

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3
聯絡人員：劉小姐
聯絡電話：02-25700064 分機：23323
聯絡傳真：02-25798587
電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國112年06月12日

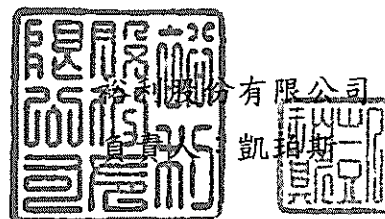
發文字號：112 裕字-第000959號

主旨：本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之藥品「Mobic (R) Tablets 7.5mg (骨敏捷(R)錠7.5毫克(希臘廠))(衛署藥輸字第025746號)、Mobic (R) Tablets 15mg(骨敏捷(R)錠15毫克(希臘廠))(衛署藥輸字第025747號)」外盒及仿單變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之藥品「Mobic (R) Tablets 7.5mg(骨敏捷(R)錠7.5毫克(希臘廠))(衛署藥輸字第025746號)、Mobic (R) Tablets 15mg(骨敏捷(R)錠15毫克(希臘廠))(衛署藥輸字第025747號)」，承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品外盒及仿單變更，製造廠由 BOEHRINGER INGELHEIM ELLAS A. E 變更為 BOEHRINGER INGELHEIM HELLAS SINGLE MEMBER S. A. 外盒前後變更對照表及新版仿單請參閱公文第2-20頁。新包裝變更起始批號如下：
 1. Mobic (R) Tablets 7.5mg：E43141。
 2. Mobic (R) Tablets 15mg：E57629。
- 三、特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文及相關文件。



台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 函

地 址：台北市民生東路三段2號12樓
承辦人：陳韻安
電 話：02-2512-9595

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

發文日期：中華民國 112 年 6 月 6 日

發文字號：(112) 百總字第 080 號

附 件：

請 貴公司函轉 MOBIC 7.5MG/15MG (即 骨敏捷®錠 7.5 毫克/15 毫克)使用單位為荷，行文內容如下：

主旨：有關 MOBIC 7.5MG/15MG (即 骨敏捷®錠 7.5 毫克/15 毫克)之仿單及外盒變更，說明如下，請查照！

說明：

- 一、 承蒙 貴院支持與採購 MOBIC 7.5MG/15MG (即 骨敏捷®錠 7.5 毫克/15 毫克)，以下簡稱為『本產品』)，謹此至上十二萬分謝意。
- 二、 本產品外盒與仿單變更係為變更製造廠資訊變更，外盒前後變更對照表及新版仿單請參閱公文第 2-20 頁。
- 三、 本產品外盒與仿單變更，首批批號為 E43141 (7.5mg)與 E57629 (15mg)，將於即日起陸續開始供應至 貴院使用。
- 四、 敬請 貴院諒解因仿單變更所造成的不便，前述說明若有其他疑問與意見，尚請不吝來電賜教。

