

核准日期：2007年5月21日
修改日期：2007年8月20日
2008年6月6日
2008年9月3日
2009年5月26日
2009年9月30日
2010年4月8日

依托考昔片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

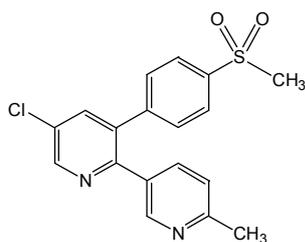
[药品名称]

通用名称： 依托考昔片
商品名称： 安康信[®]（ARCOXIA[®]）
英文名称： Etoricoxib Tablets
汉语拼音： Yituokaoxi Pian

[成份]主要成份为依托考昔，

化学名称： 5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲磺酰基)苯基]-2,3'-联吡啶

化学结构式：



分子式： C₁₈H₁₅ClN₂O₂S

分子量： 358.84

[性状]

30mg: 蓝绿色、苹果形双面凸的薄膜衣片剂, 一侧刻有 ARCOXIA 30, 另一侧刻有 101

60mg: 墨绿色、苹果形双面凸的薄膜衣片剂, 一侧刻有 ARCOXIA 60, 另一侧刻有 200

90mg: 白色、苹果形双面凸的薄膜衣片剂, 一侧刻有 ARCOXIA 90, 另一侧刻有 202

120mg: 浅绿色、苹果形双面凸的薄膜衣片剂, 一侧刻有 ARCOXIA 120, 另一侧刻有 204

[适应症]

本品适用于

- 治疗骨关节炎急性期和慢性期的症状和体征
- 治疗急性痛风性关节炎

处方选择性环氧化酶-2 抑制剂应基于对个体患者风险的全面评估 (参见[注意事项])。

[规格] (1)30mg (2)60mg;(3)90mg; (4)120mg

[用法用量]

本品用于口服, 可与食物同服或单独服用。

关节炎

骨关节炎

推荐剂量为 30mg 每日一次。对于症状不能充分缓解的病人, 可以增加至 60mg 每日一次。在使用本品 60mg 每日一次, 4 周以后疗效仍不明显时, 其他治疗手段应该被考虑。

急性痛风性关节炎

推荐剂量为 120mg, 每日 1 次。本品 120mg 只适用于症状急性发作期, 最长使用 8 天。

使用剂量大于推荐剂量时, 尚未被证实有更好的疗效或目前尚未进行研究。因此, 治疗骨关节炎最大推荐剂量为每天不超过 60mg。

治疗急性痛风性关节炎最大推荐剂量为每天不超过 120mg。

因为选择性环氧化酶-2 抑制剂的心血管危险性会随剂量升高和用药时间延长而增加, 所以应尽可能缩短用药时间和使用每日最低有效剂量。应定期评估患

者症状的缓解情况和患者对治疗的反应。(见注意事项)

老年人、性别、种族

老年人、不同性别和种族的人群均不需调整剂量。

肝功能不全

轻度肝功能不全患者(Child-Pugh 评分 5-6), 本品使用剂量不应超过 60mg 每日 1 次。中度肝功能不全患者(Child-Pugh 评分 7-9), 应当减量, 不应超过每隔一日 60mg 的剂量, 且可以考虑 30mg 每日 1 次的使用剂量。对重度肝功能不全患者(Child-Pugh 评分>9), 目前尚无临床或药代动力学资料。(见注意事项)

肾功能不全

患有晚期肾脏疾病(肌酐清除率<30mL/min)的患者不推荐使用本品。对于轻度肾功能不全(肌酐清除率≥30mL/min)患者不需要调整剂量。(见注意事项)

[不良反应]

骨关节炎

在 10 项至少为期 6 周的 II b/III 期安慰剂对照临床试验中, 1572 例骨关节炎患者接受依托考昔 30 mg 或 60 mg 治疗; 563 例患者接受依托考昔治疗达 1 年。在 10 项在骨关节炎患者中进行的为期 6~12 周安慰剂对照试验中, 至少有 2% 的接受依托考昔推荐剂量(30mg 和 60mg) 治疗的患者所发生的不良事件列于下表。列表时不考虑这些事件与药物的因果关系。因为这 10 项的治疗周期并不相同, 并且试验中的患者暴露于药物的时间也不相同, 所以这些百分比并不表示累积的发生率。

骨关节炎临床试验中 ≥ 2.0% 的接受依托考昔治疗患者所发生的临床不良事件

	安慰剂组 (N=1035)	依托考昔 30 mg 组 (N=1014)	依托考昔 60 mg 组 (N=558)	塞来考昔 200 mg 组 (N=488)	布洛芬 2400 mg 组 (N=756)	萘普生 1000 mg 组 (N=494)
感染和侵袭						
鼻咽炎	2.3	2.1	3.2	1.4	2.8	3.8
上呼吸道感染	2.2	1.9	5.9	2.3	2.2	4.0
尿路感染	1.3	2.9	2.9	2.5	2.5	2.6
神经系统异常						
头晕	1.1	1.6	2.2	2.7	1.3	3.4
头痛	3.2	3.3	5.6	3.7	4.2	3.8
血管异常						
高血压	2.3	3.0	4.5	0.8	5.4	3.0
胃肠道异常						
上腹痛	1.4	1.4	2.0	0.8	4.6	4.7
腹泻	3.1	3.6	3.9	2.5	4.4	4.3

消化不良	4.8	2.9	4.1	1.4	7.8	9.9
恶心	3.1	2.2	3.0	1.8	2.9	6.3
一般反应和给药部位异常						
外周水肿	1.5	2.7	2.9	2.5	3.0	2.6

在骨关节炎患者中进行的为期6~12周临床试验中, 依托考昔剂量大于60 mg/天(90 mg和120 mg/天)的安全性是相似的; 但是, 消化不良和恶心的发生率较高。

下面列出的是在骨关节炎患者中, 采用推荐剂量(30mg和60mg), 进行的为期6~12周临床试验中的其他不良事件。这些不良事件不考虑与药物的因果关系, 依托考昔组的发生率介于0.1%~2.0%之间, 并且发生率至少超过安慰剂组0.1%。

