

心血管栓塞事件：

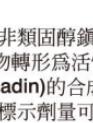
1. NSAIDs 藥品會增加發生嚴重心血管栓塞事件之風險，包括心肌梗塞和中風，且可能為致命的。此風險可能發生在使用該類藥品的初期，且使用藥品的時間越長，風險越大。
2. 進行冠狀動脈繞道手術(Coronary artery bypass graft, CABG) 之後 14 天內禁用本藥。

“衛達” 樂不痛 膜衣錠 500 公絲

Labuton F.C. Tablets 500mg "Weidar"

GMP G-7688

CODE No. LB-0761



衛達
PIC/S GMP

【成份】：每一膜衣錠含有

Nabumetone.....500.0mg

賦形劑 : New coccine, Brilliant blue FCF, Erythrosine sodium, Titanium dioxide,

Lactose, Starch potato (dried), Sodium starch glycolate, PVP K-30,

Sodium lauryl sulfate, Polyethylene glycol 6000, Magnesium stearate,

HPMC

【藥理作用及藥動學數據】：

Nabumetone 為 naphthalikanone 類的非類固醇鎮痛消炎藥(NSAIDs)，具有消炎、鎮痛及解熱的性質。原形藥物為準藥，經由肝的生物轉化為活性代謝物 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6MNA)，可強力抑制前列腺素(prostagladin)的合成而具有消炎作用。

口服後，約 80% 的 nabumetone 放射線標示劑量可在尿中發現，顯示 nabumetone 可由消化道良好吸收。吸收後，nabumetone 本身並未在血漿中偵測到，因為，它會快速生物轉化為主要的活性代謝物 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6MNA)。口服 1000mg 的 nabumetone 後，約 35% 轉化為 6MNA，50% 轉化為未確定的代謝物，接著由尿排出。6MNA 表現的藥動學特徵為一階輸入(first order input)及一階排除(first order elimination)的一室模型(one-compartment model)。超過 99% 的 6MNA 與血漿蛋白結合。游離的分率依據 6MNA 的總濃度而定，而在劑量為 1000~2000mg 的範圍內為成比例的。在服用 nabumetone 1000mg 後，為 0.2~0.3%，而在每天服用 2000mg 後的穩定狀態時，約為總濃度的 0.6~0.8%。

單一劑量的資料，6MNA 的穩定狀態血漿濃度稍低於預期。可能是因為比較大的肝清除率使未結合的 6MNA 分率較高。

併服食物會增加吸收率及血漿中的 6MNA，但是並不影響 nabumetone 轉化為 6MNA 的程度。

6MNA 的最高血中濃度則增加約 1/3。

併服含鋁制酸劑對於 6MNA 的生體可用率並不會明顯影響。

6MNA 在肝中進行生物轉化，產生非活性代謝物，以游離代謝物及共軛的方式排除。並沒有已知的 6MNA 代謝物在血漿中偵測到。初步的體內及體外研究認為與其他 NSAIDs 不同，活性代謝物並沒有腸肝再循環(enterohepatic recirculation)的證據。約 75% 的放射線標示劑量可在 48 小時內由尿中發現。而在 168 小時內約 80% 可發現。另外的 9% 可在糞中發現。口服劑量 1000~2000mg 後達到穩定狀態，6MNA 的平均血漿清除率為 20~30mL/min，而排除半衰期約為 24 小時。老人的穩定狀態血中濃度一般比年輕健康人高。

在腎功能不足的研究中，嚴重腎功能不足病人的 6MNA 平均終端半衰期會增加(肌酸酐清除率小於 30mL/min/1.73m²)。經由血液透析的病人，活性代謝物的穩定狀態血中濃度與健康人類似。由於廣泛與蛋白質結合，所以，6MNA 並不能被透析。

嚴重肝功能缺損病人的資料是有限的。由於 nabumetone 生物轉化為 6MNA 及進一步 6MNA 代謝成非活性代謝物是依據肝功能而定，所以嚴重肝功能缺損的病人(有病史或組織切片證實肝硬化)，劑量應減少。

【適應症】：

退化性關節炎及風濕性關節炎之消炎鎮痛。

【用法用量】：

建議起始劑量為一次口服 1000mg (2 粒)，可與或不與食物同服。某些人可能需要每天服用 1500~2000mg (3~4 粒) 才可獲得較佳的症狀緩解。可以一天一次或兩次服用。

一天劑量超過 2000mg 並未研究。長期治療可用最低有效劑量。

本藥須由醫師處方使用。

【禁忌】：

1. 禁用於曾對本藥過敏的病人。

2. 禁用於對於 nabumetone、aspirin 或其他 NSAIDs 會誘發氣喘、蕁麻疹或其他過敏反應的病人。

3. 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】：

長期以 NSAID 治療的病人，嚴重的腸胃毒性如出血、潰瘍及穿孔(perforation)可能在任何時候發生，帶有或未帶有警示性症狀。雖然很少有上消化道問題，但是消化不良較常見，一般在治療的早期發生，即使以前並未出現腸胃道的症狀，醫師應注意長期治療病人的潰瘍及出血。