五、

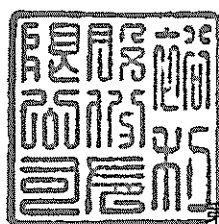
敬祝醫安！

內文至此

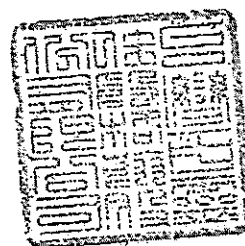
敬祝商祈

台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

代表人：邱建誌



第1頁



外盒變更前後比對表

變更前外盒	變更後外盒												
<p align="center">變更前製造廠資訊</p> <p align="center">BOEHRINGER INGELHEIM ELLAS A.E. 5TH KM, PAIANIA-MARKOPOULO,194 00 KOROPi, GREECE</p>	<p align="center">變更後製造廠資訊</p> <p align="center">BOEHRINGER INGELHEIM HELLAS SINGLE MEMBER S.A. 5TH KM PAIANIA-MARKOPOULO, KOROPi ATTIKI, 19441, GREECE</p>												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; background-color: #f4a460;"></td> <td style="padding: 5px;"> <p>Mobic® Tablets 7.5 mg 700 (10 X 70) tablets</p> <p>For indications and dosage see enclosed leaflet</p> </td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;"> <p>Each tablet contains meloxicam 7.5 mg</p> </td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;"> <p>Manufactured by Boehringer Ingelheim Ellas A.E. 5th Km, Paiania-Markopoulo, 194 00 Koropi, Greece For Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein, Germany</p> </td> </tr> </table>		<p>Mobic® Tablets 7.5 mg 700 (10 X 70) tablets</p> <p>For indications and dosage see enclosed leaflet</p>		<p>Each tablet contains meloxicam 7.5 mg</p>		<p>Manufactured by Boehringer Ingelheim Ellas A.E. 5th Km, Paiania-Markopoulo, 194 00 Koropi, Greece For Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein, Germany</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; background-color: #f4a460;"></td> <td style="padding: 5px;"> <p>Mobic® Tablets 7.5 mg 700 (10 X 70) tablets</p> <p>For indications and dosage see enclosed leaflet</p> </td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;"> <p>Each tablet contains meloxicam 7.5 mg</p> </td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;"> <p>Manufactured by Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A. 5th Km Paiania-Markopoulo, Koropi Attiki, 19441, Greece For Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein, Germany</p> </td> </tr> </table>		<p>Mobic® Tablets 7.5 mg 700 (10 X 70) tablets</p> <p>For indications and dosage see enclosed leaflet</p>		<p>Each tablet contains meloxicam 7.5 mg</p>		<p>Manufactured by Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A. 5th Km Paiania-Markopoulo, Koropi Attiki, 19441, Greece For Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein, Germany</p>
	<p>Mobic® Tablets 7.5 mg 700 (10 X 70) tablets</p> <p>For indications and dosage see enclosed leaflet</p>												
	<p>Each tablet contains meloxicam 7.5 mg</p>												
	<p>Manufactured by Boehringer Ingelheim Ellas A.E. 5th Km, Paiania-Markopoulo, 194 00 Koropi, Greece For Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein, Germany</p>												
	<p>Mobic® Tablets 7.5 mg 700 (10 X 70) tablets</p> <p>For indications and dosage see enclosed leaflet</p>												
	<p>Each tablet contains meloxicam 7.5 mg</p>												
	<p>Manufactured by Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A. 5th Km Paiania-Markopoulo, Koropi Attiki, 19441, Greece For Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein, Germany</p>												

*為製作變更比對表僅擷取部分外盒資訊，請以完整外盒為主。



外盒





Boehringer
Ingelheim

骨敏捷® 錠 7.5 毫克/15 毫克(希臘廠)

Mobic® Tablets 7.5 mg/15 mg

衛署藥輸字第 025746 號

衛署藥輸字第 025747 號

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

每錠含

4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-

1,1-dioxide (= meloxicam) 7.5 毫克或 15 毫克

賦形劑

sodium citrate dihydrate, lactose monohydrate, cellulose microcrystalline, Povidone

K25, silica colloidal anhydrous, crospovidone, magnesium stearate

1. 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。

幼年型類風濕性關節炎(JRA)病患(體重≥ 60 公斤)之症狀治療。

2. 用法用量

本藥需由醫師處方使用



Boehringer
Ingelheim

不良反應可能因劑量和治療時間增長而增加，所以應儘量縮短治療時間並使用最低的有効劑量。

疼痛性骨關節炎、類風濕性關節炎以及僵直性脊椎炎

MOBIC 之成人每日總劑量應以單一劑量投與；無論何種劑型其每日最大劑量為 15 mg。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，可依據實際治療效果減少至每日 7.5 毫克。

幼年型類風濕性關節炎

每日 7.5 毫克 1 錠用於體重≥ 60 公斤的病患。

投予高於每日建議劑量並無額外效益(請見臨床試驗)

MOBIC® 錠劑可提供的劑量不適用於體重未滿 60 公斤的病患

特殊族群

較可能發生不良反應之病人，例如：有腸胃道疾病之病史、或有心血管疾病之危險因子，治療之起始劑量應為每日 7.5 毫克，請見“特別警示和注意事項”。具輕度或中度腎功能不全(即肌氮酸酐廓清率大於 25 ml/min)之病人不需減低劑量。MOBIC 禁用於未做透析之嚴重腎功能不全病人(請見“禁忌”)。腎衰竭末期進行血液透析之病人：每日最大劑量不可超過 7.5 毫克。

