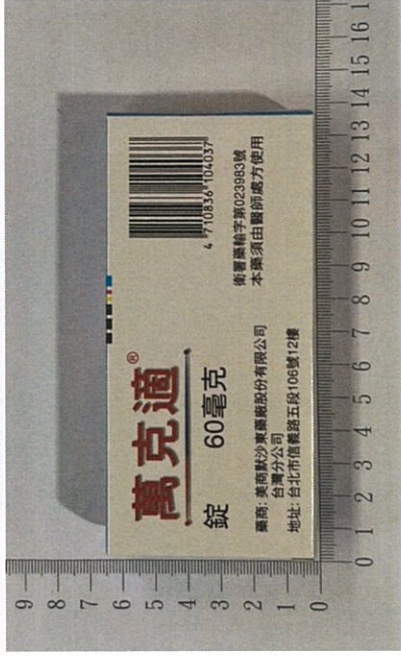
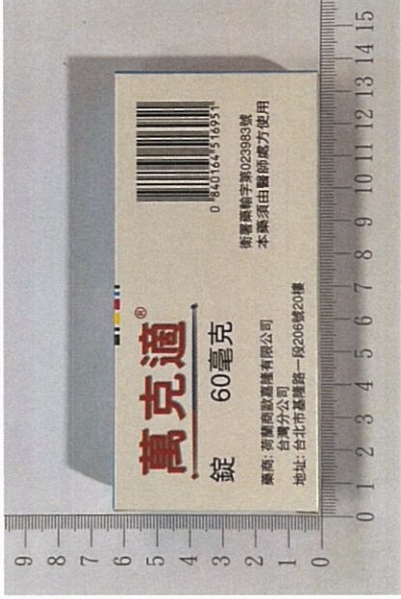
中 華



一 年 十 一 月 十 日

附件一

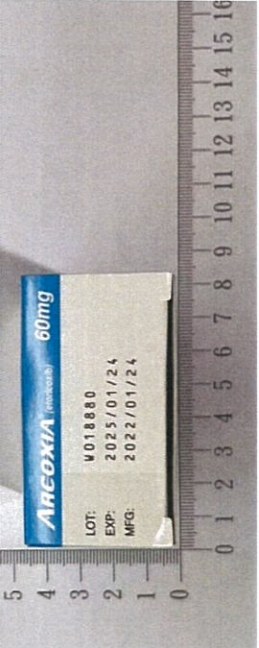
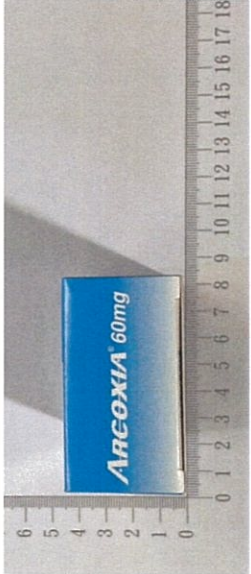
產品包裝變更對照表

產品名稱：萬克適錠 60 毫克 ARCOXIA TABLET 60MG (衛署藥輸字第 023983 號)		
現有在台批次	新批次 (Lot Number: W032178)	備註
		● 公司 LOGO 變更: MSD → ORGANON ● 移除 Menarini logo ● 成分名稱變更: Etoricoxib, MSD → Etoricoxib
		● 藥商: 美商默沙東藥廠股份有限公司 台灣分公司 → 荷蘭商歐嘉隆有限公司 台灣分公司 ● 地址: 台北市信義路五段 106 號 12 樓 → 台北市基隆路一段 206 號 20 樓 ● Barcode: 4710836104037 → 0840164516951



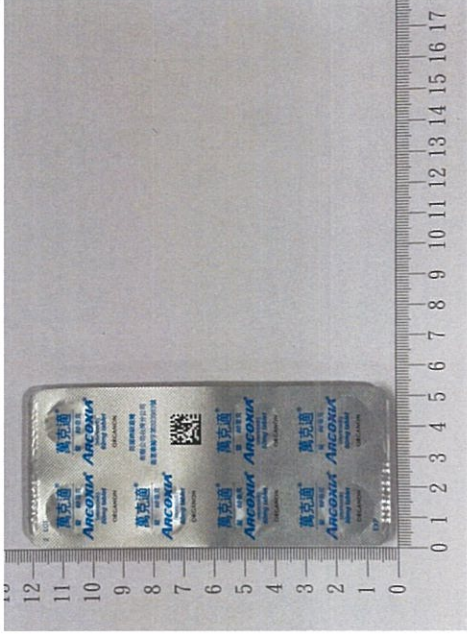
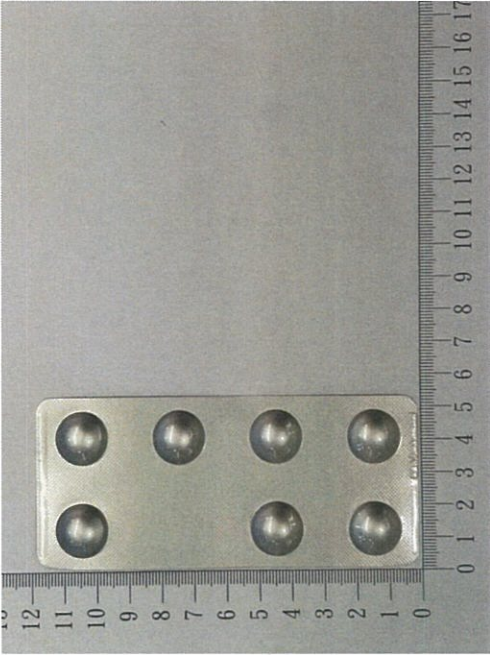
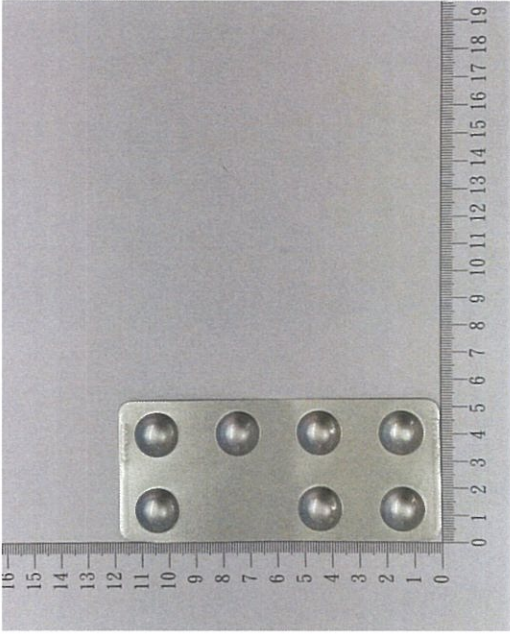
附件一

