

# "培力"美樂錠 15公絲

## Meloxicam Tablets 15mg "P.L."

**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(Corony artery bypass graft, CABG)之後14天內禁用本藥。

**[成 分]** Each Tablet contains : Meloxicam 15mg

**[賦 形 劑]** Lactose, Microcrystalline Cellulose, Potato Starch, Pregelatinized Starch, Sodium Starch Glycolate, Magnesium Stearate, Talc

**[適 應 症]** 類風濕性關節風濕、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

風濕性關節炎：每日一錠(15mg)。可依據治療實際效應，劑量可減低至每日1/2錠(7.5mg)。

骨關節炎：每日1/2錠(7.5mg)，需要時，劑量可增至每日一錠(15mg)。

僵直性脊椎炎：每日一錠(15mg)，有可能增加不良反應危險之病人-起始劑量為1/2錠。

嚴重腎衰竭進行透析之病人：每日劑量不可超過1/2錠(7.5mg)。

本品每日最大推薦劑量為一錠(15mg)。兒童的劑量尚未建立，目前僅可使用於成人。本品可與水或其他液體及食物同時吞服。

**[禁 忌]**

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

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。

1.活動性消化性潰瘍。

2.嚴重肝功能不全。

3.嚴重腎功能不全而未作透析。

4.小於15歲的兒童與青少年。

5.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年之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、潰瘍或胃腸穿孔，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積過少的病人，若發生以上反應病人將極危險。所以此類病人在治療開始，必須小心監視其排尿量及腎功能。對極少的病例，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公絲。而對於輕度或中度腎損害(即肌氨酸酐廓清率大於25ml/min)之患者不須減低劑量。與其他大多數NSAIDs相同，已有報告顯示血清中氨轉換酶(transaminases)或其他的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。若不正常值大幅或持續時，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治療年老者須謹慎，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利鈉的作用。對容易罹患心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。但如運動失調及嗜睡不良反應發生時應避免這些活動。

**[藥物交互作用]**

-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血液學的毒性。併用時需嚴格監視血球數。

-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，對脫水的患者，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(例如Beta-blocker, ACE-inhibitors, 血管擴張劑, 利尿劑)：已有報告顯示併用NSAIDs治療期間，因NSAID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在腸胃道會與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。關於與制酸劑，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。與口服抗糖尿病製劑之交互作用是無法排除的。

#### 【懷孕與授乳】

雖然臨床前試驗，並未有畸胎效果，但本品不應使用於懷孕與授乳期間。尚無證據提出本藥會影響大鼠的生育力，交配行為或青春期。睪丸或副睪無病理學上的改變。在大鼠的生育研究顯示，中劑量和高劑量試驗組的著床率(implantation rate)減少，而吸收率(resorption rate)增高。另一個以0.125, 0.25及0.5mg/kg的劑量(在人體的治療劑量為0.2mg/kg)給予的研究顯示在低劑量試驗中有一隻雌鼠及高劑量組中有三隻雌鼠在生產時死亡。其死因為分娩延長。此外，所有的試驗組都有明顯的死產發生，而且在出生的最初幾天中，存活率有減低的情況。這導因於抑制前列腺素合成。所以與其他NSAIDs相同，本品亦不可以使用於懷孕與哺乳婦。

#### 【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公絲或15公絲meloxicam治療達18個月(平均治療期為127天)的臨床試驗。由已上市產品的追蹤報告得到因使用meloxicam而可能產生的不良事件。這些事件發生率極低，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、便祕、氣脹、腹瀉。發生頻率介於0.1%及1%之間：肝功能指數短暫性不正常(氨基轉換酶或Bilirubin上升)，噯氣，食道炎，胃，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。

#### 【血 液 學】

發生頻率大於1%：貧血。發生頻率介於0.1%及1%之間：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是為罹患血球減少的原因。

#### 【皮 膚 學】

發生頻率大於1%：搔癢，皮膚紅疹。發生頻率介於0.1%及1%之間：口腔炎，尋麻疹。發生頻率小於0.1%：光敏感，極少發生水痘反應，多形紅斑，stevens johnson症候群，毒性表皮壞疽。