感染和侵染: 单纯疱疹、感染、咽炎、鼻窦炎、葡萄球菌感染、扁桃体炎。

免疫系统异常: 季节性过敏。

代谢和营养异常: 糖尿病。

精神性异常: 焦虑、焦虑症、抑郁。

神经系统异常: 腕管综合征、感觉异常、嗜睡、血管迷走神经性晕厥、震颤。

眼部异常: 眼睑炎、结膜炎、眼痛、视力模糊。

耳部和迷路异常: 耳鸣。

心脏异常: 心悸。

血管异常: 舒张期高血压、潮红、潮热。

呼吸、胸廓和纵隔异常: 咳嗽、呼吸困难、罗音、鼻窦充血、喘鸣。

胃肠道异常: 腹胀、口疮性口炎、肠鸣音异常、排便习惯改变、便秘、口干、排便频繁、胃炎、舌炎、肠激惹综合征、口腔溃疡、口腔痛、干呕、牙痛。

皮肤和皮下组织异常: 水疱、皮下囊肿、皮炎、湿疹、多汗、皮疹、斑丘疹、酒渣鼻、皮肤溃疡。

骨骼肌肉和结缔组织异常: 颈部疼痛、骨质疏松、关节周围炎、肩袖综合征、肌腱炎、足趾异常。

肾脏和泌尿系统异常: 肾结石、夜尿症、多尿。

生殖系统和乳腺异常: 勃起功能障碍、阴道出血。

全身反应和给药部位异常: 乏力、面部水肿、关节扭伤、皮肤裂伤。

下面列出的其他严重不良事件具有下列特征: 发生率 \leq 0.1%; 出现于安慰剂对照临床试验(6~12周)中的2个或更多个患者; 或出现于活性药物对照试验(190周)中接受依托考昔治疗的2个或更多个患者; 对于这些事件, 不考虑与试验药物的因果关系。列表中包括了以骨关节炎和非骨关节炎为适应症的临床试验中所报告的事件, 给药剂量范围为30 mg~120 mg/每天。MEDAL项目的数据单独进行阐述。

感染和侵染: 脓肿、蜂窝组织炎、肺炎、术后伤口感染、肾盂肾炎、鼻窦炎、葡萄球菌感染。

良性肿瘤和非特异性增生(包括囊肿和息肉): 膀胱恶性肿瘤、乳腺恶性肿瘤、恶性黑素瘤、非何杰金淋巴瘤、子宫肌瘤。

神经系统异常: 脑血管意外、癫痫大发作、颅内出血、椎管狭窄、蛛网膜下腔出血、晕厥、一过性缺血发作。

心脏异常: 心绞痛、心律失常、心房颤动、心搏停止、冠心病、充血性心力衰竭、缺血性心脏病、二尖瓣回流、不稳定性心绞痛。

血管异常: 深静脉栓塞、高血压危象、低血容量性休克、腔隙性梗塞。

呼吸、胸廓和纵隔异常: 呼吸困难、肺动脉栓塞、呼吸功能不全。

胃肠道异常: 胃食管返流性疾病、胃溃疡出血、肠憩室炎、胰腺炎、上消化道出血、呕吐。

肝胆异常: 胆囊炎、胆石症。

骨骼肌肉和结缔组织异常: 关节痛、胸痛、髋关节炎、膝关节炎、膝关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、肩部回旋肌群损伤。

肾脏和泌尿系统异常: 肾绞痛、尿石症。

妊娠、产褥期和围产期病情: 妊娠。

一般反应和给药部位异常: 胸部紧缩感、发热、脱垂。

损伤、中毒和用药过程中的并发症: 药物过量、股骨骨折、髌骨骨折、肱骨骨折、车祸、肌腱断裂、腕骨骨折。

据国外研究报道

在临床试验中, 对 7152 例个体进行了安全性评价, 包括 4488 例骨关节炎、类风湿性关节炎或慢性腰背痛的患者(约 600 例骨关节炎或类风湿性关节炎患者治疗达 1 年或更长时间)。

下列与药物相关的不良事件是在对骨关节炎、类风湿性关节炎或慢性腰背痛患者中进行的长达 12 周的数项临床研究中报告的, 在用本品治疗的患者中发生率 $\geq 1\%$, 且高于安慰剂组的不良事件: 虚弱无力/疲乏、头晕、下肢水肿、高血压、消化不良、胃灼热、恶心、头痛、谷丙转氨酶(ALT)增高, 谷草转氨酶(AST)增高等。

骨关节炎或类风湿性关节炎患者使用本品治疗 1 年或更长时间, 其不良事件的发生情况相类似。

在 MEDAL 研究中, 心血管的终点结果试验入选了 23,504 位患者, 比较依托考昔每日 60 或 90mg 和双氯芬酸每日 150mg 治疗骨关节炎或类风湿性关节炎患者的安全性(平均治疗期为 20 个月)。在这项大型研究中, 只有严重不良事件和因任何不良事件而中止试验的事件被记录。依托考昔组和双氯芬酸组中确诊的血栓性心血管严重不良事件的发生率类似。每个治疗组因高血压不良事件而中止试验的发生率都低于 3%; 然而, 依托考昔 60 和 90mg 组因这些事件的中止试验发生率明显高于双氯芬酸组。充血性心力衰竭不良事件发生率(中止和严重事件)和水肿引起的中止试验的发生率依托考昔 60mg 组和双氯芬酸组相似, 但是, 依

托考昔 90mg 组高于双氯芬酸组。依托考昔组因房颤导致的中止试验发生率高于双氯芬酸组。

分别入选 7111 例骨关节炎患者 (EDGE 研究; 平均治疗期 9 个月) 和 4086 例类风湿性关节炎患者 (EDGE II 研究; 平均治疗期 19 个月) 的 EDGE 和 EDGE II 研究比较了依托考昔每日 90mg (相当于治疗骨关节炎推荐剂量的 1.5 到 3 倍) 和双氯芬酸钠每日 150mg 的胃肠道耐受性。在每个研究中, 本品的不良事件发生情况大致类似于 IIb 或 III 期安慰剂对照的临床研究的报告; 然而, 本品每日 90mg 组高血压和水肿不良事件发生率高于双氯芬酸每日 150mg 组。两个治疗组确诊的血栓性心血管严重不良事件的发生率相似。

在所有为期 4 周或更长时间 (不包括 MEDAL 项目) 的 IIb~V 期临床试验的综合分析中, 确诊的血栓性心血管严重不良事件发生率在接受依托考昔 ≥ 30 mg 和非萘普生类的非甾体抗炎药的患者之间没有显著性差异。接受依托考昔治疗的患者发生这些事件的比率高出接受萘普生 500mg 每日 2 次的患者。

在一项有关强直性脊柱炎的临床研究中, 患者接受本品 90mg 每日 1 次治疗长达 1 年 (入选患者数为 126 名)。此研究中的不良事件发生情况与有关骨关节炎、类风湿性关节炎, 慢性腰背痛长期研究的结果相似。

在一项急性痛风性关节炎的临床研究中, 患者接受本品 120mg 每日 1 次治疗 8 天, 该研究不良事件发生情况与有关骨关节炎、类风湿性关节炎和慢性腰背痛的研究报告相似。

在急性镇痛临床研究中, 患者接受本品 120mg 每日 1 次治疗 1 到 7 天, 这些研究中的不良事件发生情况大致类似于骨关节炎、类风湿性关节炎和慢性腰背痛研究的综合报告。

