

3.98cm



MOT2-002
衛署藥製字第049184號

美息炎錠 15毫克 Meloxin® Tablets 15mg

【成分】每錠中含：
Meloxicam.....15mg

【性質】依文獻刊載
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效果。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15mg)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(7.5mg及15mg)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毫克及15毫克與diclofenac、piroxicam造成POB的累積危險率(Kaplan-Meier estimates)。

治療日劑量	治療期(天)	治療期間發生POBs	危險率(%)	95%信賴區間
Meloxicam 7.5毫克	1~<30	9636	2	0.02
	30~<91	551	1	0.00-0.13
	1~<30	2785	1	0.12
	30~<91	1683	5	0.40
15毫克	91~<182	1090	1	0.50
	182~<365	642	0	0.50
	0.50			
Diclofenac 100毫克	1~<30	5110	7	0.14
	30~<91	493	2	0.55
Piroxicam 20毫克	1~<30	5071	10	0.20
	30~<91	532	6	1.11

【藥物動力學】依文獻刊載
固體口服劑型和口服懸液劑
Meloxicam在腸胃道中吸收良好，口服後的絕對生體可用率高達89%。
錠劑，口服懸液劑和膠囊具生體相等性。
給予單一劑量的Meloxicam後，懸液劑在2小時內而固體口服劑型（膠囊和錠劑）在5-6小時內可達平均最高血中濃度。給予多次劑量後，血中濃度在3至5天內可達穩定狀態。每日一次的劑量，其血中濃度的波峰與波谷僅有微小之波動，服用劑量在7.5毫克時為0.4-1.0µg/mL，在15毫克時則為0.8-2.0µg/mL。（分別指穩定狀態下之最低血中濃度C_{min}與最高血中濃度C_{max}）。
Meloxicam在穩定狀態時，其錠劑、膠囊和口服懸液劑分別在5到6小時達最高血中濃度。
持續治療超過一年，其藥物血中濃度與第一次達穩定狀態時的濃度相同。
與食物同時服用，口服Meloxicam的吸收程度並不會改變。
栓劑
栓劑和膠囊具生體相等性。在穩定狀態時，栓劑投予後約5小時達到最高血中濃度。高低濃度之波動情形和口服劑型相似。
分佈
Meloxicam的血漿蛋白質結合率很高，主要和白蛋白結合(99%)。
Meloxicam能滲透到關節滑液，其濃度接近血中濃度的一半。
分佈體積低，平均為11L。個體差異為30-40%。
代謝
Meloxicam主要由肝臟代謝。
在尿液中可測得其四個不具藥理活性的代謝物。

最主要的代謝物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%），在體外研究顯示CYP 2C9在此代謝過程中佔有很重要的地位，而CYP 3A4同質異構酵素(isoenzyme)的作用較少。另外兩種代謝物可能與病人的過氧化酶活性有關，分別為總投與劑量的16%及4%。

排除
Meloxicam主要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5%的每日劑量以原型於糞便中排除，而極少量原型於尿中排出。
平均排除半衰期約20小時。
平均血漿廓清率為8mL/min。
線性/非線性
Meloxicam口服或肌肉注射給予，治療劑量在7.5mg至15mg時，呈現線性的藥物動力學。

特殊族群
肝/腎功能不全：
肝功能不全、輕度或中度腎功能不全者，對Meloxicam之藥物動力學並無重大的影響。在腎衰竭末期，因分佈體積增加造成游離的Meloxicam濃度較高，故單日最大劑量不得超過7.5mg。
老年人：
老年人在穩定狀態時的平均血漿廓清率較年輕人稍低。

【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】
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。
進行透析之嚴重腎衰竭病人：每日劑量不可超過7.5毫克。
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及成人。
Meloxicam每日最大推薦劑量為15毫克
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毫克。
本藥須由醫師處方使用。

【禁忌症】依文獻刊載
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)有可能產生交互過敏。
Meloxicam不可用於使用acetyl salicylic acid或其他NSAIDs後曾出現氣喘症狀、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作透析
--小於12歲的兒童
--懷孕或授乳婦

【特別注意】依文獻刊載
與其他NSAIDs相同，對曾患腸胃疾病或正使用抗凝血劑之患者應謹慎。應監視是否有胃腸症狀的病人，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，Meloxicam之劑量不可大於7.5毫克。而對於輕度或中度腎損害（即肌氨酸肝廓清率大於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，應停藥並做檢查。
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的利鈉的作用。對容易罹患心衰竭或高血壓患者之病情可能加重或惡化。
Meloxicam和其他抑制環氧化酶/前列腺素的藥物相同，會讓生殖能力受損，所以準備懷孕的婦女不建議使用。
因此，受孕困難或將接受生殖能力檢查的婦女，應考慮停用Meloxicam。
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。本藥之類似藥品曾發生心血管嚴重副作用，國人長期使用本藥之安全性尚未建立。患有心血管病變等高危險群病人，應特別謹慎使用。