#### 【呼 吸】

發生頻率小於1%：曾有報告顯示某些特定的病例使用aspirin或其他NSAIDs包括meloxicam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%及1%之間：眩暈、耳鳴、嗜睡。

#### 【心 血 管】

發生頻率大於1%：水腫。發生頻率介於0.1%及1%之間：血壓上升、心悸、潮紅。

#### 【生殖泌尿】

發生頻率介於0.1%及1%之間：腎功能指數不正常(血清肌氨酸酐及尿素增加)。發生頻率小於0.1%：急性腎衰竭。

#### 【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類似過敏性的過敏性反應。

#### 【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。

本藥依衛署藥字第0930338433號，加註警語「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險群病人，應特別謹慎使用。」

#### 【性 質】

Meloxicam為enolic acid類之非固醇類抗炎劑(nonsteroidal anti-inflammatory drug NSAI)，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，本品抑制發炎部位的前列腺素合成比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)有關係。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(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，反而成為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物可用率，與食物同時服用，其吸收不會改變。口服7.5公絲及15公絲之劑量，其藥物血中濃度與劑量成比率。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公絲者為0.4-1.0mcg/ml，劑量15公絲者為0.8-2.0mcg/ml。但有些人之數值仍會超出此範圍(穩定狀態之下Cmin與Cmax)。Meloxicam可適當的滲透到滑液，其在滑液的濃度接近血中濃度的一半。Meloxicam可被充分的代謝，少於每日劑量的5%以原形被排於糞便中，僅有極少量於尿中排泄。追蹤尿與糞便之排泄物，發現其主要代謝途徑是將meloxicam thiazolyl-moiety基上的甲基氧化，氧化後一半左右被排泄於尿中，剩餘者排於糞便。Meloxicam從體內被排出之排泄半衰期為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，廓清率在年老者較少。具低分布體積，平均為11L。個人差異為30-40%。使用相同劑量後發現雌性動物之血中濃度比雄性高2-3倍，由年輕男女使用meloxicam 7.5公絲單劑量與多劑量，觀察到本藥在人類之藥物動力學作用無性別差異。但已觀察到meloxicam在年長婦女的血中濃度比年長男士高。

#### 【毒 物 學】

由一廣泛的毒物學研究，已確認meloxicam具有可接受的安全指數。口服的LD<sub>50</sub>值，母鼠為98mg/kg左右，豬大於800mg/kg，而靜脈注射之LD<sub>50</sub>值，大鼠為52mg/kg，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。大部分的死亡例子發生於續發性的胃潰瘍及穿孔性腹膜炎之後。大鼠及豬之重複劑量之毒性研究中顯示例如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。大鼠口服劑量在1mg/kg及更高時曾觀察到腸胃副作用，而豬是在口服劑量3mg/kg及超過時觀察到。大鼠在口服劑量0.4mg/kg及豬靜脈注射劑量9mg/kg後，使得腸胃損壞。大鼠之腎乳頭壞死僅在存活期中使用meloxicam後，在劑量0.5mg/kg或高於此劑量時才發生。在生殖之毒性研究中、大鼠的口服劑量達4mg/kg而兔子達80mg/kg時並未生產畸胎。大鼠劑量高於2.5/mg/kg，而兔子高於20mg/kg時發生胚胎毒性。延長妊娠期/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時才會發生該現象。Meloxicam在Ames, the host mediated, the micronucleus, The HGPRT(V79)研究中及在中國大頤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0.8mg/kg及小鼠劑量達8mg/kg時，未顯示有急性腫瘤或致癌的潛在性。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 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、皮膚及眼睛均具良好的耐受性。

#### 【儲 存】25°C以下，於原包裝儲存。

【包 裝】2~1000錠塑膠瓶裝，2~1000錠鋁箔盒裝。



培力藥品工業股份有限公司

地址：407台中市西屯區工業區六路11號

電話：04-23592576 (代表號)

傳真：04-23590992

MOT15-D-2\_03