上市后用药经验:

本品上市后有下列不良反应的报道:

血液、淋巴系统异常: 血小板减少症

免疫系统异常: 过敏反应, 包括过敏性或类过敏反应包括休克

代谢和营养紊乱: 高钾血症

精神异常: 失眠, 意识错乱, 幻觉, 烦乱不安。

神经系统异常: 味觉障碍

呼吸、胸部和纵隔异常: 支气管痉挛

胃肠道异常: 腹痛, 口腔溃疡, 消化道溃疡包括穿孔和出血 (主要发生在老年患者)。

肝胆异常: 肝炎, 黄疸

皮肤和皮下组织异常: 血管性水肿, 瘙痒, 红斑, Stevens-Johnson 综合症, 中毒性表皮坏死溶解症, 风疹。

肾脏和泌尿系统异常: 肾功能不全, 包括肾功能衰竭 (见注意事项)。

[禁忌]

以下患者禁用本品：

对其任何一种成份过敏。

有活动性消化道溃疡/出血，或者既往曾复发溃疡/出血的患者。

服用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药后诱发哮喘、荨麻疹或过敏反应的患者。

充血性心衰（纽约心脏病学会[NYHA]心功能分级 II-IV）。

确诊的缺血性心脏病，外周动脉疾病和/或脑血管病（包括近期进行过冠状动脉旁路移植术或血管成形术的患者）。

[注意事项]

临床试验提示相比于安慰剂和一些非甾体抗炎药（萘普生），选择性环氧酶-2 抑制剂发生血栓事件（尤其是心肌梗塞和中风）的危险性增加。因为选择性环氧酶-2 抑制剂的心血管危险性可能会随剂量升高和用药时间延长而增加，所以应尽可能缩短用药时间和使用每日最低有效剂量。应定期评估患者症状的缓解情况和患者对治疗的反应。

对于有明显的心血管事件危险因素（如高血压、高血脂、糖尿病、吸烟）或未梢动脉病的患者，在接受本品治疗前应经过谨慎评估。

即使既往没有心血管症状，医生和患者也应对此类事件的发生保持警惕。应告知患者严重心血管安全性的症状和/或体征以及如果发生应采取的步骤。

患者应该警惕诸如胸痛、气短、无力、言语含糊等症状和体征，而且当有任何上述症状或体征发生后应该马上寻求医生帮助。

因为选择性环氧酶-2 抑制剂对血小板不具有作用,因此不可以此类药物替代阿司匹林用于预防心血管疾病。本品是此类药物中的一种，并不能抑制血小板凝集，所以不能停止抗血小板治疗。

避免与其它任何非甾体抗炎药或者阿司匹林合并用药。

当依托考昔、其他选择性环氧酶-2 抑制剂和非甾体抗炎药与阿司匹林(即使是低剂量)合用时，发生胃肠道不良事件（胃肠道溃疡或其他胃肠道并发症）的危险性增高。目前尚未有长期临床试验充分评估比较选择性环氧酶-2 抑制剂与阿司匹林合用和非甾体抗炎药与阿司匹林合用对胃肠道安全性差异。

对晚期肾脏疾病患者，不推荐用本品治疗。肌酐清除率<30ml/min 的患者应用本品的临床经验非常有限。如必须用本品开始治疗这些患者，建议密切监测患者的肾功能。

非甾体抗炎药的长期使用可导致肾乳头坏死和其它肾脏损伤。肾脏分泌的前列腺素可能对维持肾灌注起到代偿作用。因此，在肾脏灌注受损时，使用本品可导致前列腺素生成减少，继而使肾血流量减少，从而损害了肾功能。最有可能发生这种反应的病患包括已患有明显肾功能不全、失代偿性心功能衰竭或肝硬化的患者。对这些患者应考虑监测肾功能。

对明显脱水征象的患者，应当谨慎使用本品。建议在开始用本品治疗前补充水分。

与其他已知能抑制前列腺素合成的药物一样，一些患者服用本品后出现体液潴留、水肿和高血压。对原有水肿、高血压或心衰的患者使用本品时应考虑到体液潴留、水肿或高血压的可能性。所有非甾体抗炎药（NSAIDs），包括依托考昔与新发和复发性的充血性心力衰竭的有关（见不良反应）。尤其在高剂量时，服用本品可能比其他非甾体抗炎药和选择性环氧化酶-2 抑制剂使用者，较常发生高血压也较严重，因此使用本品治疗期间，要特别注意血压监测。如果血压明显升高，须考虑其他治疗。

在使用所有非甾体抗炎药治疗过程中的任何时候，都可能出现胃肠道出血、溃疡和穿孔的不良反应，其风险可能是致命的。这些不良反应可能伴有或不伴有警示症状，也无论患者是否有胃肠道不良反应史或严重的胃肠事件病史。医生应当注意到某些患者可能会发生与治疗无关的上消化道（GI）溃疡/溃疡并发症。虽然不排除依托考昔胃肠毒性的危险性，但是 MEDAL 项目的结果显示，患者服用依托考昔 60mg 或 90mg 每日 1 次的胃肠毒性危险性明显低于双氯芬酸钠每日 150mg。在对比布洛芬和萘普生的临床研究中，服用本品 120mg 每日 1 次的患者发生内窥镜所能检测到的上消化道溃疡的危险性要比应用非选择性非甾体抗炎药的患者低，但比安慰剂组高。用本品治疗的患者中有上消化道溃疡/溃疡并发症发生。这些事件可以发生在使用的任何时间而没有任何预先征兆。除了治疗因素，既往有胃肠道穿孔、溃疡和出血（PUB）史的患者，包括有溃疡性大肠炎，克隆氏病的病史患者以及年龄大于 65 岁的患者发生 PUB 的危险性较高，应慎用，以免病情恶化。

临床试验显示，在服用本品每日 60mg 和 90mg 治疗 1 年的患者中，约有 1% 曾出现谷丙转氨酶和/或谷草转氨酶升高（约为正常值上限的 3 倍或以上）。在与活性药物进行比较的临床试验中，用本品每日 60 和 90mg 治疗的患者中谷草转氨酶和/或谷丙转氨酶升高的发生率与用萘普生每日 1000mg 治疗组相似，但要明显低于双氯芬酸 150mg 组的发生率。在用本品治疗的患者中，谷草转氨酶和/或谷丙转氨酶升高都能恢复，而且在患者持续接受治疗的情况下，约半数患者谷草转氨酶和/或谷丙转氨酶恢复正常。