給藥方法

MOBIC 錠劑與水或其他液體及食物同時吞服。

關於攪碎藥錠混合於食物或液體的作用，目前並無充分資訊。

藥錠折半刻痕不可用於拆分 7.5 毫克為較小劑量。7.5 毫克藥錠折半僅供易於吞服使用。

4. 禁忌

對 meloxicam 及其任何賦形劑已知會過敏者。

使用 acetyl salicylic acid 或其他非類固醇抗炎藥物(NSAIDs)後曾出現氣喘症、鼻息肉、血管水腫或蕁麻疹之病人，因為可能產生交叉過敏。

- 冠狀動脈繞道手術(CABG)手術前中後的疼痛(Peri-operative pain)。
- 活動性或近期有胃腸道潰瘍或穿孔(潰瘍/穿孔)
- 活動性發炎性腸道疾病〔克隆氏病(Crohn's Disease)或潰瘍性結腸炎〕
- 嚴重肝功能不全
- 嚴重腎功能不全而未做透析
- 明顯胃腸道出血，近期有腦血管出血或已確立的全身性出血疾病
- 嚴重無法控制之心衰喘
- 懷孕或授乳婦
- 因罕見遺傳疾病不適合使用本藥之賦形劑時(請見特別警示和注意事項欄)。
- 進行冠狀動脈繞道手術 Coronary artery bypass graft, CABG) 之後 14 天內禁用本藥。

5 特別警示和注意事項

胃腸作用
與其他 NSAIDs 相同，無論病人有無發生警告症狀或曾患有嚴重腸胃疾病，在治療期間任何時間都有可能發生胃腸出血、潰瘍或穿孔，甚至有致死的危險性，通常發生在老年患者會較為嚴重。
對曾患腸胃疾病之病患應謹慎。應監視已有胃腸症狀的病人，病人若發生腸胃道潰瘍或出血時應停藥。

皮膚反應

使用 MOBIC 曾有少數的病人發生嚴重的皮膚反應，其中某些為致死性，包括剝落性皮炎、史蒂文斯-強生氏症候群(Stevens-Johnson syndrome)和毒性表皮壞死性溶解。病人在治療初期出現這些反應的危險性最高，大部份病例是在治療的第一個月內出現這類反應。以 MOBIC 治療的病人，一出現皮疹、黏膜損害或任何其他的過敏徵兆，應立即停藥。

心血管作用

所有 NSAIDs (包括 COX-2 選擇性非選擇性抑制劑)可能會增加嚴重心血管血栓事件、心肌梗塞及中風的危險性，有些可能會致死。危險性會隨使用期間的增長而增加。對於罹患心血管病或具心血管疾病之危險因子的病患可能具有較

高的危險性。

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人群病人，應特別謹慎使用。

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是相對風險，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，即使在此之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。

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。

最近發生心肌梗塞的病人

觀察性研究顯示，在心臟梗塞後使用 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，心臟梗塞後使用 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。



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。

高血壓

NSAID 類藥物（包括 MOBIC）會引起高血壓或使既有的高血壓惡化，且任一情況都可能會提高出現心血管事件的發生率。使用血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、thiazide 利尿劑或環利尿劑的病人，同時使用 NSAID 類藥物，可能會干擾前述療法的反應[請參見藥物交互作用]。

應在展開 NSAID 治療及整個療程期間監控血壓(BP)。

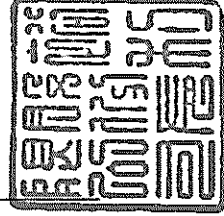
腎臟作用

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。

年長者、脫水病人、患有充血性心臟衰竭、肝硬化、腎病症候群及腎疾病、併用利尿劑、血管收縮素轉化酶抑制劑(ACE inhibitor)或血管收縮素 II 接受器拮抗劑(angiotensin II receptor antagonist)，或所動的手術其過程會使血容積過少的病人，極有可能發生這樣的危險性。所以這類病人在治療開始，必須小心監視其腎功能包括排尿量。

對極少數的病例中，NSAIDs 可能造成間質性腎炎、腎絲球性腎炎、腎髓質壞死或腎病候群。

腎衰竭末期進行血液透析之病患，MOBIC 之劑量不可超過 7.5 毫克，而對於輕度或中度腎功能不全(即肌酐清除率大於 25 ml/min)之患者不需減低劑



量。

高血鉀

在使用 NSAID 類藥物的病患中，甚至是某些無腎功能不全者，都曾發現血清鉀濃度升高，包括高血鉀症。在腎功能正常的病患中，這些作用是因為低腎素醛固酮分泌不足而造成。

