

# 美樂康錠 7.5 毫克

## Melocam Tablets 7.5mg

### 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 ]

每錠中含有Meloxicam ..... 7.5mg.

### [ 性質 ]

本品為一enolic acid類之非類固醇抗發炎劑 non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)，對動物已知具有抗發炎、鎮痛及解熱作用，在所有發炎的標準模型中，本品已顯示具有有效的抗發炎作用。對以上的效果，一種共同的作用機制是經由抑制前列腺素的生成，已知其為造成發炎的化學介質。

在大鼠關節炎實驗模型中，比較致潰瘍劑量與抗發炎之有效劑量，已知對動物具有比各種典型的NSAID更好的療效安全指數。在體內，本品抑制發炎部位前列腺素合成此抑制胃黏膜或腎臟部位者更有效力。本品具有較佳的安全指數，這被認為與可選擇性抑制COX-2(相對於COX-1)有關，這種作用已經在各種細胞系統的體外試驗中被證實：天竺鼠的巨噬細胞、牛的主動脈內皮細胞(測試對COX-1的作用)，小白鼠的巨噬細胞(測試對COX-2的作用)及人類基因重組的cos-cells。抑制COX-2可達到NSAIDs的療效，反之，抑制COX-1的生合成是造成胃及腎副作用的原因，這些證據正累積中。臨床上的研究已證實使用推薦劑量的Meloxicam比使用標準劑量之其他NSAID具有較低的腸胃不良反應罹患率包括穿孔、潰瘍或出血。

### [ 藥物動力學 ]

口服(89%)及直腸給藥吸收良好，錠劑及栓劑與膠囊劑具相等性的生體可用率，與食物同時服用，其吸收不會改變。口服7.5毫克及15毫克之劑量，其藥物血中濃度與劑量成比例。穩定狀態的血中濃度，3到5天可達到。持續治療超過一年，期間其藥物血中濃度與原來第一次達穩定濃度時相似。在血中，與血漿蛋白結合率超過99%。每日一次的劑量，達穩定狀態之血中濃度其波峰與波底之波動，在劑量7.5毫克者為0.4~1.0mcg/mL，劑量15毫克者為0.8~2.0mcg/mL，但有些人之數值仍會超出此範圍(穩定狀態下之Cmin與Cmax)。

Meloxicam可適當地滲透到滑液，其在滑液的濃度接近血中濃度的一半。Meloxicam可被充分地代謝，少於每日劑量的5%以原型被排於糞便中，僅有極少量於尿中排泄。追蹤尿與糞便之代謝物，發現其主要代謝途徑是將meloxicam thiazolyl-moiety基上的甲基氧化，氧化一半左右被排泄於尿中，剩餘者排於糞便。

Meloxicam從體內被排出之排除半衰期為20小時。

肝功能不全、輕度或中度腎功能不全者對meloxicam之藥物動力學並無實質影響。

平均血漿廓清率為8mL/min，廓清率在老年者較少。具低分佈體積，平均為11L。個人差異為30~40%。

### [ 適應症 ]

類風濕性關節炎、骨關節炎及僵直性脊椎炎之症狀治療。

### [ 用法·用量 ]

本藥須由醫師處方使用

骨關節炎：每日7.5毫克，需要時可增加劑量至每日15毫克。

類風濕性關節炎：每日15毫克，可依據實際治療效果減少至每日7.5毫克。

僵直性脊椎炎：每日15毫克。

較可能發生不良反應之病人：起始劑量為每日7.5毫克。

嚴重腎衰竭進行透析之病人：每日劑量不可超過7.5毫克。

本品每日最大推薦劑量為15毫克。

兒童的使用劑量尚未建立，目前僅可用於成人。

錠劑可與水或其他液體及食物同時吞服。

### [ 禁忌 ]

對meloxicam及其任何賦形劑已知會過敏者。對水楊酸 (acetyl salicylic acid) 及其他非類固醇抗發炎藥物(NSAIDs)有交叉敏感之潛在性患者。本品不可用於在使用acetyl salicylic acid，或其他NSAIDs後曾出現氣喘症候、鼻息肉、血管水腫或蕁麻疹之病人。