对症状和/或体征提示肝功能异常，或经化验证实肝功能异常的患者，应评估有无肝功能持续异常。如果肝功能持续异常（正常值上限的 3 倍），应当停用本品治疗。

对正在服用依托考昔的老年人和肾脏、肝脏或心脏功能障碍的患者，应当维持适当监测。如果治疗过程中出现恶化，应采取适当的措施，包括终止治疗。

据上市后监测过程的报道，与使用非甾体抗炎药和某些选择性环氧化酶-2 抑制剂有关的严重皮肤反应，包括剥脱性皮炎、Stevens-Johnson 综合症和中毒性表皮坏死松解症型风疹在内的部分致命性反应（参见[不良反应]）极为罕见。这些严重事件可以发生在没有任何预兆的情况下。患者在治疗期早期出现以下反应时具有最高的危险性：大多数病例在治疗开始的最初一个月发生。已经报道接受依托考昔的患者出现严重的超敏反应（例如过敏反应和血管性水肿）（参见[不良反应]）。某些选择性环氧化酶-2 抑制剂可以增加有药物过敏史的患者诱发皮肤反应的危险性。依托考昔应该在首次出现皮疹、粘膜损伤或任何其它过敏症候时停止使用。

此外，本品可掩盖感染的体征-发热。尤其给正在进行抗感染治疗的患者应用本品时应注意。

[孕妇及哺乳期妇女用药]

孕妇

本品与其它已知可抑制前列腺素合成的药物一样，可引起动脉导管提前闭合，应避免在妊娠晚期应用本品。

大鼠的生殖研究表明，用本品剂量高达 15 mg/kg/天[相当于人体剂量(90mg) 的 1.5 倍]时，未发现发育异常。在用依托考昔治疗兔的实验研究中，应用剂量约相当于人体剂量(90mg) 的 2 倍时，观察到的心血管畸形和着床后流产发生率的增加，但发生率低。而在剂量约相当于或低于每日人体剂量(90mg) 时未发现发育异常。但是动物生殖研究并不总能预见人类的反应。目前尚未对妊娠妇女进行适当的、严格对照的研究。因此在妊娠的前 6 个月，只有当可能获得的益处大于对胎儿的潜在危险时，才能应用本品。

哺乳期妇女

本品可随哺乳期大鼠乳汁分泌。尚不清楚本品是否经人类乳汁分泌。由于很多药物可经人类乳汁分泌，而且抑制前列腺素合成的药物对哺乳期的婴儿可能有不良影响，应当谨慎考虑药物对母亲的重要性，以决定是终止哺乳还是停用本品。

[儿童用药]

本品尚未确立在儿童患者中的安全性和疗效。

[老年用药]

老年人(65 岁及以上)的药代动力学特性与年轻人类似。临床研究显示，老年患者比年轻患者有更高的不良事件发生率；依托考昔组和对照组之间的差异对于老年患者和年轻患者而言是相似的。不能排除某些老年患者有更高的敏感性。

[药物相互作用]

华法林-长期使用华法林治疗稳定的患者，应用本品每日 120mg 凝血酶原时间国际标准化比率（INR）约增高 13%。对接受华法林或类似药物治疗的患者，开始用本品治疗或改变治疗方案时，应当监测 INR 值，尤其是在初始的几天。

利福平-利福平是肝代谢的强诱导剂，本品与之合用可使本品血浆曲线下面积（AUC）降低 65%。当本品与利福平合用时应考虑到其相互作用。

氨甲蝶呤-有两项研究观察了使用氨甲蝶呤 7.5mg 至 20mg 每周 1 次的类风湿关节炎患者连续 7 天接受本品 60、90 或 120mg 每日 1 次治疗的情况。本品在 60 和 90mg 水平对氨甲蝶呤血浆浓度（测定 AUC）及肾脏清除率没有影响。其中一项研究中，本品 120mg 对氨甲蝶呤血浆浓度（测定 AUC）或肾脏清除率没有影响。另一项研究中，本品 120mg 使氨甲蝶呤血浆浓度增加了 28%（测定 AUC），并使氨甲蝶呤肾脏清除率降低了 13%。当本品使用剂量大于 90mg/日并与氨甲蝶呤合用时，应考虑监测氨甲蝶呤相关的毒性反应。

利尿剂、血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂和血管紧张素 II 拮抗剂（AIIAs）-有报告表明，非甾体抗炎药包括环氧化酶-2 选择性抑制剂可以降低利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 拮抗剂的降压效应。当本品与这些产品同时应用时，应考虑其相互作用。

正在使用非甾体抗炎药包括选择性环氧化酶-2 抑制剂治疗的一些肾功能不全的患者（例如，老年患者或低容血症患者，包括那些正在接受利尿剂治疗的患者），合用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 拮抗剂可能会导致肾功能的进一步受损，包括可能出现的急性肾功能衰竭。但这些影响通常是可逆的。因此，合并用药应该谨慎，尤其是老年患者。

锂盐-有报告表明，非选择性非甾体抗炎药和环氧化酶-2 选择性抑制剂可升高锂盐的血浆水平。对同时服用本品和锂盐的患者，应考虑到这种相互作用。

阿司匹林-本品可以与预防心血管事件的小剂量阿司匹林同时应用。然而与小剂量阿司匹林合用时，胃肠道溃疡或其它并发症发生率比单独使用本品增加。在稳定状态下，本品 120mg 每日 1 次对小剂量的阿司匹林（81mg 每日 1 次）的抗血小板活性没有影响（注意事项）。

口服避孕药-连续 21 天同时应用本品 60mg 及含有 35 微克的乙炔雌二醇（EE）和 0.5 至 1mg 的炔诺酮口服避孕药，可使 EE 稳定状态下的 AUC_{0-24hr} 增加 37%；本品 120mg 及同样的口服避孕药同时或间隔 12 小时服用，可使 EE 稳定状态下的 AUC_{0-24hr} 增加 50-60%；在选择合适的口服避孕药与本品同时服用时，需考虑到 EE 浓度的升高。EE 浓度的升高会增加口服避孕药相关不良事件（如女性发生静脉血栓性栓塞的危险）的发生率。

激素替代治疗：连续 28 天同时使用本品 120mg 和含有结合型雌激素（0.625mg 倍美力）的激素替代治疗，可使非结合的雌酮、马烯雌酮和 17- β -雌二醇的平均

稳态 AUC_{0-24hr} 分别增加 41%、76%和 22%。对本品长期用药推荐剂量（60mg 和 90mg）与之合并用药还未进行研究。本品 120mg 对这些雌激素 AUC_{0-24hr} 的影响与倍美力单独用药且剂量从 0.625 升至 1.25mg 相比，少于后者的一半。这些指标升高的临床意义尚不清楚，而且尚未研究过较高剂量的倍美力与本品合用的情况。在选择绝经后激素替代治疗与本品同时服用时，需考虑到雌激素浓度的升高。