產品包裝變更對照表

產品名稱：萬克適錠 60 毫克 ARCOXIA TABLET 60MG (衛署藥輸字第 023983 號)		
現有在台批次	新批次 (Lot Number: W032178)	備註
   	   	● 製造廠名稱變更：Frosst Iberica, S.A. → ROVI Pharma Industrial Services, S.A. ● 分包裝廠名稱變更：PT. Merck Sharp Dohme Pharma Tbk. → PT Organon Pharma Indonesia Tbk

附件一

產品包裝變更對照表

產品名稱：萬克適錠 60 毫克 ARCOXIA TABLET 60MG (衛署藥輸字第 023983 號)		
現有在台批次	新批次 (Lot Number: W032178)	備註
		● 產品 LOGO 變更: MSD → ORGANON ● 移除 Menarini logo ● 成分名稱變更: Etoricoxib, MSD → Etoricoxib ● 藥商: 美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司 → 荷蘭商歐嘉隆有限公司台灣分公司
		



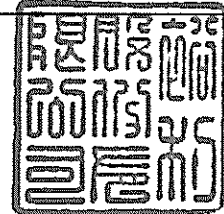
附件二

仿單變更說明

產品名稱：萬克適錠 60 毫克 ARCOXIA TABLET 60MG (衛署藥輸字第 023983 號)

變更內容：

1. 藥商名稱：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司→荷蘭商歐嘉隆有限公司台灣分公司
2. 地址：台北市信義路五段 106 號 12 樓→台北市基隆路一段 206 號 20 樓
3. 製造廠名變更：Frosst Iberica, S.A. → ROVI Pharma Industrial Services, S.A.
4. 分包裝廠名變更：PT. Merck Sharp Dohme Pharma Tbk. → PT Organon Pharma Indonesia Tbk
5. 於「懷孕」章節新增警語
6. 「患者」及「病患」修正為「病人」
7. 文件編號變更：WPC-MK0663-T-062015→WPC-MK0663-T-022021
8. 文件編號變更：MK0663-TWN-2017-014768→MK0663-TWN-2021-RCN000019617



行政院衛生署藥品許可證

衛生署文件號碼：DHA00202398308

藥輸字第 023983

號

中文名稱： 蜀克適錠 6 公絲

英文名稱： Arcoxia Tablet 60mg

類別： 本藥須由醫師處方使用

劑型： 膜衣錠

包裝種類： 2100 粒鋁箔盒裝

處方： 1000 粒鋁箔盒裝

藥商名稱：

製造廠名稱：

製造廠地址：

美商默沙東藥廠股份有
限公司

Merck & Co. Inc.
(P)2778 South East
Side Highway, Elkton
, Virginia 22827,
U.S.A.
(O)One Merck Drive,
Whitehouse Station,
New Jersey 08889
-0100, U.S.A.

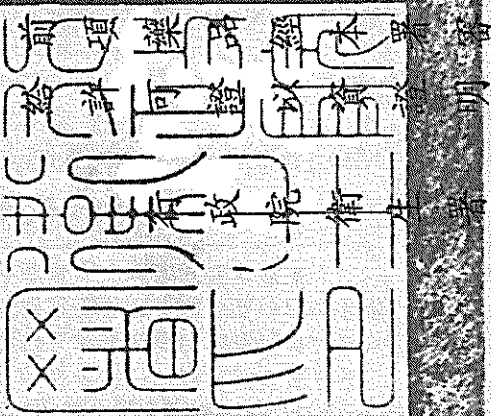
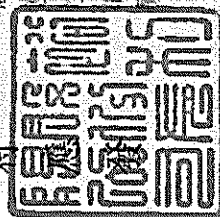
包裝廠名、廠址續如後

Each tablet contains:

Etoricoxib.....60mg

適應症：

骨關節炎 (OA) 與類風濕性關節炎 (RA) 之表徵與症狀的急慢性治療、
治療急性痛風性關節炎、治療原发性經痛。



核與藥事法之規定相符

署長

陈建仁

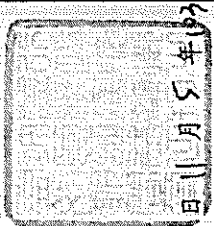
發證日期

玖拾參年 伍月 拾壹日

有效期間

玖拾捌年 伍月 拾壹日

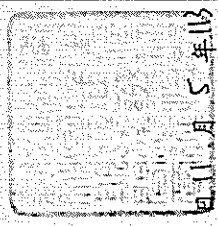
至延展核准



102602179



1076044880



日 月 年

[illegible]

更變人貴負

適應症變更

(RA)之表徵與症狀的慢性性治療、治療急性痛風性關節炎、治療原發性經痛、治療僵直性脊椎炎。

製造廠名變更

Merck Sharp & Dohme Corp.

中文品名變更

萬克適錠 60 毫克

有關於炎(OA)與類風濕性關節炎

(KA)之表現與症狀的惡化性治療、

冠脉造影显示冠状动脉粥样硬化，粥样斑块。

性腺瘤、分泌雄激素性肾上腺瘤

外手諸症，沈氏論之甚詳。

次

本品創始於選8、7、7條單藥字第824323號公告
於國內進行臨床試驗，且經本署核定之新藥

變更分包裝廠：

廠名: PT. MERCK SHARP

DOHME PHARMA TBK.」
廠址: JI. RAYA PANDAN KM. 48,

JAWA TTMUR, INDONESIA

20 2-601

代運箱移轉

8-8-76

分包裝廠名稱變更：PT. ORGANO PHARMASIA TBK.

6-8-41 10:01

ROVI PHARM INDUSTRIAL SERVICES, S.A.