水分滯留與水腫

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，對容易罹患心衰或高血壓患者之病情可能加重或惡化。對具這類危險性的病人，應給予臨床監測。

肝臟作用

與大多數其他 NSAIDs 相同，已有報告顯示在血清中氯轉換酶·(transaminases)或其他肝臟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，若不常值大幅且持續時，應停藥且做檢查。

此外，曾有報告出現罕見可能致命的嚴重肝損傷，包括猛暴性肝炎、肝壞死和肝功能衰竭案例出現。應告知病人肝毒性的警語和症狀（例如，噁心，疲勞、嗜睡、腹瀉、瘰癧、黃疸、右上腹壓痛和“類流感”症狀）。

對於輕度或中度肝臟功能不全的患者不需調整劑量。

對臨床上穩定的肝硬化患者，其劑量無須減低。

年老患者使用

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測。與其他 NSAIDs 相同，meloxicam 治療年老患者需謹慎，因年老患者比較容易罹患腎、肝或心臟功能損害。

生育能力受損

Meloxicam 和其他抑制環氧化酶 / 前列腺素合成的藥物相同，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。

半乳糖不耐症

MOBIC 錠劑 7.5 毫克每日建議最大劑量含有 47 毫克的乳糖(lactose)。

具半乳糖不耐症之罕見遺傳性情況(如半乳糖血症)患者，禁用本藥。

MOBIC 錠劑 15 毫克每日建議最大劑量含有 20 毫克的乳糖(lactose)。

具半乳糖不耐症之罕見遺傳性情況(如半乳糖血症)患者，禁用本藥。

發炎與發燒的隱藏作用

MOBIC 的藥理活性會降低發炎情況(可能也包含發燒)，可能會降低透過症狀診斷感染的情況。

檢驗數據監測

由於接受長期 NSAID 治療的病患在嚴重腸胃道出血、肝毒性與腎損傷發生時可能不會有警示症狀或徵象，應考慮對病人定期監測全血細胞計數 (CBC) 與血清生化檢查[請見特別警示和注意事項]。

有關需要特別注意之藥物交互作用，請參閱“藥物交互作用”欄。

6 不良反應曾有報告顯示，以下之不良事件可能與使用 MOBIC 有關。可能因使用 MOBIC 而發生的藥物不良反應，也已可從產品上市後之追蹤報告顯示出。

血液及淋巴系統障礙

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、貧血。與有潛在性骨髓毒性的藥物併用，尤其是 methotrexate，是造成血球減少的易發因子。

免疫系統障礙

過敏反應、類過敏反應、其他的立即性過敏。

精神障礙

混亂、失去方向感、情緒改變。

神經系統障礙

眩暈、嗜睡、頭痛。

眼睛障礙

視覺障礙包括視力模糊、結膜炎。

耳及迷路之障礙

眩暈、耳鳴。

心臟障礙

心悸。

血管障礙

血壓上升、潮紅。

呼吸、胸及縱膈障礙

對 aspirin 或其他 NSAIDs 過敏者可能引起氣喘發作。

胃腸障礙

胃腸穿孔、隱藏性或肉眼可見之胃腸出血、胃及十二指腸潰瘍、結腸炎、胃炎、食道炎、口腔炎、腹痛、消化不良、腹瀉、噁心、嘔吐、便秘、脹氣、打嗝。

胃腸出血、潰瘍或穿孔可能有潛在致命的危險性。

肝膽障礙

肝炎、肝功能指數異常(轉胺酶或膽色素上升)

皮膚及皮下組織障礙

毒性表皮壞死剝解、史蒂文生-強生氏症候群 (Stevens-Johnson syndrome)、血管性水腫、皮膚炎、水皰反應、多形紅斑、皮疹、光敏感反應、搔癢。

腎臟及泌尿障礙

急性腎衰竭、腎功能指數不正常(血清肌酸酐及/或尿素增加)。

使用 NSAIDs 可能與排泄障礙包括急性尿滯留。

生殖系統及乳房疾患

女性不孕、排卵延遲。

一般障礙及投與部位的狀況

水腫

小兒族群

在三項臨床試驗中有 387 名少關節型與多關節型幼年型類風濕性關節炎病患接受每日劑量範圍介於 0.125 至 0.375 mg/kg 的 MOBIC 治療。這些試驗包含有兩項 12 週、多中心、雙盲、隨機分配之第三期試驗(其一有 12 周開放性延遲期，另一則有 40 週延遲期)，以及一項為期 1 年的開放性第二期 PK 試驗。