其它-在药物相互作用的研究中，本品对强的松/强的松龙或地高辛的药代动力学不产生具有临床意义的影响。

抗酸剂和酮康唑（CYP3A4 强抑制剂）对本品的药代动力学不产生具有临床意义的影响。

[药物过量]

在临床试验中，使用单剂量本品高达 500mg 和连续 21 天给予本品高达 150mg/日的多剂量，未发生明显的毒性作用。虽然大多数案例中没有报道有不良事件的发生，但已有本品急性过量的报道。最常观察到的不良事件是有关本品安全性方面（例如，胃肠道事件，肾脏血管事件）。

如发生过量，可采取常规的支持措施，如从胃肠道中清除未被吸收的药物，给予临床监测，必要时使用支持治疗。

本品不能被血液透析清除，目前尚不清楚是否可被腹膜透析清除。

[临床试验]

关节炎

骨关节炎

骨关节炎患者接受依托考昔治疗时，在疼痛、炎症和活动性的评估方面有明显改善。在大约 1000 名膝部或髌部骨关节炎患者中进行的为期 52 周，双盲、随机的临床试验，并且在 21%患者中评价了手部骨关节炎。在这两项试验中，经过 12 周的治疗，依托考昔(60 mg，每日一次)组的疗效优于安慰剂组，在整个 52 周治疗期中的疗效与萘普生(naproxen, 500 mg 每日二次)组相似。患者的疼痛、关节僵硬、关节触痛程度明显降低，活动性明显改善。在试验开始 2 天内即表现出临床疗效并在整个试验过程中持续存在。在手部骨关节炎患者中，疼痛和僵硬

程度的降低以及身体功能的改善优于安慰剂组，与萘普生组疗效相似。

在约 600 名患者中进行的第三项试验中，在为期 6 周治疗期中，依托考昔(60 mg，每日一次)组的疗效优于安慰剂组(采用的评估方法与前两项试验中的方法相似)，在长达 92 周的治疗期中，依托考昔组在患者自我评估结果和研究者评估结果方面与双氯芬酸(50 mg，每日三次)组相似。

在另外四项试验中入选了 913 名病人，在 12 周的治疗期内（与上述试验采用相同的评估方法），本品 30mg 每天一次组优于安慰剂组。其中两项试验显示在 12 周的治疗期内，本品 30mg 每天一次组与布洛芬 2400mg（800mg 每日三次）组疗效相似。另外两项试验显示在 12 周和 26 周的治疗期内，本品 30mg 每天一次组与塞来考昔 200mg 每天一次组疗效相似。

急性痛风性关节炎

在治疗中重度疼痛发作的患者(大约 150 名急性痛风性关节炎患者)时，依托考昔(120 mg，每日一次)治疗 8 天后，减轻关节疼痛和炎症(触痛、肿胀和红斑)的程度与吲哚美辛(50 mg，每日三次)相似。在治疗后 4 小时(首次测定)即观察到疼痛减轻。

特殊研究

依托考昔和双氯芬酸治疗关节炎的国际性长期(MEDAL)研究项目

MEDAL 是一项前瞻性的研究项目，对三项独立，随机、双盲、活性药物(双氯芬酸)对照试验(MEDAL 试验、EDGE II 和 EDGE)的综合数据来评价心血管的安全性结果。MEDAL 项目也评价了上、下消化道的安全性。该项目入选 34701 名骨关节炎(OA)和类风湿性关节炎(RA)患者，依托考昔 60 mg 每日一次(骨关节炎)或者依托考昔 90 mg 每日一次(骨关节炎和类风湿性关节炎，剂量为推荐用于骨关节炎剂量的 1.5~3 倍)治疗对比双氯芬酸(150 mg，每日一次)，平均疗程约 18 个月；大约 12800 名患者的药物暴露时间超过了 24 个月，其中一些患者接受了 42 个月以上的治疗。

入选该项目的患者具有广泛的心血管和消化道基线风险因素。大约 47% 的患者具有高血压病史，约 12% 的患者具有症状性动脉粥样硬化冠心病(ASCVD)史，约 38% 的患者在基线时的心血管风险因素增加[定义为既往有症状性 ASCVD 病

史或者在以下 5 项(高血压病史、糖尿病病史、血脂异常症病史、心血管疾病家族史、吸烟)中具有 ≥ 2 项的心血管危险因素]。在筛选前的 6 个月内发生过心肌梗塞、冠状动脉旁路移植术或者经皮冠状动脉介入术的患者被排除在外。在试验中允许服用胃粘膜保护剂和小剂量阿司匹林, 大约 50%患者使用了胃粘膜保护剂, 大约 35%患者使用了小剂量阿司匹林。在试验中, 依托考昔 60 mg 和 90 mg 显示与双氯芬酸相近的疗效。

下文总结了心血管和消化道安全性数据。其他重要的安全性数据(包括肾血管数据)见副作用。

心血管数据: MEDAL 项目显示, 血栓性心血管严重不良事件(包括心脏、脑血管和外周血管事件)在依托考昔组与双氯芬酸组的发生率相近(见表 1)。对于主要研究终点(确诊的血栓性心血管事件), 在预设的主要分析中, 依托考昔与双氯芬酸组之间的相对危险度为 0.95(95%可信区间: 0.81, 0.11)。在依托考昔与双氯芬酸之间, 不同类型栓塞性事件(例如心肌梗塞和中风)的发生率也相似。在整个试验期间, 包括治疗超过 24 个月的部分患者, 依托考昔组与双氯芬酸组之间血栓性心血管事件的发生率相似。在所有亚组分析中, 包括所有基线心血管危险性的患者, 栓塞性事件比率在依托考昔组与双氯芬酸组之间没有明显差异。依托考昔组与双氯芬酸组之间的心血管死亡率以及总死亡率相似。

表 1: 确诊的栓塞性心血管事件总体比率(MEDAL 项目数据合并)

	依托考昔 (N=16819) 25836 病人-年	双氯芬酸 (N=16483) 24766 病人-年	治疗组之间的比较
	比率 [†] (95% CI)	比率 [†] (95% CI)	相对危险度 (95% CI)
发生终点事件的患者总数	1.24 (1.11, 1.38)	1.30 (1.17, 1.45)	0.95 (0.81, 1.11)
心脏事件	0.71 (0.61, 0.82)	0.78 (0.68, 0.90)	0.90 (0.74, 1.10)
脑血管事件	0.34 (0.28, 0.42)	0.32 (0.25, 0.40)	1.08 (0.80, 1.46)
外周血管事件	0.20 (0.15, 0.27)	0.22 (0.17, 0.29)	0.92 (0.63, 1.35)
[†] 每 100 病人一年发生的事件数 N=患者总数; CI=可信区间			