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心臟衰竭惡化之風險。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. 如同 NSAIDs，動物長期服用會造成腎乳頭壞死及其他不正常的腎病變。NSAIDs 所引起的續發型腎毒性可導致病人的腎血流或血液容積減少，因為腎臟中的前列腺素可維持腎灌注(perfusion)。這些病人服用 NSAID 導致劑量依賴性減少前列腺素的合成，並且續發腎血流減少，可能造成明顯的腎代償能力消失。腎功能不良、心臟衰竭、肝功能不良、服用利尿劑及老人對於這些反應的危險性最大。停用 NSAID 治療隨後即可恢復成治療前的狀態。由於 nabumetone 經由廣泛的肝代謝，對於腎功能不足的病人一般不需要調整劑量。然而，如同所有的 NSAIDs 一樣，腎功能損傷的病人應比正常腎功能的病人更加密切監視。

2. 如同其他的 NSAIDs，高達 15% 的病人可能造成一或多種肝功能檢查值不明確增加。當繼續治療時，這種不正常狀態可能惡化、保持不變或恢復正常。ALT (SGPT) 可能是對於肝功能不良最為敏感的試驗。在 nabumetone 的控制性臨床試驗中，低於 1% 的病人的 ALT (SGPT) 或 AST (SGOT) 會明顯增加(為正常上限值的 3 倍)。

當病人有肝功能不良或不正常肝功能檢查值發生的症狀及/或徵候時，應評估 nabumetone 治療進一步造成更嚴重肝反應的可能。嚴重肝反應包括黃疸及致死性肝炎，其他 NSAIDs 也有報告。雖然這種反應罕有，但是當不正常肝功能檢查值持續或惡化、肝病的臨床徵候及症狀出現或全身性表徵出現(如嗜伊紅性紅血球 eosinophilia 增加、發疹等)時，nabumetone 則應該停藥。由於 nabumetone 的生物轉化為 6MNA 是依據肝功能而定，所以嚴重肝功能不良的病人會減少生物轉形作用。因此，對於嚴重肝功能缺損的病人，nabumetone 應小心使用。

3. 某些服用 nabumetone 的病人可觀察到體液滯留及水腫。然而，如同其他 NSAIDs 一般，nabumetone 應小心用於有鬱血性心臟衰竭、高血壓病史或會造成體液滯留情況的病人。

4. Nabumetone 可能會造成光敏性。

5. **藥物交互作用：**

體外研究顯示，由於與蛋白質有親和力，6MNA 可以將其他蛋白質結合藥物從他們的結合位置置換出來。當併用 nabumetone 與 warfarin 時，應小心。與含鋁制酸劑併用，對於 6MNA 的生體可用率並沒有明顯影響。與食物或牛奶同服時，會增快吸收，然而，血漿中的 6MNA 總量並未改變。

6. **致癌性、致突變性：**

對於小白鼠及大白鼠的兩年研究，nabumetone 並沒有統計學上明顯的致腫瘤作用。

7. **生育力傷害：**

動物實驗顯示並不會傷害生育力。

8. **懷孕、致畸性作用：**懷孕分類為 C。

動物實驗並未顯示任何致畸性。對於孕婦並沒有適當及良好控制的研究。所以，本藥只有在明顯需要才可用於懷孕時。

9. **自然分娩(labor)及助產分娩(delivery)：**

Nabumetone 對於婦女的自然分娩及助產分娩的作用未知。如同其他已知會抑制前列腺素合成的藥物，對於大白鼠懷孕時給藥，難產發生率會增加，並且延長分娩的時間。

10. **授乳婦：**

Nabumetone 並不建議用於授乳婦，因為前列腺素合成抑制劑對於嬰兒可能有不良作用。並未明瞭 nabumetone 或其代謝物是否會分泌於人類乳汁中，然而，6MNA 却會分泌於哺乳大白鼠的乳汁中。

11. **小兒使用：**對於小孩的安全性及有效性並未確立。

12. **老人使用：**對於有效性或安全性，在老人及年輕人間並沒有整體不同。

【不良反應】：

最常見的不良反應與腸胃道有關。其為腹瀉、消化不良及腹痛。

消化道：腹瀉(14%)、消化不良(13%)、腹痛(12%)、便祕、脹氣、反胃、陽性黃石(positive stool guaiac)、口乾、胃炎、口炎、嘔吐。

中樞神經系統：頭昏眼花、頭痛、疲倦、發汗增加、失眠、神經質、嗜眠。

皮膚學：搔癢、發疹。

特殊感覺：耳鳴。

其他：水腫。

【過量】：

如果急性過量發生時，建議以催吐或洗胃使胃部排空，而且，必要時應以一般支持療法處置。另外使用最多 60 克的活性碳可以有效減少 nabumetone 的吸收。對於人併用 nabumetone 與活性碳可減少活性代謝物的最高血中濃度 80%。

【貯存】：請儲存於 25°C 以下的避光密閉容器。

【包裝】：4-1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

衛署藥製字第 044916 號

LT-LB

衛達化學製藥股份有限公司

台中市工業區 23 路 21 號

最後修訂日期：106.06.26