116, N.S.W. 2142, Australia

donne Australia
del Street, South G

包裝廠址	54-68
包裝廠名	Mercek

萬克適® 錠 30 毫克
ARCOXIA® Tablets 30 mg
萬克適® 錠 60 毫克
ARCOXIA® Tablets 60 mg
萬克適® 錠 90 毫克
ARCOXIA® Tablets 90 mg
萬克適® 錠 120 毫克
ARCOXIA® Tablets 120 mg
(etoricoxib)

WPC-MK0663-T-022021
MK0663-TWN-2021- RCN000019617

本藥須由醫師處方使用
30 毫克 衛署藥輸字第 025050 號
60 毫克 衛署藥輸字第 023983 號
90 毫克 衛署藥輸字第 023981 號
120 毫克 衛署藥輸字第 023982 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。

治療類別

ARCOXIA(etoricoxib)係屬於 Coxibs 類的關節炎/鎮痛藥物。ARCOXIA 是具有高度選擇性的環氧化酶-2(COX-2)抑制劑。

組成

藥物主成分：

ARCOXIA 口服錠劑每錠含 30, 60, 90, 或 120 毫克 etoricoxib。

賦形劑：

每錠含 calcium hydrogen phosphate (anhydrous), carnauba wax, croscarmellose sodium, hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, titanium dioxide, 及 glycerol triacetate。錠劑 30 毫克、60 毫克以及 120 毫克另含 yellow ferric oxide 及 FD&C Blue #2 (indigo carmine lake)。

臨床藥理學

作用機轉

ARCOXIA 為一非類固醇抗炎藥(NSAID)，動物試驗顯示其具有抗炎、鎮痛及解熱的作用。在臨床劑量範圍內或更高的劑量下，ARCOXIA 是一種強力且具口服活性的高度選擇性環氧化酶-2(COX-2)抑制劑。目前已經確認的環氧化酶有兩種同功類型(isoforms)，即環氧化酶-1(COX-1)與環氧化酶-2(COX-2)。COX-1 係負責由前列腺素所媒介的正常生理功能，如胃細胞保護作用與血小板凝集作用。非選擇性 NSAIDs 的 COX-1 抑制作用會導致胃腸損害，並使血小板受到抑制。COX-2 已證實主要是負責 prostanooids 的合成，而 prostanooid 則是疼痛、發炎與發燒的媒介物。使用 etoricoxib 選擇性地抑制 COX-2，可有效減輕這些臨床上的徵兆與症狀，且胃腸毒性較低，也不會影響血小板的功能。所有臨床藥理學研究顯示，在高達每日 150 毫克的劑量下，ARCOXIA 可產生與劑量相關的 COX-2 抑制作用，但不會產生 COX-1 抑制作用。也曾在一項臨床研究中評估過藥物對 COX-1 之胃腸保護作用的影響；這項研究係針對使用每日 120 毫克之 ARCOXIA、每日兩次 500 毫克之 naproxen 或使用安慰劑的受試者，檢測其胃切片樣本中的前列腺素合成活性。和安慰劑相比較，ARCOXIA 並不會抑制胃中的前列腺素合成活性，而 naproxen 則會抑制將近 80%的胃中前列腺素合成活性。這些數據更進一步地佐證了 ARCOXIA 的 COX-2 選擇性。

血小板功能

和安慰劑相比較，連續九天每日重複投予總劑量高達 150 毫克的 ARCOXIA 之後，並未對出血時間造成任何影響。同樣地，在一項以 250 或 500 毫克之 ARCOXIA 所進行的單一劑量研究中，出血時間也未因此而有所改變。每日投予劑量最高達 150 毫克 ARCOXIA 時，在穩定狀態下，對體外由花生四烯酸(arachidonic acid)或膠原所誘發的血小板凝集作用並不會產生任何抑制作用。這些發現均符合 etoricoxib 的 COX-2 選擇性。

藥物動力學

吸收

Etoricoxib 口服投予後的吸收率極佳；其平均口服生體可用率幾近 100%。成人每日服用一次 120 毫克的劑量至穩定狀態後，可於空腹服藥後 1 小時(T_{max})達到最高血中濃度(C_{max})的幾何平均值=3.6 mcg/mL)。其 AUC_{0-24h} 的幾何平均值為 37.8 mcg·hr/mL。在臨床劑量範圍內，etoricoxib 的藥物動力學均呈線性變化。

服用 ARCOXIA 最快可於 24 分鐘內獲得止痛，藥效可持續到 24 小時。

標準膳食對 120 毫克之 etoricoxib 的吸收程度或吸收速率均無具臨床意義的影響。臨床試驗顯示，投予 etoricoxib 時並不須考慮食物的因素。

針對 12 位健康受試者所進行的研究顯示，在單獨使用、與氫氧化鎂/氫氧化鋁制酸劑併用、或與碳酸鈣制酸劑(具有約 50 mEq 的鹼中和能力)併用的情況下，etoricoxib 的藥物動力學並無明顯差異(受試者的 AUC 皆相當，C_{max} 的差異程度則在約 20%的範圍之內)。

分佈

在 0.05 至 5 mcg/mL 的濃度範圍內，約有 92%的 etoricoxib 會和人體血漿蛋白質結合。其在人體內的穩定狀態分佈體積(V_{ss})約為 120 公升。

Etoricoxib 會通過大鼠及兔子的胎盤，也會通過大鼠的血腦障壁。

代謝

Etoricoxib 在體內會經過廣泛的代謝，只有<1%的劑量會以原型藥物的型態出現於尿液中。其主要代謝途徑為透過細胞色素 P450(CYP)酵素的催化作用形成 6'-羥甲基衍生物。人體內已經發現的代謝產物有五種。其主要代謝產物為 etoricoxib 的 6'-羧酸衍生物，這是其 6'-羥甲基衍生物經過進一步的氧化之後所形成的產物。這些主要代謝產物並不具任何明顯的活性，或僅具微弱的 COX-2 抑制活性。這些代謝產物都不會抑制 COX-1。