消化道数据: 对于确诊的上消化道临床事件(穿孔、溃疡和出血; PUB), 依托考昔组的每 100 病人一年的发生率为 0.67 (95%可信区间: 0.57, 0.77), 双氯

芬酸组为 0.97 (95%可信区间: 0.85, 1.10), 相对危险度为 0.69 (95%可信区间: 0.57, 0.83)。依托考昔与双氯芬酸组之间复杂性上消化道临床事件的每 100 病人一年的发生率相似(0.30 与 0.32)。由于上消化道事件的风险随年龄增加而增加, 因此在老年患者中评价了这些事件的比率。在≥ 75 岁患者中观察到了最高程度的风险降低; 对于已证实上消化道临床事件的每 100 病人一年发生率, 依托考昔低于双氯芬酸(1.35 [95%可信区间 0.94, 1.87] 与 2.78 [95%可信区间 2.14, 3.56])。还在同时服用小剂量阿司匹林和/或胃粘膜保护剂的患者中评价了已证实上消化道事件的比率, 结果见表 2。在依托考昔组与双氯芬酸之间, 每 100 病人一年中发生的已证实下消化道临床事件比率为 0.32 [95%可信区间 0.25, 0.39] 与 0.38 [5%可信区间 0.31, 0.46], 相对危险度为 0.84 (95%可信区间: 0.63, 1.13)。

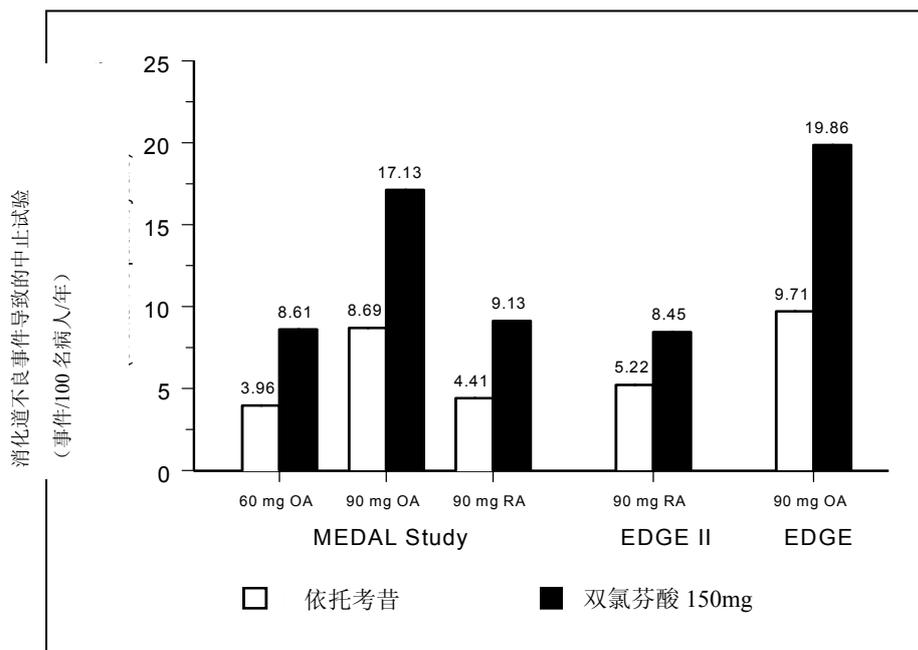
表 2: 确诊的上消化道事件(数据合并的 MEDAL 项目)

	依托考昔	双氯芬酸
	比率 [†] (95% CI)	比率 [†] (95% CI)
总体比率 [相对危险度 0.69 (0.57,0.83)]	0.67 (0.57, 0.77)	0.97 (0.85, 1.10)
同时使用小剂量阿司匹林		
否	0.38 (0.29, 0.48)	0.73 (0.60, 0.87)
是	1.14 (0.94, 1.37)	1.37 (1.15, 1.63)
同时使用胃粘膜保护剂[‡]		
否	0.63 (0.49, 0.79)	0.83 (0.67, 1.02)
是	0.70 (0.57, 0.84)	1.07 (0.91, 1.25)
[†] 比率 = 每 100 病人一年发生的事件 = (n/PYR)x 100. CI=可信区间. [‡] 服用胃粘膜保护剂的大约 96%患者使用了质子泵抑制剂和米索前列醇		

消化道耐受性定义为患者因任何临床(例如消化不良、腹部疼痛、溃疡)或实验室检查(例如 ALT、AST 升高)消化道相关不良事件(包括肝脏事件)而中止试验。在 MEDAL 项目中的每个试验也评价了消化道耐受性。EDGE 和 EDGE II 试验将消化道耐受性作为主要研究终点进行评价。这两项试验在骨关节炎(EDGE)和类风湿性关节炎(EDGE II)患者中对依托考昔(90 mg, 每日一次)与双氯芬酸(150 mg, 每日一次)进行了比较。MEDAL 试验的次要研究目的是为了比较依托考昔 60

mg(骨关节炎)或者 90 mg(骨关节炎和类风湿性关节炎)与双氯芬酸(150 mg, 每日一次)之间的消化道耐受性差异。在所有三项试验中, 与双氯芬酸相比, 依托考昔表现出更好的消化道耐受性($p<0.001$; 见表 1)。在临床和实验室的复合终点方面, 依托考昔均具有更好的消化道耐受性。

图 1: 消化道耐受性:



在 MEDAL 项目的每个试验中, 也评价了肝脏相关不良事件导致中止试验的情况。在这所有三项试验中, 对于骨关节炎和类风湿性关节炎患者, 依托考昔 60 和 90 mg 治疗组中止试验的发生率明显低于双氯芬酸 150 mg 治疗组。

其他的血栓性心血管安全性数据

在所有为期 4 周或更长时间(不包括 MEDAL 项目)的 IIb~V 期临床试验的综合分析中, 确诊的血栓性心血管严重不良事件发生率在接受下列治疗的患者之间没有显著差异: 依托考昔 ≥ 30 mg ($n=2147$ 例患者, 平均暴露周期大约为 309 天)、非萘普生类的非甾体抗炎药(布洛芬 2400 mg/天或双氯芬酸 150 mg/天, $n=1470$ 例患者, 平均暴露周期大约为 161 天)。与接受萘普生 500 mg 每天两次($n=1497$ 例患者, 平均暴露周期大约为 421 天)的患者相比, 接受依托考昔($n=1960$ 例患者, 平均暴露周期大约为 462 天)治疗的患者中, 这些事件的发生率较高。某些选择

性环氧化酶-1 抑制剂和选择性环氧化酶-2 抑制剂之间的抗血小板活性的差异，对于具有血栓性风险的患者来说，可能具有临床意义。选择性环氧化酶-2 抑制剂可减少系统性（可能为内皮性）前列环素的生成，同时并不影响血小板血栓素。