【藥物交互作用】依文獻刊載

- 其他含水楊酸類(acetyl salicylic acid)的NSAIDs：併用數種NSAIDs，可能會因加乘作用，導致胃腸道潰瘍和出血的風險增加。故不建議Meloxicam和其他NSAIDs併用。
健康受試者併用aspirin（1000mg一天三次），會增加Meloxicam的濃度時間曲線下面積AUC(10%)和最高血中濃度C_{max}(24%)。此交互作用的臨床重要性仍未知。
- 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。
- 鋇：曾有報告顯示NSAIDs可增加鋇的血中濃度，（經由減少鋇的腎臟排出），使其可能達到中毒的濃度。故不建議併用鋇和NSAIDs。如果必須併用時，在開始使用、劑量調整及停用Meloxicam期間，需密切監測鋇的血中濃度。
- Methotrexate：NSAIDs會減少methotrexate的腎小管分泌，因而增加methotrexate之血中濃度。因此，使用高劑量methotrexate（每週劑量大於15mg/週）的病患，不建議併用NSAIDs。對於使用低劑量methotrexate的患者，特別是腎功能不全的患者，也須考慮併用NSAIDs和methotrexate造成的交互作用所帶來的風險。如需併用，則應監測血球計數和腎功能。若在3天內前後服用NSAIDs與methotrexate，須特別小心methotrexate的血中濃度可能上升而造成毒性增加。雖然methotrexate（15mg/週）的藥物動力學沒有因併用Meloxicam而受大幅影響，仍須注意methotrexate的血液毒性可能因併用NSAIDs而增強。
- 避孕：曾有報告顯示NSAIDs會降低子宮避孕器的效能。但仍需要進一步確認。
- 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監視腎功能。
- 抗高血壓劑（如：β 拮抗劑、ACE抑制剂、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在腸胃道會與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。
Meloxicam與制酸劑、cimetidine、digoxin及furosemide併用，並未有相關的藥物動力學交互作用被發現。
不排除有與口服糖尿病製劑之交互作用。

【副作用】依文獻刊載
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毫克或15毫克錠劑或膠囊，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的追蹤報告顯示出，這些罕見不良事件因發生率很難量化，所以全部被假設為發生率小於0.1%。

腸胃--
發生頻率大於1%：消化不良、噁心、嘔吐、腹疼、便秘、脹氣、腹瀉。
發生頻率介於0.1%及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%及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。與有毒害骨髓潛伏性的藥物併用，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、極少發生水泡反應、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1%：混亂、失去方向感、情緒改變。

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】依文獻刊載

懷孕期間禁用Meloxicam。
抑制前列腺素合成，對懷孕及/或胚胎的成長有不良影響。流行病學研究發現，在懷孕初期使用前列腺素生成抑制劑會增加流產和心臟畸形的風險。心臟畸形的絕對風險由小於1%增加至近1.5%。其風險會隨治療的劑量和時間增加而增加。在動物試驗，給予前列腺素生成抑制劑增加著床前後的失敗率及胚胎的死亡。此外，在動物試驗中，有報告指出在器官生成期給予前列腺素生成抑制劑，會增加各種畸形的機會，包括心臟血管系統。在懷孕第三期，前列腺素生成抑制劑，會增加各種畸形的機會，包括心臟血管系統。
在懷孕第三期，前列腺素生成抑制劑可能對胎兒造成：
--心肺毒性（動脈導管提前關閉及肺高壓）
--腎功能不全，可能進展成併有oligo-hydroamniosis之腎衰竭
對懷孕末期的婦女及新生兒則可能會導致：
--出血時間可能延長
--抑制子宮收縮造成生產延遲或生產時間延長
雖然目前尚無Meloxicam的直接相關資料，然而由於已知NSAIDs類藥物會分泌到母乳中，因此授乳期間應避免使用。

【過量】依文獻刊載
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】依文獻刊載
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。

大部分的死亡是由於胃潰瘍及潰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及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。在大鼠的口服生殖試驗中顯示，在母體毒性劑量為1mg/kg或更高時會造成排卵減少，抑制著床及胚胎毒性（再吸收增加）。
動物試驗時的劑量是臨床使用劑量(7.5-15mg)的10到5倍（以75公斤的人來計算）。前面已敘述過，使用任何前列腺素合成抑制劑會在懷孕末期對胎兒產生毒性。

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）與老鼠骨髓微核測試（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。

【保存上之注意】
1. 本藥應置於小兒伸手不及處。
2. 室溫25℃以下儲存。
3. 請在有效期限內使用。

【包裝】
2~1000錠PTP鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。



永信藥品工業股份有限公司
YUNG SHIN PHARMACEUTICAL INDUSTRIAL CO., LTD.
公司地址：台中市大甲區中山路1段1191號
電話：(04) 26875100
台中幼獅廠：台中市大甲區日南里工九路27號

2153815

2153815