排除

對健康受試者靜脈注射投予單劑 25 毫克放射標識的 etoricoxib 之後，有將近 70%的放射活性可在尿液中檢出，另有 20%可在糞便中檢出，其中大多數都是代謝產物。只有不到 2%的劑量是以原型藥物的型態排出體外。Etoricoxib 的排除幾乎都完全經由腎臟以原形藥排泄的，每日投予一次 120 毫克的 etoricoxib 之後，可於七天內達到穩定狀態，其清除率約為 2，相對應的蓄積半衰期約為 22 小時，其血漿廓清率估計約為 50 mL/min。

病人特性(特殊族群)

性別

Etoricoxib 在男性和女性體內的藥物動力學相似(見劑量與用法)。

老年人

在老年人(65 歲以上者)體內的藥物動力學和年輕人相似。對高齡病人並不須調整其劑量(見劑量與用法)。

種族

種族對 etoricoxib 的藥物動力學並沒有具臨床重要性的影響(見劑量與用法)。

肝功能不全

輕度肝功能不全病人(Child-Pugh 分數為 5-6 者)於每日投予一次 60 毫克的 etoricoxib 之後，其平均 AUC 要比接受相同療程的健康受試者高出約 16%，中度肝功能不全病人(Child-Pugh 分數為 7-9 者)於每兩日投予 60 毫克的 etoricoxib 之後，其平均 AUC 和每日投予一次 60 毫克之 etoricoxib 的健康受試者相當；目前此族群並無每天服用 30 毫克 etoricoxib 的研究。對嚴重肝功能不全的病人(Child-Pugh 分數>9 者)，目前並無任何臨床或藥物動力學方面的相關資料(見劑量與用法，肝功能不全)。

腎功能不全

單劑 120 毫克的 etoricoxib 在中至重度腎功能不全病人及接受血液透析治療之末期腎病人者體內的藥物動力學和健康受試者並無明顯的差異。血液透析對其排除作用並無明顯的影響(透析廓清率約為 50 mL/min)。

小兒病人

目前尚未研究過 etoricoxib 在小兒病人(<12 歲)體內的藥物動力學。一項針對青少年(12 至 17 歲)所進行的藥物動力學研究(N=16)顯示，每日服用一次 60 毫克之 etoricoxib 的體重 40 至 60 公斤的青少年，以及每日服用一次 90 毫克之 etoricoxib 的體重>60 公斤的青少年，其體內的藥物動力學情況和每日服用一次 90 毫克之 etoricoxib 的成人相似。目前尚未確立 Etoricoxib 在小兒病人中的安全性及有效性。

藥物交互作用及新增的藥物動力學數據

Etoricoxib 的主要生物轉化途徑為經過具 CYP 依賴性的氧化作用之後形成 6'-羥甲基 etoricoxib，此產物可再進一步地代謝成相對應的 6'-羧酸或鄰位葡萄糖苷酸(O-glucuronide)衍生物。體外研究的數據顯示，etoricoxib 的經化過程主要(約 60%)是由 CYP3A4 負責，其餘的部份(約 40%)則是由 CYP2C9、1A2、2C19 及 2D6 共同分擔。同時投予一種強力的 CYP3A4 抑制劑(ketoconazole)並不會使 etoricoxib 的血中濃度升高至具臨床意義的程度(其 AUC 升高約 43%)。同時投予一種強力的 CYP 酵素誘導劑(rifampin)會使 etoricoxib 的血漿 AUC 降低 65%。曾在人體研究中利用靜脈注射紅黴素呼吸試驗來檢測 etoricoxib 是否具有抑制或誘導 CYP3A4 活性的能力。和安慰劑相比較，etoricoxib(連續 11 天每日投予 120 毫克)對紅黴素的 N-去甲基化作用並不會產生任何明顯的影響，這表示其對肝臟的 CYP3A4 活性不具作用。根據體外研究的結果，etoricoxib 並不會抑制細胞色素 P450 1A2、2C9、2C19、2D6 或 2E1 的作用。

適應症

骨關節炎(OA)與類風濕性關節炎(RA)之表徵與症狀的急性性治療、治療急性痛風性關節炎、治療原發性經痛、治療直性脊椎炎、治療牙科手術後疼痛、治療婦科手術後疼痛。

說明：應依據個別病人的整體危險性評估結果，來決定是否給予 COX-2 選擇性抑制劑類藥物(見注意事項)。

劑量與用法

ARCOXIA 為口服用藥。ARCOXIA 可與食物併服，亦可不與食物併服。ARCOXIA 的治療療程應儘可能縮短並使用最低的有效日劑量。

骨關節炎

建議劑量為每日一次 30 毫克或 60 毫克。

類風濕性關節炎

建議劑量為每日一次 60 毫克或 90 毫克。最低有效每日劑量為 60 毫克。

直性脊椎炎

建議劑量為每日一次 60 毫克或 90 毫克。最低有效每日劑量為 60 毫克。

急性痛風性關節炎

建議劑量為每日一次 120 毫克。

ARCOXIA 120 毫克應僅用於急性症狀期，治療時間不可超過八天。

原發性經痛

建議劑量為每日一次 120 毫克。

ARCOXIA 120 毫克應僅用於急性症狀期，治療時間不可超過八天。

牙科手術後疼痛

建議劑量為每日一次 90 毫克；最高劑量不得超過每日一次 90 毫克。最多可使用 3 天。

婦科手術後疼痛

建議劑量為每日一次 90 毫克。起始劑量應於手術前給藥。最高劑量不得超過每日一次 120 毫克。最多可使用 5 天。

較各適應症之建議劑量更高的劑量不是未能顯現額外的療效，就是尚未經過研究。因此，各適應症之每日最高劑量建議如下：

骨關節炎每日最高劑量不超過 60 毫克。

類風濕性關節炎每日最高劑量不超過 90 毫克。

直性脊椎炎每日最高劑量不超過 90 毫克。

急性痛風每日最高劑量不超過 120 毫克。

原發性經痛每日最高劑量不超過 120 毫克。

牙科手術後急性疼痛的每日最高劑量不超過 90 毫克。

婦科手術後急性疼痛的每日最高劑量不超過 120 毫克。

因為隨著 COX-2 選擇性抑制劑使用劑量增加與時間增長，可能會增加心血管的危險性，應儘可能以最短時間與最低有效每日劑量治療。對於病人在解除症狀與治療效果的需求，應予以定期評估(見注意事項)。