進行冠狀動脈繞道手術(Coronary artery bypass graft, CABG) 之後14天內禁用本藥。

- 活動性消化性潰瘍
- 嚴重肝功能不全
- 嚴重腎功能不全而未做透析
- 小於15歲的兒童與青少年
- 懷孕或授乳婦

### [ 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。

### [ 特別注意 ]

與其他NSAIDs相同，對曾患腸胃疾病或正使用抗凝血劑之病患應謹慎。對已有胃腸症狀的病人應監護，病人若發生消化性潰瘍或腸胃道出血時應停藥。

治療期間，無論病人是否已有警告症狀或曾患嚴重腸胃疾病，都可能隨時發生腸胃出血、潰瘍或腸胃穿孔，發生時，年老者會較嚴重。需特別注意病人是否發生皮膚黏膜之不良反應一旦發生應考慮停藥。NSAIDs可抑制腎的前列腺素合成，此前列腺素與維持腎灌注有關。當病人腎血流及血液體積減少，若再使用任何NSAIDs可能促使腎代償不全，但其特性為只要停藥，即可恢復成未治療前之狀態。脫水、充血性心衰竭、肝硬化、腎病症候群及腎疾病、有使用利尿劑或所動的手術其過程會使血容量過少的病人，若發生以上反應，病人將極危險。所以這類病人在治療開始，必須小心監視其排尿量及腎功能。對極少數的病例中，NSAIDs可能造成間質性腎炎、腎絲球性腎炎、腎髓質壞死或腎病症候群。

腎衰竭末期進行血液透析之病患，本品之劑量不可大於7.5毫克，而對於輕度或中度腎損害(及肌酐廓清率大於25mL/min)之患者不

需減低劑量。

與大多數其他NSAIDs相同，已有報告顯示在血清中氨轉換(transaminase)或其他肝功能指數偶而會升高。大多數病人這些數值比正常值小幅且短暫性的升高，若不正常值大幅且持續時，應停藥且做檢查。對臨床上穩定的肝硬化患者，其劑量無須減低。虛弱或衰弱的病人，其對副作用之耐受性欠佳，所以這類病人需小心監護。與其他NSAIDs相同。Meloxicam治療年老者需謹慎，因年老者比較容易罹患腎、肝或心臟功能損害。

使用NSAIDs可能誘發鈉、鉀及水分滯留及干擾利尿劑的利尿作用，對容易罹患心臟衰竭或高血壓患者之病情可能加重或惡化。對駕車或操作機械能力的影響尚無特定的研究，但若病人曾經發生視覺障礙、嗜睡及其他中樞神經系統障礙，應避免這些活動。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。

#### [ 藥品交互作用 ]

其他的NSAIDs，包括高劑量的salicylates；同時併用超過一種的NSAID，可能經由協同作用而增加胃腸潰瘍及出血的危險。

- 口服抗凝血劑、ticlopidine、全身性作用的heparin、血栓溶解劑：增加出血之危險性，若併用無法避免，應密切監視抗凝血劑之效能。
- 鋰：曾有報告顯示NSAIDs可增加鋰的血中濃度，無論在開始、調整及停止併用本品時，建議監視鋰的血中濃度。
- Methotrexate：與其他NSAIDs相同，本品可能增加methotrexate的血液學的毒性，併用時須嚴格監視血球數。
- 避孕：已有報告顯示NSAIDs會降低子宮避孕器的效能。
- 利尿劑：使用NSAIDs，對脫水的病患可能引起急性腎功能不全，病人併用本品與利尿劑時，在開始治療前應充分補充水分並且監視腎功能。
- 抗高血壓劑(如： $\beta$ -拮抗劑、ACE抑制劑、血管擴張劑、利尿劑)：已有報告顯示併用NSAIDs治療期間因NSAIDs抑制了使血管擴張的前列腺素而會減低抗高血壓劑之作用。
- Cholestyramine在胃腸道會與meloxicam結合，而使meloxicam排泄加速。
- Cyclosporin之腎毒性可能透過NSAIDs腎前列腺素之效應而增加。併用治療期間，應檢查腎功能。

本品與制酸劑cimetidine、digoxin及furosemide併用，並未有相關的藥物動力學上之交互作用被發現。

與口服糖尿病製劑之交互作用是無法排除的。

#### [ 副作用 ]

曾有報告顯示，以下之不良反應可能因使用本品而產生，發生頻率列於下，其只是根據臨床試驗中實際發生的事件，而不考慮其因果關係。資料來自一包括3750個病人每日使用7.5毫克或15毫克的本品錠劑或膠囊劑治療達18個月(平均治療期為127天)的臨床試驗。由已上市產品追蹤報告得到因使用本品而可能產生的不良事件，這些事件的發生率極低，很難量化，全部假設為少於0.1%。

#### — 腸胃

發生頻率大於1%：消化不良、噁心、嘔吐、腹痛、便秘、脹氣、腹瀉。

發生頻率介於0.1%與1%：肝功能指數短暫性不正常(胺轉換酶或bilirubin)、噯氣、食道炎、胃及十二指腸潰瘍、隱藏性或肉眼可見之出血。

發生頻率小於0.1%：胃腸穿孔、結腸炎、肝炎、胃炎。

#### — 血液學

發生頻率大於1%：貧血。

發生頻率介於0.1%與1%：干擾血球計數包括白血球分類計數、白血球過少、血小板過少、與有毒害骨髓潛在性的藥物併用，尤其是methotrexate，為罹患血球減少的原因。