心血管事件综合分析

在最初的临床发展研究中，约 3100 位患者每日接受本品 $\geq 60\text{mg}$ 治疗 12 周或更长时间，给予依托考昔 $\geq 60\text{mg}$ 或非萘普生的非甾体抗炎药的患者之间血栓性心血管严重不良事件的发生率没有可辨性差异。患者给予依托考昔发生这些事件的比率高于给予萘普生 500mg 每日 2 次。对于具有发生血栓栓塞事件危险因素的患者来说，一些抑制 COX-1 的 NSAID 和选择性 COX-2 抑制剂在这些患者之间的抗血小板活性差异可能具有临床意义。选择性 COX-2 抑制剂减少了全身（可能为内皮）环前列腺素的形成，但不影响血小板血栓素。

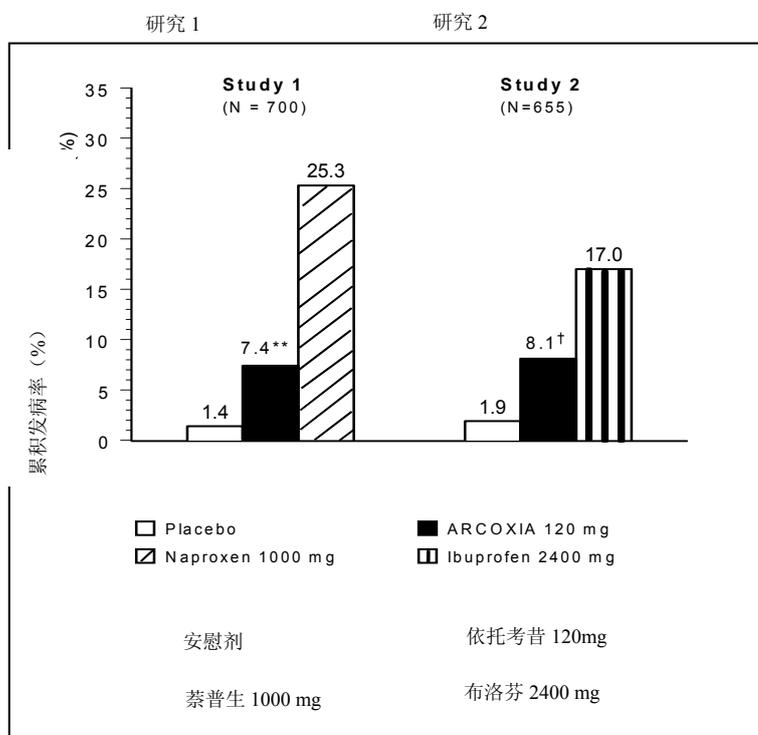
其他消化道安全性数据

开展以下特殊研究以评价 COX-2 抑制剂依托考昔的消化道毒性是否低于非选择性 NSAID。

在类风湿性关节炎或骨关节炎患者中进行上消化道内窥镜检查

在二项为期 12 周的双盲内窥镜检查研究中，依托考昔(120mg，每日一次)治疗患者的胃与十二指肠溃疡累积发生率低于用非选择性 NSAID(萘普生 500mg，每日二次或者布洛芬 800mg，每日三次)治疗患者的发生率。在研究 1 中，700 名骨关节炎或者类风湿性关节炎患者接受了治疗，研究 2 中有 655 名骨关节炎患者接受了治疗。与安慰剂相比，接受依托考昔治疗的患者具有更高的消化道溃疡累积发生率。(试验的结果见图 2)

图 2
为期 12 周的二项内窥镜检查研究中，
胃与十二指肠溃疡 ≥ 3 mm*的生命表累积发生率(意向性治疗)



* 与终点为胃与十二指肠溃疡 ≥ 5 mm 的分析结果一致。

** $p < 0.001$ 相对于萘普生 500 mg，每日二次

† $p = 0.007$ 相对于布洛芬 800 mg，每日三次。

二项内窥镜检查研究包括以下具有较高消化道溃疡风险的患者：活性幽门螺杆菌感染患者；基线有胃十二指肠糜烂；既往有穿孔、溃疡或出血(PUB)病史；和/或伴随使用皮质类固醇。400 名(28%)患者的年龄大于等于 65 岁。在这些风险较高的亚组中，依托考昔的消化道安全性仍然优于萘普生或布洛芬。

胃肠道安全性汇总分析

包括 4 周或更长时间的所有 IIb 至 V 期临床研究(除了 MEDAL 项目试验)的汇总分析中，比较了非选择性 NSAID(萘普生 1000 mg/天，双氯芬酸 150 mg/天和布洛芬 2400 mg/天；总数 = 2967 名患者，平均治疗时间大约为 182 天)与依托

考昔多剂量给药(剂量范围为 30 mg/天~120 mg/天, N = 4107 名患者, 平均治疗时间大约为 220 天)之间的 PUB 事件(胃与十二指肠穿孔、症状性消化道溃疡或上消化道出血)发生率。在治疗第一年期间, 依托考昔治疗组中确诊的 PUB 事件发生率大约为非选择性 NSAID 治疗组中的一半(对于依托考昔, 每 100 病人一年发生 1.13 次事件, 对于 NSAID, 每 100 病人一年发生 2.64 次事件; 相对危险度为 0.47 [95%可信区间: 0.28, 0.76])。在整个随访期间, 结果相一致。

消化道临床耐受性汇总分析

在大约 4000 名骨关节炎、类风湿性关节炎或慢性腰背部疼痛患者中进行了 8 项临床试验, 针对这 8 项试验的预定汇总分析中评价了以下终点的发生率: 1) 因上消化道症状中止试验; 2) 因任何消化道不良事件而中止试验; 3) 使用了新的胃粘膜保护剂(包括 H₂ 受体拮抗剂、米索前列醇和质子泵抑制剂); 4) 使用了任何新的消化道药物。与用非选择性 NSAID (萘普生 500 mg, 每日二次或双氯芬酸 50mg, 每日三次)治疗的患者相比, 依托考昔(60、90 或 120 mg/d)治疗的患者中出现这些终点的风险大约降低 50%。依托考昔与安慰剂之间在统计学上没有显著差异。

在健康受试者中评价便潜血性失血

一项在 62 名健康男性中进行的研究中, 对于接受依托考昔 120mg, 每日一次, 布洛芬 2400mg, 每日一次, 以及安慰剂的受试者, 通过利用 ⁵¹Cr-标记的红细胞来评价整个胃肠道的粘膜完整性和便潜血性失血。与安慰剂治疗的受试者相比, 受试者接受依托考昔 120mg 治疗 4 周后, 便潜血性失血量没有明显增加。相反, 相对于接受安慰剂和依托考昔的受试者, 布洛芬 (2400mg, 每日一次) 产生明显的便潜血性失血量增加。