高齡、性別、種族

ARCOXIA 的劑量並不須因高齡，或依據性別或種族來進行任何調整。

肝功能不全

對輕度肝功能不全的病人(Child-Pugh 分數為 5-6)，不可使用超過每日一次 60 毫克的劑量。對中度肝功能不全的病人(Child-Pugh 分數為 7-9)，應降低劑量；不可使用超過每兩日 60 毫克的劑量。對嚴重肝功能不全的病人(Child-Pugh 分數>9)，目前並無任何臨床或藥物動力學方面的相關資料(見注意事項)。

腎功能不全

對後期腎病人者(肌酸酐廓清率<30 mL/min)，並不建議使用 ARCOXIA 治療。對腎功能不全程度較輕的病人(肌酸酐廓清率≥30 mL/min)，無須調整其劑量(見注意事項)。

禁忌症

ARCOXIA 禁用的病人：

對本品之任何成分過敏。

充血性心衰竭(NYHA II-IV)。

已知患有缺血性心臟疾病、週邊動脈疾病和/或腦血管疾病(包括最近做過冠狀動脈繞道手術或血管修復手術)。進行冠狀動脈繞道手術(Coronary artery bypass graft, CABG) 之後 14 天內禁用本藥。

血壓持續高於 140/90 mmHg 且無法有效控制之高血壓病人。

注意事項

臨床試驗顯示，和安慰劑及某些 NSAIDs(naproxen)比較，COX-2 選擇性抑制劑類藥物可能與增加栓塞事件(尤其是心肌梗塞和中風)的危險性有關，因為 COX-2 選擇性抑制劑的使用劑量與時間可能會增加心血管的危險性，應儘可能以最短時間與最低有效每日劑量治療。對於病人在

解除症狀與治療效果的需求應予以定期評估。對於有明顯的心血管事件危險因子(例如：高血壓、高血脂症、糖尿病、吸煙)的病人，在使用 ARCOXIA 治療時應該經過謹慎評估。由於 COX-2 選擇性抑制劑對血小板並不具有作用，因此不可以此類藥物取代阿司匹靈用於預防心血管疾病。由於 etoricoxib(此類藥物的一種)並不會抑制血小板凝集作用，因此不可停止抗血小板療法。Etoricoxib、其他 COX-2 選擇性抑制劑和 NSAIDs 與 acetylsalicylic acid(即使是低劑量)併用時，會更加增加胃腸副作用的危險(胃腸的潰瘍或其他胃腸的併發症)。目前尚未有長期臨床試驗充分的評估比較 COX-2 選擇性抑制劑+acetylsalicylic acid 與 NSAIDs+acetylsalicylic acid 對胃腸安全性差異。對後期腎病人者，並不建議使用 ARCOXIA 治療。目前對肌酐清除率 <30 mL/min 之病人的臨床經驗極為有限。如果這類病人一定要使用 ARCOXIA 治療時，建議應嚴密監視病人的腎功能。長期投予 NSAIDs 曾經造成腎臟突壞死及其它腎臟傷害。腎臟前列腺素對維持腎臟灌流量可能扮演著一種代償作用的角色。因此，在腎臟灌流量減低的情況下，投予 ARCOXIA 可能會導致前列腺素生成量降低，繼而導致腎血流(renal blood flow)降低，並因而造成腎功能損害。最可能發生這種反應的病人包括腎功能原先就明顯受損的病人、代償不良性心臟衰竭病人、以及肝硬化病人。對這類病人應考慮進行腎功能的監視。對有明顯脫水現象的病人，當要開始以 ARCOXIA 治療時，應多加小心。在開始以 ARCOXIA 治療之前，建議應先補充病人的水份。和其他已知會抑制前列腺素合成的藥物一樣，有些使用 ARCOXIA 的病人曾出現體液滯留、水腫和高血壓的現象。對先前曾有水腫現象、高血壓、或心臟衰竭的病人，在使用 ARCOXIA 時，應考慮發生體液滯留、水腫或高血壓的可能性。所有 NSAIDs，包括 etoricoxib，被認為與新發生或再復發的充血性心臟病有關聯(見副作用)。特別是在高劑量時，服用 etoricoxib 可能比其他 NSAIDs 和 COX-2 選擇性抑制劑使用者，較常發生高血壓也較嚴重。因此，使用 etoricoxib 治療期間，應特別注意監控血壓。如果血壓顯著升高，應該考慮其他治療方法。

警語：

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族群病人，應特別謹慎使用。

1. 對有缺血性心臟病病史的病人應多加小心。

由於 COX-2 選擇性抑制劑對血小板並不具有作用，因此不可以此類藥物取代阿司匹靈用於預防心血管疾病。由於 etoricoxib(此類藥物的一種)並不會抑制血小板凝集作用，因此不可停止抗血小板療法。

2. 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。

3. 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。

4. 最近發生心肌梗塞的病人：

觀察性研究顯示，在心心肌梗塞後使用 NSAIDs 藥品，在用藥第一週時，出現再梗塞、心血管相關死亡及終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。

5. 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。

26. 雖然與 ARCOXIA 治療並無絕對關聯性，但目前已知：先前曾有胃腸道穿孔、潰瘍及出血(PUB)之病史以及 65 歲以上的病人發生 PUB 的危險性較高。

醫師應注意每個病人可能發生與治療無關的上胃腸道潰瘍/潰瘍併發症，雖然使用 ARCOXIA 並不能消除胃腸道毒性的風險，但 MEDAL 的結果顯示，在使用每日一次 60 毫克或 90 毫克 ARCOXIA 治療的病人中，計畫其胃腸道毒性的風險明顯低於使用每日 150 毫克 diclofenac 治療的病人，和 ibuprofen 及 naproxen 相比較的臨床試驗顯示，以每日一次 ARCOXIA 120 毫克治療之病人發生可由內視鏡檢出之上胃腸道潰瘍的危險性要低於以非選擇性 NSAIDs 治療的病人。雖然以 ARCOXIA 120 毫克治療之病人發生可由內視鏡檢出之上胃腸道潰瘍的危險性極低，但仍高於以安慰劑治療的病人。上胃腸道潰瘍/潰瘍併發症曾發生於以 ARCOXIA 治療的病人。這些事件在使用 ARCOXIA 治療期間隨時都可能發生，並且沒有預警症狀。