#### — 皮膚學

發生頻率大於1%：搔癢、皮膚疹。

發生頻率介於0.1%與1%：口腔炎、蕁麻疹。

發生頻率小於0.1%：光敏感、極少發生水皰反應、多形紅斑、Stevens Johnson徵候群、毒性表皮壞疽。

#### — 呼吸

發生頻率小於0.1%：曾有報告顯示某些特定的病例使用aspirin或其他NSAIDs包括本品，會促使急性氣喘發作。

#### — 中樞神經系統

發生頻率大於1%：頭昏眼花、頭痛。

發生頻率介於0.1%與1%：眩暈、耳鳴、嗜睡。

發生頻率小於0.1%：混亂、失去方向感。

#### — 心血管

發生頻率大於1%：水腫。

發生頻率介於0.1%與1%：血壓上升、心悸、潮紅。

#### — 生殖泌尿

發生頻率介於0.1%與1%：腎功能指數不正常(血清肌酸酐及尿素增加)。

發生頻率小於0.1%：急性腎衰竭。

#### — 視覺障礙

發生頻率小於0.1%：結膜炎、視覺障礙包括視力模糊。

#### — 過敏反應

發生頻率小於0.1%：血管水腫及瞬間過敏反應包括無似過敏性的過敏性反應。

#### [ 懷孕與授乳 ]

雖然臨床前試驗並未有致畸胎效果，但本品不應使用於懷孕與授乳期間。

#### [ 過量 ]

尚未有已知之解毒劑，萬一發生過量，應以胃排空或一般支持療法處理。由臨床試驗已知cholestyramine可以加速meloxicam的排泄。

#### [ 毒物學 ]

由一廣泛的毒物學研究，以確認meloxicam具有可接受的安全指數。口服的LD50值在雌性大鼠為98mg/kg左右，在迷你豬大於800mg/kg。靜脈注射之LD50值在大鼠為52mg/kg，迷你豬為100-200mg/kg。毒性之主要徵兆包括減少運動能力、貧血及發紺。大部份的死亡例子發生於續發性胃潰瘍及穿孔性腹膜炎之後。

大鼠及迷你豬之重複劑量毒性研究中顯示，腸胃潰瘍及糜爛與長期研究中之腎乳頭壞死等為NSAIDs特有的變化。大鼠與迷你豬口服劑量分別為1mg/kg與3mg/kg以上時，可觀察到腸胃副作用。當大鼠與迷你豬的靜脈注射劑量分別為0.4mg/kg與9mg/kg時，會使腸胃損壞。大鼠存活期中僅在meloxicam使用劑量達0.6mg/kg以上才會發生腎乳頭壞死。

在生殖毒性研究中，大鼠的口服劑量達4mg/kg而兔子達80mg/kg時並未產生畸胎。大鼠劑量高於2.5mg/kg而兔子高於20mg/kg時發生胚胎毒性。延長妊娠/分娩期及增加死產率，已知為抑制前列腺素會產生的現象，在出生前後與出生後的研究中，劑量在高於0.125mg/kg時才發生該現象。

Meloxicam在Ames, the host mediated, the micronucleus, the HGPRT (V79) 研究中及在中國大類鼠培養的卵細胞之染色體異常(chromosomal aberration)試驗中顯示無遺傳突變或分裂異常反應。致癌性研究中，大鼠劑量達0.8 mg/kg 及小鼠劑量達8mg/kg時，未顯示有惡性腫瘤或致瘤的潛在性。大鼠與小鼠之存活過程的研究中，meloxicam並未損害關節軟骨，因此在此類動物被認為是對軟骨沒有作用(chondroneutral)。

在小鼠及天竺鼠的試驗中，meloxicam並未誘發免疫反應。

一些試驗可證明meloxicam與比舊有之NSAIDs較少發生光毒性，但與piroxicam及tenoxicam在這方面的程度相當。

Meloxicam局部耐受性研究顯示所試驗的各種使用途徑：靜脈注射、肌肉注射、直腸、皮膚及眼睛均具有良好的耐受性。

#### [ 貯存條件 ]

本品應貯25°C及兒童伸手不及之處。

#### [ 賦形劑 ]

Lactose Monohydrate, Cellulose Microcrystalline, Povidone K-30, Crospovidone, Sodium Citrate Dihydrate, Colloid Silicon Dioxide, Magnesium Stearate

#### [ 包裝 ]

2 ~ 1,000 錠，塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

衛署藥製字第 G-8197 號  
046050 號

委託者：健喬信元醫藥生技股份有限公司  
303新竹縣湖口鄉光復北路21巷4號  
製造廠：優良化學製藥股份有限公司  
303新竹縣湖口鄉中興村光復路10號