華興製藥

〝華興〞美若肯 錠 7.5 公絲(美洛西卡)

Merocam *Tablets 7.5mg* *〝H.S.〞(Meloxicam)*

衛署藥製字第 047268 號(G-8703)

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，且可能爲致命的。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。

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。

成份

每錠含：4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide (=meloxicam) 7.5 公絲

賦形劑

Polyvinyl Pyrrolidone K30、Sodium Phosphate Dibasic Anhydrous、Lactose、Microcrystalline Cellulose、Sodium Starch Glycolate、Talc、Magnesium Stearate.

性質

Merocam 為一 enolic acid 類之非類固醇抗發炎劑 non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)，具有抗發炎、鎮痛及解熱作用。在所有發炎的標準模型中，Merocam 顯示具有強力的抗發炎作用。對上述效果，其共同的作用機轉是 meloxicam 抑制引起發炎的介質前列腺素的生合成。

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，證實 Merocam 在動物比各種典型的 NSAID 具有更好的療效安全指數。在體內，Merocam 抑制發炎部位前列腺素合成比在胃黏膜或腎臟部位作用強。

這些差異被認為與 COX-1 相比更能選擇性抑制 COX-2 有關，抑制 COX-2 可達到 NSAIDs 的治療效果，而抑制 COX-1 則可能產生胃及腎臟副作用。在試管內與活體外測試系統中皆證實，meloxicam 具有 COX-2 的選擇性抑制作用，分析人類的全血試驗發現，meloxicam 在試管內可選擇性的抑制 COX-2。在活體外，因其抑制脂多醣類(lipopolysaccharide)所刺激之 PGE2 生合成(經由 COX-2)的作用大於凝血時 thromboxane 之生合成(經由 COX-1)的作用，證實 meloxicam(7.5mg)對 COX-2 有更大的抑制效果。這些作用與劑量有相關性。活體外之實驗證實，在建議劑量下，meloxicam 不會影響血小板凝集或出血時間；而 indomethacine、diclofenac、ibuprofen 與 naproxen 則會明顯抑制血小板凝集並延長出血時間。

依文獻記載

在臨床試驗中，與其他 NSAIDs 相比，meloxicam (7.5mg)較少發生腸胃道副作用，由於消化不良、嘔吐、噁心與腹部疼痛等副作用發生報告頻率低。Meloxicam 引起上腸胃道穿孔、潰瘍與出血發生機率低且與劑量有關。

目前尚無一實驗設計，樣本大到足以統計證實 meloxicam 與其他 NSAIDs 在臨床上造成上腸胃道穿孔、阻塞或出血的發生率具有顯著差異。但將 35 個以 meloxicam 治療骨關節炎、風濕性關節炎與僵直性脊椎炎病人的臨床試驗數據收集分析，病人服用 meloxicam 的時間從三週至一年(大部分病人服用一個月)，這些臨床試驗均包括已有腸胃道穿孔、潰瘍或出血病史的病人。根據以獨立盲性的方式，回溯檢閱臨床上出現明顯上腸胃道穿孔、阻塞或出血(三者簡稱 POB)的發生率，下表為分析結果。由 BI 臨床試驗比較 meloxicam 7.5 公絲與 diclofenac、prioxicam 造成 POB 的累積危險率(Kaplan-Meier estimates)。

治療日劑量	治療期(天)	治療中期病人數	治療期間發生 POBs	危險率(%)	95%信賴區間
Meloxicam					
7.5 公絲	1-＜30	9636	2	0.02	0.00-0.05
	30-＜91	551	1	0.05	0.00-0.13
15 公絲	1-＜30	2785	3	0.12	0.00-0.25
	30-＜91	1683	5	0.40	0.12-0.69
	91-＜182	1090	1	0.50	0.16-0.83
	182-＜365	642	0	0.50	
Diclofenac					
100 公絲	1-＜30	5110	7	0.14	0.04-0.24
	30-＜91	493	2	0.55	0.00-1.13
Piroxicam					
20 公絲	1-＜30	5071	10	0.20	0.07-0.32
	30-＜91	532	6	1.11	0.35-1.86

藥物動力學

Meloxicam 在腸胃道中的吸收良好，口服膠囊的絕對生體可用率高達 89%。錠劑及栓劑與腸囊具生體相等性，與食物同時服用，其吸收不會改變。口服 7.5 公絲之劑量，其藥物血中濃度與劑量成比例。3 至 5 天可達到穩定狀態的血中濃度。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相似。在血漿中，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谷僅有極微之波動，在劑量 7.5 公絲者為 0.4-1.0mcg/ml，但亦有超出此範圍之數值(穩定狀態下之 C_{min} 與 C_{max})。

Meloxicam 能滲透到滑液，其濃度接近血中濃度的一半。

Meloxicam 幾乎可完全代謝成四個不具藥理活性的代謝物。最主要的代謝物為 5'-carboxymeloxicam(佔總劑量的 60%)，是由中間代謝物 5'-hydroxymethylmeloxicam 氧化而生成。此中間代謝物亦有少量直接排泄(佔總劑量的 9%)，在試管內研究顯示 CYP 2C9 在此代謝過程中佔有很重要的地位，而 CYP 3A4 則為次要的角色。病人的過氧化酶活性可能與另外兩種代謝物有關，分別為總投與劑量的16%及 4%。