臨床試驗顯示，在以每日 30、60 及 90 毫克之 ARCOXIA 治療達 1 年的病人中，約有 1% 曾出現內胺酸轉胺酶(ALT)及(或)天冬胺酸轉胺酶(AST)升高的現象(約為正常值之上限的三倍或更高)。在與活性對照藥物進行比較的臨床試驗中，以每日 60 及 90 毫克之 ARCOXIA 治療的病人，其 AST 及(或)ALT 升高現象的發生率與以每日 1000 毫克之 naproxen 治療的病人相當，但明顯低於每日 150 毫克之 diclofenac 治療組中的發生率。在以 ARCOXIA 治療的病人中，這些升高現象最後都會獲得解除，而且病人在持續接受治療的情況下，仍有約半數病人的升高現象會獲得解除。在針對每日 30 毫克之 ARCOXIA 和每日 2400 毫克之 ibuprofen 或每日 200 毫克之 celecoxib 相比較的對照性臨床試驗中，出現 AST 或 ALT 升高的發生率大致相當。

有肝功能不全之症狀及(或)徵兆的病人，或是曾發生肝功能檢驗結果異常的病人，應評估其肝功能檢驗結果是否持續異常。如果發現肝功能檢驗結果持續異常(正常值之上限的三倍)，則應停用 ARCOXIA。

對先前曾經因使用水楊酸鹽劑或非選擇性環氧化酶抑制劑而引發急性氣喘發作、蕁麻疹、或鼻炎的病人，應謹慎使用 ARCOXIA。由於這些反應的病理生理學尚不確知，因此醫師應衡量處方 ARCOXIA 的潛在效益和潛在危險性。

對於正在使用 etoricoxib 的老年人和肝、腎或心臟功能不佳的病人，應持續給予醫療上適當的監控。如果這些病人在治療期間情況惡化，應採取適當的措施，包括中止治療。

在藥物上市後監視期間，有極少數病人曾使用 NSAIDs 和某些 COX-2 選擇性抑制劑有關的嚴重皮膚反應，其中甚至有危及生命的，包括剝落性皮膚炎、史蒂芬強生症狀(Stevens-Johnson syndrome)、和中毒性表皮壞死症的報告(見副作用)。這些嚴重事件可能在沒有預警的情況下發生。治療的初期是病人出現這些反應的最高危險期：大多數案例在治療的第一個月內，開始發生這些反應。曾有病人使用 etoricoxib 發生嚴重的過敏反應(例如全身過敏性反應和血管性水腫)(見副作用)。有任何藥物過敏史的病人，使用某些其他的 COX-2 選擇性抑制劑曾出現皮膚反

應的危險性增加的情況。一旦出現皮疹、黏膜損傷或任何其他過敏症候時，應停止使用 etoricoxib。

發燒是感染症的一個徵兆，但 ARCOXIA 可能會遮蔽發燒的現象。醫師在對正在接受感染症治療的病人使用 ARCOXIA 時，應注意這種現象。

懷孕

和其他已知會抑制前列腺素合成的藥物一樣，在懷孕約 30 週或之後應避免使用 ARCOXIA，因為可能會導致動脈管過早閉鎖。

在懷孕 20 週或之後接受 NSAIDs 治療的孕婦曾被報導有胎兒腎功能異常導致羊水量減少(羊水過少)。在某些情況下，這可能會導致新生兒腎功能異常。平均而言，此類作用可能在 NSAID 治療開始數天至數週後發生，但在頻率極低的情況下曾通報於開始使用 NSAID 後 48 小時內；羊水過少通常(但並非總是如此)可於治療中斷後逆轉。長時間羊水過少的併發症可能包括例如肢體挛縮和延遲肺成熟。在某些上市後新生兒腎功能不全的個案中，需要進行侵入性程序，例如交換輸血或透析。不建議懷孕 20 週之後的孕婦使用 ARCOXIA；如果發生羊水過少，請停用 ARCOXIA，並根據臨床實務進行追蹤。

以兔子所進行的生殖研究顯示，在高達 15 mg/kg/day 的劑量下(全身暴露量約為人類劑量[90 毫克的 1.5 倍]，並未出現任何發育異常的跡象。在全身暴露量約為 2 倍成人劑量(90 毫克的) etoricoxib 治療的雌兔，觀察到其心血管畸形但發生率低，亦見增加著床後流產(post implantation loss)。而以全身暴露量約等於或低於人類每日劑量(90 毫克)，未觀察到對發育有影響。不過，動物生殖研究並不一定能預測人類的反應，目前並無任何適當且控制良好的孕婦研究。只有在潛在效益確定超越對胎兒的潛在危險時，才可於懷孕的最初 20 週期間使用 ARCOXIA。

授乳母親

Etoricoxib 會分泌進入授乳大鼠的乳汁中，目前尚不確知本藥是否會分泌進入人類的乳汁。由於許多藥物都會分泌進入人類乳汁，而且餵哺母乳的嬰兒可能會因本藥抑制前列腺素合成而產生副作用，因此，應謹慎考慮本藥對母親的重要性，並據以決定要停止餵哺母乳或是停用本藥。

小兒之使用

對小兒病人之安全性及有效性尚未確立。

老年人之使用

在老年人(65 歲以上)體內的藥物動力學情形和年輕人類似。臨床研究顯示，在老年病人中的不良經驗發生率要比年輕病人高；但在 etoricoxib 組與對照組間的相對差異方面，在老年人與年輕人大致相當。不可排除某些老年人對藥物作用較為敏感的可能性。

藥物交互作用

Warfarin：在長期穩定使用 warfarin 治療的受試者中，每日投予 120 毫克的 ARCOXIA 會使凝血酶原時間的國際標準化比值(International Normalized Ratio; INR)升高約 13%。對接受 warfarin 或類似藥物治療的病人，當開始使用 ARCOXIA 治療或改變 ARCOXIA 的治療方式時，應進行標準的 INR 值監視程序，特別是在最初幾天。