這些 MOBIC 兒童試驗中觀察到的不良事件，在性質上與成人臨床試驗經驗觀察到的結果相近，僅是在發生頻率有所差異。不過下列最常見的不良事件如腹痛、嘔吐、腹瀉、頭痛以及發熱在兒童試驗的發生頻率高於成人試驗。皮膚發生於七名 (<2%) 接受 MOBIC 治療的病患。試驗期間未發現非預期不良事件。不良事件未顯示有年齡層或性別等亞群效應。

7 藥物交互作用

- 其他的前列腺素合成酶抑制劑(PSI)包括糖質皮質素和水楊酸類 (acetylsalicylic acid)；併用前列腺素合成酶抑制劑(PSIs) 會因加乘作用而增加胃腸道潰瘍和出血的危險，故不建議併用，也不建議 meloxicam 和其他 NSAIDs 併用。

健康受試者併用 aspirin (1000 mg 一天三次)，會增加 meloxicam 的濃度時，間曲線下面積 AUC (10%) 和最高血漿濃度 C_{max} (24%)。此交互作用的臨床重要性仍未知。

- 口服抗凝劑、全身性作用的 heparin、血栓溶解劑：會增加出血之危險性。若併用無法避免，應密切監視它們對於凝血功能之影響。

- 抗血小板劑與選擇性血清再回收抑制劑(SSRIs)：會經由抑制血小板功能而增加出血的危險。

- 鋰：曾有報告顯示 NSAIDs 可增加鋰的血漿濃度，(經由減少鋰的腎臟排出)，使其可能達到中毒的濃度。故不建議併用鋰和 NSAIDs。如果必須併用時，在開始使用、劑量調整及停用 meloxicam 期間，須密切監測鋰的血漿濃度。

- 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 15 mg / 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病患，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 天之內前後服用 NSAIDs 與 methotrexate，須特別小心 methotrexate 的血漿濃度可能上升而造成毒性的增加。雖然 methotrexate (15 mg / 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，但仍需更進一步確

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 MOBIC 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。

- NSAIDs 和血管收縮素 II 接受器拮抗劑(angiotensin II Receptor Antagonists)及血管收縮素轉化酶抑制劑(ACE inhibitors)，會產生協同作用，而使腎小球濾過減少。對腎臟已受損的病患，此作用可能會導致急性腎衰竭。

- Chloestryamine 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。

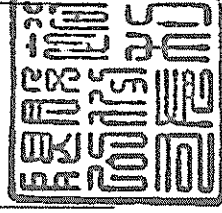
- Pemetrexed: 當 meloxicam 與 pemetrexed 併用於肌氯酸酐廓清率介於 45 至 75 ml/min 之病人時，於投與 pemetrexed 前 5 天，投與當天，至投與後二天的期間，應暫停給與 meloxicam。若必需併用時，應嚴密監測病患，特別是骨髓抑制劑及腸胃道不良反應。當病人之肌氯酸酐廓清率低於 45 ml/min 時，不建議併用 meloxicam 與 pemetrexed。

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。併用如口服抗糖尿病藥物 (sulphonylurea 類、nateglinide) 時預期會經由 CYP 2C9 發生交互作用，造成這類藥物以及 meloxicam 的血漿濃度升高。對於同步使用 meloxicam 與 sulphonylurea 類或 nateglinide 藥物的病患，應小心監控低血糖狀況。

MOBIC 與利尿劑、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。

8 使用於特殊族群

生育力、懷孕與授乳
懷孕期間禁用 MOBIC。
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、心臟畸形和腹裂畸形 (gastrochisis) 的危險。心臟畸形的絕對危險由小於 1% 增加至近 1.5%。其危險性會隨治療的劑量和時間增加而增加。在臨床前研究，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，在臨床前研究中，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，可能進展成伴有 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，即使在很低的劑量亦可能出現抗凝集作用。
 - 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 MOBIC 在人類的直接相關資料，然而由於已知 NSAIDs 類藥物會分泌到母乳中，因此授乳的婦女禁忌使用。

