

# “景德”免你痛錠 7.5 毫克、15 毫克 (美洛西卡)

## MELICAM Tablets 7.5 mg、15 mg (Meloxicam) “Kingdom”

### 【成分名 (中文名)】

Meloxicam (美洛西卡)

### 【劑型、含量】

錠劑：每錠含 Meloxicam (7.5 mg、15 mg)

### 【性質】

Meloxicam 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，Meloxicam 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 Meloxicam 在動物比各種典型的 NSAID 具有更好的療效安全指數。在體內，Meloxicam 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。

這些異差被認為與 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 生成 (經由 COX-2) 的作用大於凝血時 thromboxane 之生成 (經由 COX-1) 的作用，證實 Meloxicam (7.5 及 15 mg) 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 indomethacin、diclofenac、ibuprofen 與 naproxen 則會明顯抑制血小板凝集並延長出血時間。

在臨床試驗中，與其他 NSAIDs 相比，Meloxicam (7.5 mg 及 15 mg) 較少發生腸胃副作用，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 (大部份病人服用一個月)，這些臨床試驗均包括已有腸胃穿孔、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穿孔、阻塞或出血 (三者簡稱 POB) 的發生率，下表為分析結果。

由已發表於文獻之臨床試驗比較 Meloxicam 7.5 公絲及 15 公絲與 diclofenac、piroxicam 造成 POB 的累積危險率 (Kaplan-Meier estimates)。

| 治療<br>日劑量         | 治療期<br>(天) | 治療中期<br>病人數 | 治療期間<br>發生 POBs | 危險率<br>(%) | 95%信賴<br>區間 |
|-------------------|------------|-------------|-----------------|------------|-------------|
| <b>Meloxicam</b>  |            |             |                 |            |             |
| 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            |            |             |
| <b>Diclofenac</b> |            |             |                 |            |             |
| 100 公絲            | 1 - <30    | 5110        | 7               | 0.14       | 0.04-0.24   |
|                   | 30 - <91   | 493         | 2               | 0.55       | 0.00-1.13   |
| <b>Piroxicam</b>  |            |             |                 |            |             |
| 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】依文獻記載

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%。錠劑及栓劑與膠囊具生體相等性，與食物同時服用，其吸收不會改變。口服 7.5 公絲及 15 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時相似。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 0.4-1.0 mcg/ml，劑量 15 公絲者為 0.8-2.0 mcg/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 8 ml/min，廓清率在老年人較慢。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。

**較有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 0.25 mg/Kg。

尚未建立兒童使用劑量，目前僅可用於青少年與成人。

Meloxicam 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：**Meloxicam 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。

### 【禁忌】

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。

Meloxicam 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量過少的病人，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，Meloxicam 之劑量不可大於 7.5 公絲，而對於輕度或中度腎損害（即肌酐清除率大於 25 mL/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 Meloxicam 時，建議監視鋰的血中濃度。

—Methotrexate：與其他 NSAIDs 相同，Meloxicam 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 Meloxicam 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 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。

—Cholestyramine 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 CYP3A4 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。

Meloxicam 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 Meloxicam 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 Meloxicam 7.5 公絲或 15 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 Meloxicam 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。與有毒骨髓潛潛在性的藥物併用，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 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% 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（血清肌酐及/或尿素增加）。

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致畸胎效果，但 Meloxicam 不應用於懷孕與授乳期間。

## 過量

倘未有已知之解毒劑，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。

## 【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。

## 【毒物學】

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 98 mg/Kg 左右，在迷你豬大於 800 mg/Kg。靜脈注射之 LD50 值在大鼠為 52 mg/Kg，迷你豬為 100 ~ 200 mg/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 1 mg/Kg 與 3 mg/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 0.4 mg/Kg 與 9 mg/Kg 時，會使腸胃有傷口。使用劑量達 0.6 mg/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 4 mg/Kg 而兔子達

80 mg/Kg 時並未產生畸胎。大鼠劑量高於 2.5 mg/Kg 而兔子高於 20 mg/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 0.125 mg/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。對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 0.8 mg/Kg 及小鼠劑量達 8 mg/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。

#### 【貯存】

於 25°C 以下貯藏。  
請存放於兒童伸手不及處。

#### 【包裝】

7.5 mg：2 ~ 1000 錠塑膠瓶裝及鋁箔盒裝。  
15 mg：2 ~ 1000 錠塑膠瓶裝及鋁箔盒裝。

7.5 mg：衛署藥製字第 045441 號 G-7901  
15 mg：衛署藥製字第 047461 號 G-8794

**景德製藥股份有限公司**  
公司地址：台北市中山北路二段 113 號 7 樓  
土城廠廠址：台北縣土城市中央路二段 104 號