Rifampin：ARCOXIA 和 rifampin(一種強力的肝臟代謝作用誘導劑)合併投予會使 etoricoxib 的血中濃度下面積(AUC)降低 65%。因此，將 ARCOXIA 和 rifampin 合併投予時，應考慮此項交互作用。

Methotrexate：有兩項研究曾探討對接受每週一次 7.5 至 20 毫克之 methotrexate 治療的類風濕性關節炎病人連續 7 天投予每日 60、90 或 120 毫克之 ARCOXIA 的影響。結果 60 與 90 毫克的 ARCOXIA 對 methotrexate 的血中濃度(依據 AUC 的估算結果)或腎臟廓清率並無任何影響。在其中一項研究中，120 毫克的 ARCOXIA 對 methotrexate 的血中濃度(依據 AUC 的估算結果)或腎臟廓清率並無任何影響。在另一項研究中，120 毫克的 ARCOXIA 使 methotrexate 的血中濃度(依據 AUC 的估算結果)升高 28%，並使 methotrexate 的腎臟廓清率降低 13%。將劑量高於每日 90 毫克的 ARCOXIA 和 methotrexate 同時投予時，應考慮監視與 methotrexate 相關的毒性反應。

利尿劑、血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑及血管收縮素 II 接受體拮抗劑(AIIAs)：報告顯示，NSAIDs 包括 COX-2 選擇性抑制劑可能會降低利尿劑、ACE 抑制劑和 AIIAs 的抗高血壓作用。對同時使用 ARCOXIA 與這些藥物的病人，應考慮此項交互作用。

對於腎功能受損(例如：老年病人或低容血症(volume-depleted)病人)包括接受利尿劑治療的病人正在使用非類固醇抗炎藥物包括 COX-2 選擇性抑制劑的病人，併用 ACE 抑制劑或 AIIAs 治療的腎功能嚴重病人，可能導致腎功能更趨惡化、包括可能急性腎衰竭。但這些影響通常是可逆的。因此，併用時應小心，尤其是老年人。

鋁劑：報告顯示，非選擇性的 NSAIDs 與 COX-2 選擇性抑制劑可能會升高鋁劑的血中濃度。對同時使用 ARCOXIA 和鋁劑的病人，應考慮此項交互作用。

阿司匹靈：ARCOXIA 可用於預防心血管疾病的低劑量阿司匹靈併用。在穩定狀態下，每日一次 120 毫克的 etoricoxib 並不會對低劑量阿司匹靈(每日一次 81 毫克)的抗血小板活性造成任何影響。不過，和單獨使用 ARCOXIA 相比較，將 ARCOXIA 和低劑量的阿司匹靈合併投予會升高胃腸道潰瘍或其他併發症的發生率(見注意事項)。

口服避孕藥：連續 21 天，同時併服 60 毫克的 ARCOXIA 和含有 35 微克之 ethinyl estradiol (EE)與 0.5 至 1 毫克之 norethindrone 的口服避孕藥，會使 EE 的穩定狀態下 AUC_{0-24h} 升高 37%；連續 21 天，將 120 毫克的 ARCOXIA 和相同的口服避孕藥同時投予，或間隔 12 小時分別投予，會使 EE 的穩定狀態下 AUC_{0-24h} 升高 50 至 60%；當要選擇一種適當的口服避孕藥和 ARCOXIA 併用時，應考慮這種 EE 濃度升高的現象。增加 EE 使用量會增加服用口服避孕藥的副作用(例如：婦女的靜脈血栓性栓塞的危險)。

黃酮蒙補充劑：連續 28 天，投予 120 毫克的 ARCOXIA 和含有結合型雌激素(0.625 mg PREMARIN™)的黃酮蒙補充劑，會使 unconjugated estrone、equilin 和 17-β-estradiol 的平均穩定狀態下 AUC_{0-24h} 分別升高 41%、76% 和 22%。長期使用 ARCOXIA 的慢性治療建議劑量 30 毫克、60 毫克和 90 毫克的作用尚未被研究。ARCOXIA 120 毫克對於 PREMARIN™ 的 estrogenic 成分的穩定狀態下 AUC_{0-24h} 的影響比 PREMARIN™ 單獨服用且劑量從 0.625 增加到 1.25 毫克的 estrogenic 成分的穩定狀態下 AUC_{0-24h} 的影響還小一半。這些體內濃度升高的臨床意義不明，且尚未研究較高劑量的 PREMARIN™ 併用 ARCOXIA 的影響。對於使用 ARCOXIA 在選擇停經後黃酮蒙治療時，應考慮 estrogenic 濃度升高的現象。

其他：在藥物交互作用研究中，ARCOXIA 對 prednisone/prednisolone 或 digoxin 的藥物動力學並無臨床重要性的影響。

制劑與 ketoconazole(一種強力的 CYP3A4 抑制劑)對 ARCOXIA 的藥物動力學並無臨床重要性的影響。

副作用

在臨床試驗中，曾針對 9295 位受試者評估過 ARCOXIA 的安全性，其中有 5774 位為患有 OA、RA 或慢性下背痛病人(約有 600 位患有 OA 或 RA 之病人的治療期間長達一年以上)。下列藥物相關不良反應曾見於針對 OA、RA 或慢性下背痛病人治療達 12 週之臨床研究的報告中。在以 ARCOXIA 治療之病人所發生的不良反應中，發生率 ≥ 1% 且高於安慰劑者包括：虛弱無力/疲倦、眩暈、下肢水腫、高血壓、消化不良、胃灼熱、噁心、頭痛、ALT 升高、AST 升高。

在以 ARCOXIA 治療 1 年以上之 OA 或 RA 病人中所見的不良反應概況也與此類似。在 MEDAL 研究中(一項總共收錄 23,504 位病人以試驗終點導向的心血管結果試驗)，研究人員曾針對患有 OA 或 RA 的病人比較每日 60 或 90 毫克之 ARCOXIA 和每日 150 毫克之 diclofenac 的安全性(平均治療期間為 20 個月)。這項大型的試驗僅記錄發生嚴重不良事件的病人以及因發生任何不良事件而停藥的病人。經過確認之嚴重血栓性心血管不良事件的發生率，在 ARCOXIA 組與 diclofenac 組中大致相當。各治療組中因發生高血壓相關不良事件而停藥的