老年受试者中的肾功能研究

一项随机、双盲、安慰剂对照、平行研究中评价了 60~85 岁受试者接受依托考昔(90 mg)、塞来考昔(200 mg, 每日二次)、萘普生(500 mg, 每日二次)和安慰剂治疗 15 天对尿钠排泄、血压和其他肾功能参数的影响, 受试者每日服用 200-mEq 的钠。

在 2 周治疗期中, 依托考昔、塞来考昔和萘普生对尿钠排泄的影响相似。相对于安慰剂, 所有活性对照药物可使收缩压升高; 但依托考昔与塞来考昔和萘普

生比较，第 14 天的血压升高结果(收缩压相对于基线水平的平均改变：依托考昔 7.7 mmHg、塞来考昔 2.4 mmHg、萘普生 3.6 mmHg)具有统计学意义。

[药理毒理]

药理作用

依托考昔是一种非甾体抗炎药，在动物模型中它具有抗炎、镇痛和解热作用。在临床剂量范围之内或更高剂量下，本品是具有口服活性的、选择性环氧化酶-2 抑制剂。目前已确认了环氧化酶两种亚型：环氧化酶-1 (COX-1) 和环氧化酶-2 (COX-2)。COX-1 参与前列腺素介导的正常生理功能，如胃粘膜细胞保护和血小板凝集等。非选择性非甾体抗炎药抑制了 COX-1 的产生，因此可引起胃粘膜损伤和血小板聚集作用减弱。COX-2 主要参与前列腺素的产生，而前列腺素可引起疼痛、炎症和发热等。依托考昔是选择性的环氧化酶-2 的抑制剂，可减轻这些症状和体征，降低胃肠道副作用且不影响血小板的功能。

根据临床药理研究，在本品每日 150mg 剂量之内，对 COX-2 的抑制作用呈现剂量依赖性，但对 COX-1 无抑制作用。

临床试验中受试者分别接受本品每日 120mg (每日一次)、萘普生 500mg (每日 2 次) 或安慰剂，检测胃粘膜活检标本中前列腺素合成水平。同安慰剂相比，本品并未抑制胃粘膜的前列腺素合成，而萘普生抑制了胃粘膜的前列腺素合成约 80%。这些研究进一步支持本品是 COX-2 的选择性抑制剂。

血小板功能

在多剂量研究中，受试者每日服用本品 150mg(共 9 天)，与安慰剂相比，出血时间没有受到影响。单剂量服药 250mg 或 500mg 对出血时间也没有影响。体内研究显示，在 150mg 剂量下，血药浓度达到稳态时，体外花生四烯酸或胶原介导的血小板聚集均未受到抑制。这些结果与本品的 COX-2 选择性一致。

毒理研究

遗传毒性：依托考昔无遗传毒性和致突变作用。

依托考昔可随哺乳期大鼠的乳汁分泌 (见[孕妇和哺乳期妇女用药])。

生殖毒性：大鼠研究表明，给药量达 15mg/kg/天 (暴露量约为人体服药 90mg 时暴露量的 1.5 倍) 时未发现发育异常。在家兔试验中，当药物暴露量约为人体服药 90mg 时暴露量的 2 倍时，发现了低发生率的心血管畸形和着床后流产增加。在药物暴露量相当于或低于人体服药 90mg 时的暴露量时，未发现发育异常。

致癌性：小鼠试验未发现依托考昔具有致癌作用。大鼠连续给药约 2 年，每日药物暴露量为临床剂量 (90mg) 的 6 倍以上，可发生肝细胞腺瘤和甲状腺滤泡细胞腺瘤。

[药代动力学] 据国外研究报道，

吸收

依托考昔口服吸收良好。平均口服生物利用度接近 100%，在成人空腹口服 120mg 每日 1 次直至达到稳态时，在给药约 1 小时(T_{max})后出现血浆峰值浓度(几何平均数 $C_{max}=3.6\text{mcg/ml}$)。几何平均数 $AUC_{0-24\text{hr}}$ 为 $37.8\text{mcg}\cdot\text{hr/ml}$ 。本品的药代动力学在临床剂量范围呈线性。

如果每日服用依托考昔 120mg，正常进餐对其吸收程度及吸收速率无明显影响。在临床试验中，服用依托考昔时可不考虑进餐情况。

在 12 名健康受试者中，无论单独给药、或与氢氧化镁/铝抗酸剂合用或与碳酸钙抗酸剂(具有约 50mEq 的酸中和能力)合用，依托考昔的药代动力学相似(AUC 相当， C_{max} 约在 20%以内)。

分布

依托考昔在 0.05–5mcg/ml 的浓度范围内，92%与人类血浆蛋白结合。在人体，稳态时的分布容积(V_{dss})约为 120 升。

依托考昔可通过大鼠和兔的胎盘，以及大鼠的血脑屏障。

代谢

本品代谢完全，尿中原形药物的含量不足 1%。主要代谢途径是由细胞色素 P450(CYP)酶催化，形成 6'-羟甲基衍生物。

在人体中已发现 5 种代谢产物。其主要代谢产物为 6'-羧酸衍生物，由 6'-羟甲基衍生物进一步氧化形成。这些主要代谢产物或检测不出活性，或仅有环氧化酶-2 抑制剂的微弱活性。这些代谢产物均不抑制环氧化酶-1。

清除

在健康个体中，静脉给予单剂量 25mg 放射标记的依托考昔，70%的放射活性可在尿中检出，20%的放射活性在粪便中可检出，多数以代谢产物的形式存在，只有不足 2%药物以原形排出体外。

依托考昔的清除几乎都是先经过代谢再由肾脏排泄。给予依托考昔 120mg 每日 1 次，7 天内可达稳态浓度。蓄积比约为 2，相应的蓄积半衰期约为 22 小时。血浆清除率约为 50ml/min。

[贮藏] 30°C（86°F）以下贮存。原包装保存。

[包装] 铝塑板包装，5片/盒。

[有效期] 36个月

[执行标准]

30mg: JX20090129

60mg, 90mg & 120mg: JX20080062

[批准文号] 进口药品注册证号

30mg: H20090849

60mg : H20080508

90mg : H20080509

120mg : H20080510

[生产厂]

公司名称: Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Ltd.

地址: 54-68 Ferndell Street, South Granville NSW 2142, Australia

生产企业: Merck & Co., Inc.

地址: 2778 South East Side Highway, Elkton VA, USA

包装公司: Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Ltd.

地址: 54-68 Ferndell Street, South Granville NSW 2142, Australia

中国联系电话: 021-22118888

传真: 021-22118500