Meloxicam 主要是以代謝物的型態排除，經由尿液或糞便排除的量相當。僅有少於每日劑量 5%以原型於糞便中排除，而極少量原型於尿中排出。Meloxicam 之平均排除半衰期約 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，廓清率在老年者較慢。具低分佈體積，平均為 11L。個人差異為 30-40%。在一包括 36 個兒童的實驗研究，其中 18 位兒童服用 meloxicam 0.25mg/Kg BW 後測其動力學，發現最高血漿濃度 C_{max} 及廓清率 AUC $0-\infty$均較低，在年紀較小之一組(2-6 歲，N=7)比年紀較大之一組(7-14 歲，N=11)較低，各下降 34%及 28%。但將體重標準化後之廓清率則較高。與先前研究之成人數據比較，成人血漿濃度與年紀較大的兒童近似。兒童的血中排除半衰期(13 小時)相近，但比成人 15-20 小時短。

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 公絲，需要時可增加劑量至每日 15 公絲。

類風濕性關節炎：每日 15 公絲，可依據實際治療效果減少至每日 7.5 公絲。

僵直性脊椎炎：每日 15 公絲。

較可能發生不良反應之病人：起始劑量為每日 7.5 公絲。

進行透析之嚴重腎衰竭病人：每日劑量不可超過 7.5 公絲。

青少年：青少年的最高建議劑量為 0.25mg/kg。

尚未建立兒童使用劑量，目前僅可用於青少年與成人。

Merocam 每日最大推薦劑量為 15 公絲。

錠劑與膠囊可與水或其他液體及食物同時吞服。

合併使用：Merocam 每日以膠囊、錠劑、栓劑、口服懸液與針劑方式投與的總劑量不能超過 15 公絲

(請續閱背面)

禁忌症

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

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。

對 meloxicam 及其任何賦形劑已知會過敏者。水楊酸(acetyl salicylic acid)及其他非類固醇抗發炎藥物(NSAIDs)有可能產生交叉過敏。
Merocam 不可用於使用 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。
-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 12 歲的兒童
-懷孕或授乳婦
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。應監視已有胃腸症狀的病人，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，仍有可能在任何時間發生胃腸出血、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，會危及病人。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，Merocam 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酶(transaminases)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久佳，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鈉作用，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。
藥物交互作用
-其他之 NSAIDs 包括 salicylates：若同時併用超過一種之 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果。
-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 Merocam 時，建議監視鋰的血中濃度。
-Methotrexate：與其他 NSAIDs 相同，Merocam 可能增加 methotrexate 之血液學的毒性，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 Merocam 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：β 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 會抑制使血管擴張的前列腺素而會減低抗高血壓劑之作用。
-Chloestyramine 在胃腸道會與 meloxicam 結合，而使 meloxicam 排除加速。
-Cyclosporin 之腎毒性可能因 NSAIDs 對腎前列腺素之作用而增加。併用治療期間，應檢查腎功能。
Meloxicam 幾乎全由肝臟代謝排除，其中 2/3 經由 Cytochrome P450 代謝(大部分經 CYP 2C9，少部分經 CYP 3A4)，1/3 經由其他途徑例如過氧化酶的氧化作用。當 meloxicam 與其他已知會抑制或經由 CYP 2C9 及/或 CYP 3A4 代謝的藥物併用時，需考慮到產生藥物動力學交互作用的可能性。
Merocam 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。
不排除有與口服糖尿病製劑之交互作用。
副作用
曾有報告顯示，以下之不良反應可能因使用 Merocam 而產生，發生頻率列於下，發生頻率是根據臨床試驗中實際發生的事件，而不考慮是否真正由藥物引起。資料根據臨床實驗，包括 3750 個病人，每日劑量為 Merocam7.5 公絲錠劑或膠囊，治療達 18 個月(平均治療期為 127 天)。
可能因使用 Merocam 而發生的藥物不良事件，也已可從產品上市後之追蹤報告顯示出，這些罕見不良事件因發生率很難量化，所以全部被假定為發生率小於 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(昇高的胺轉換酶或 bilirubin)、打嗝、食道炎、胃及十二指腸潰瘍、隱藏性或肉眼可見之胃腸出血。
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%：血球計數不正常，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，為發生血球減少的原因。
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 Merocam，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、情緒改變。
心血管
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(血清肌氨酸酐及/或尿素增加)。
發生頻率小於 0.1%：急性腎衰竭。
視學障礙
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%：血管水腫及急性過敏反應包括類過敏性或過敏性休克反應。
懷孕與授乳
雖然臨床前試驗並未有致畸胎效果，但 Merocam 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
依文獻記載
由一廣泛的毒物學研究，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。
大部份的死亡是由於胃潰瘍及續發之穿孔導致的腹膜炎。
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，會使腸胃有傷口。使用劑量達 0.6mg/kg 以上，或終生使用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 時才發生該現象。
在 Ames test，the host mediated assay，mammalian gene mutation assay (V79/HPRT)研究中，meloxicam 無致突變反應。人類淋巴細胞所作之染色體異常分析 (chromosomal aberration assay)與老鼠骨髓核仁測試(mouse bone marrow micronucleus test)顯示，meloxicam 不會造成分裂異常反應。致癌性研究中，大鼠劑量達 0.8mg/kg 及小鼠劑量達 8mg/kg 時，未顯示有致癌的潛在性。在這些研究中，meloxicam 對軟骨沒有作用(chondroneutral)，也就是說長期使用 meloxicam 不會損害關節軟骨。
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 比舊的 NSAIDs 較少發生光毒性，但與 piroxicam 及 tenoxicam 類似。
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。
包裝
2~1000 錠塑膠瓶裝及鋁箔盒裝。
儲存於 25℃以下

本品代號：Merocam 215

華興化學製藥廠股份有限公司
彰化縣田尾鄉饒平村四維巷 128 號
服務專線：(04)8832121～6