比率皆低於 3%；然而，ARCOXIA 60 與 90 毫克治療組中因發生這些事件而停藥的比率明顯高於 diclofenac 治療組。在 ARCOXIA 60 毫克治療組中，充血性心臟衰竭不良事件(包括停藥與嚴重事件)的發生率以及因發生水腫而停藥的病人比率都和 diclofenac 治療組相當，然而，在 ARCOXIA 90 毫克治療組中，這些事件的發生率則高於 diclofenac 治療組。在 etoricoxib 治療組中，因發生心房纖維顫動而停藥的病人比例高於 diclofenac 治療組。

EDGE 與 EDGE II 研究曾針對 7111 位 OA 病人(EDGE 研究；平均治療期間為 9 個月)及 4086 位 RA 病人(EDGE II 研究；平均治療期間為 19 個月)比較每日 etoricoxib 90 毫克(OA 建議劑量的 1.5 至 3 倍)與每日 diclofenac 150 毫克的胃腸道耐受性。在這兩項研究中，ARCOXIA 的不良經驗概況大致和第 IIb/III 期安慰劑對照性臨床研究所報告的相似；然而，在使用每日 90 毫克之 etoricoxib 治療的病人中，高血壓及水腫相關不良經驗的發生率要高於使用每日 150 毫克的 diclofenac 治療的病人。經過確認之嚴重血栓性心血管不良事件的發生率，在兩個治療組中大致相當。

一項針對為期 4 週(含)以上之第 IIb 至第 V 期臨床研究(不包括 MEDAL 計畫研究)所進行的整合分析顯示，在經過確認之嚴重血栓性心血管不良事件的發生率方面，接受≥30 毫克之 etoricoxib 治療的病人與接受 non-naproxen NSAIDs 治療的病人之間並無明顯差異。使用 etoricoxib 治療之病人發生這些事件的比率要比使用每日兩次 naproxen 500 毫克治療的病人高。

在一項針對僵直性脊椎炎所進行的臨床研究中，病人以每日一次 90 毫克的 ARCOXIA 治療一年(N=126)。在另一項針對僵直性脊椎炎所進行的臨床研究中(N=857)，病人以每日一次 60 毫克或 90 毫克的 ARCOXIA 治療 26 週。此兩項研究中的不良反應情形大略和 OA、RA 與慢性下背痛長期研究之報告中所見者類似。

在一項針對急性痛風性關節炎所進行的臨床研究中，病人以每日一次 120 毫克的 ARCOXIA 治療八天。此項研究中的不良反應情形大略和 OA、RA 與慢性下背痛綜合研究之報告中所見者類似。

在急性止痛的初期臨床研究中，病人以每日一次 120 毫克的 ARCOXIA 治療一至七天。這些研究中的不良反應情形大略和 OA、RA 與慢性下背痛綜合研究之報告中所見者類似。

與牙科或婦科腹部手術後急性疼痛相關的其他臨床研究中，包括了 1222 名接受 ARCOXIA 治療(90 毫克或 120 毫克)的病人，其不良反應情形大略和 OA、RA 與慢性下背痛綜合研究之報告中所見者類似。

在牙科手術後急性疼痛的合併臨床研究中，接受 ARCOXIA 治療的病人其拔牙後齒槽炎(乾性齒槽炎)的發生率，與接受比較給藥組(active comparators)者類似。

上市後使用經驗

上市後使用經驗曾報告的不良反應如下列：

血液及淋巴系統失常：血小板減少。

免疫系統失常：過敏反應、過敏性/類過敏性反應(anaphylactic/anaphylactoid reactions)，包括休克。

代謝和營養疾病：高血鉀症。

精神疾病：焦慮、失眠、精神混亂、幻覺、憂鬱、不安。

神經系統失常：味覺異常、嗜睡。

眼睛疾病：視力模糊。

心臟疾病：充血性心臟衰竭、心悸、心絞痛、心律不整。

血管疾病：高血壓的危險、臉潮紅。

呼吸、胸和縱隔腔的疾病：支氣管痙攣。

胃腸道失常：腹痛、口腔潰瘍、胃潰瘍包括穿孔及出血(大多數發生於老年病人)、嘔吐、腹瀉。

肝臟疾病：肝炎、黃疸、肝衰竭。

皮膚及皮下組織異常：血管水腫、搔癢、紅斑、皮疹、史蒂芬強生症狀(Stevens-Johnson syndrome)、中毒性表皮壞死症、蕁麻疹、固定型藥物疹。

腎臟及泌尿系統失常：腎功能不全、包括腎衰竭(參見注意事項)。

過量

在臨床研究中，授予單一劑量高達 500 毫克的 ARCOXIA，以及連續 21 天授予高達每日 150 毫克之多重劑量的 ARCOXIA，都沒有引發明顯的毒性作用。曾有急性過量使用 etoricoxib 的報告，但大部份的病例都未報告發生不良經驗。最常出現的不良經驗和 etoricoxib 的安全性概況大致相同(如胃腸道事件、腎血管事件)。

萬一發生過量時，合理的處置方式為採取一般慣用的支持性措施，例如將尚未吸收的物質自胃腸道中移除、進行臨床監視、並於必要時施行支持性治療。

Etoricoxib 並無法以血液透析法析出；目前尚不確知 etoricoxib 是否可透過腹膜透析法析出。

貯存

鋁箔片盒裝：請貯存於 30°C(86°F)以下的環境中。請貯存於原始包裝中。

包裝

30、60、90 及 120 毫克錠劑：2-1000 錠、鋁箔盒裝(30、60 及 90 毫克每盒 28 錠；120 毫克每盒 7 錠)。

製造廠：Frosst Iberica, S.A.
廠 址：Via Complutense, 140, 28805 Alcala de Henares, Madrid, Spain
分包裝廠：PT. Merck Sharp Dohme Pharma Tbk.
廠 址：Jl. Raya, Pandaan KM 48, Pandaan, Pasuruan, Jawa Timur, Indonesia
藥 商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司
地 址：台北市信義路五段 106 號 12 樓