Meloxicam 和其他抑制環氧化酶 / 前列腺素的藥物相同，可能導致生殖能力受損，所以準備懷孕的婦女不建議使用。Meloxicam 可能延遲排卵。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。

對開車與機器操作能力的影響

尚未針對本藥是否會影響開車與機器操作的能力進行研究。不過，應告知病患，他們在接受 MOBIC 注射液治療期間可能出現視力障礙包括視力模糊、頭昏、嗜睡、眩暈及其他中樞神經系統等不良副作用。因此，開車與機器操作時應特別謹慎。病患若發生這些副作用，務必避免開車或機器操作等有潛在危險性的工作。

10 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。

12 臨床藥理學

性質

MOBIC 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，

MOBIC 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合成。

在大鼠關節炎實驗模型中，比較致炎劑量與抗發炎之有效劑量，證實 MOBIC 在動物比各種典型的 NSAID 具有更好的療效安全指數。在體內，MOBIC 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 合成(經由 COX-2)的作用大於凝血時 thromboxane 之合成(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 indomethacine、diclofenac、ibuprofen 與 naproxen 則會明顯抑制血小板凝集並延長出血時間。

藥物動力學

吸收

Meloxicam 在腸胃道中的吸收良好，口服後的絕對生物體可用率高達約 90%。

錠劑，口服懸液劑和膠囊具生物相等性。

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 小時內可達中位數最高血漿濃度。

與食物同時服用或使用無機鹽類制酸劑，口服 meloxicam 的吸收程度並不會改變。當治療劑量在 7.5 mg 至 15 mg 時以口服投予後，會呈現劑量線性。

給予多次劑量後，血漿濃度在 3 至 5 天內可達穩定狀態。

每日一次的劑量，其平均血漿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 - 1.0 µg/mL，在 15 毫克時則為 0.8 - 2.0 µg/mL (相對應為穩定狀態下之最低血漿濃度 C_{min} 與最高血漿濃度 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 小時達平均最高血漿濃度。

分佈

Meloxicam 的血漿蛋白結合率很高，主要和蛋白結合（99%）。Meloxicam 能滲透到關節滑液，其濃度接近血漿濃度的一半。分佈體積低，即肌肉注射或靜脈注射後約為 11 L，並有 7-20% 的個體差異。Meloxicam (7.5 to 15 mg) 口服劑量多次投予後的分佈體積約為 16 L，變異係數範圍為 11-32%。

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%），在體外研究顯示 CYP 2C9 在此代謝過程中佔有重要的地位，而 CYP 3A4 同質異構酶素 (isozyme) 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%。

排泄

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。在口服、肌肉注射及靜脈注射後之平均排除半衰期在 13 及 25 小時之間變動。口服單一劑量、靜脈或直腸投予後之血漿廓清率約為 7-12 mL/min。

特殊族群

肝/腎功能不全病人：
肝功能不全或輕度腎功能不全，兩者都不會對 meloxicam 的藥物動力學有實質的影響。中度腎功能不全病人有顯著較高的藥物清除率。在腎衰竭末期病人可觀察到蛋白結合率降低。在腎衰竭末期，因分佈體積增加造成游離的 meloxicam 濃度較高。

老年人：

男性老年人表現出與年輕男性相似的平均藥物動力學參數。女性老年人則比年輕男性及女性有較高的 AUC 值及較長的排除半衰期。老年人在穩定狀態時的平均血漿廓清率較年輕人稍低。

小兒族群：

在一項包含 36 名兒童的試驗中，共有 18 名接受 0.25 mg/kg BW 口服懸液劑型的兒童進行動力學量測。低齡組(年齡 2 至 6 歲, n = 7)的最高血漿濃度 C_{max} (-34%) 以及 AUC_{0-24} (-28%) 傾向低於高齡組(年齡 7 至 14 歲, n = 11)，而經過體重標準化的藥清率傾向於低齡組較高。相較於成人既有數據的比較指出，血漿濃度至少在高齡組兒童和成人之間為相近。兩組的血漿排除半衰期(13 h)相近，並傾向少於成人的結果(15-20 h)。

13 毒物學

由一廣泛的毒物學研究，確認 meloxicam 具有可接受的 safety index。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潰瘍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 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。在大鼠的口服生殖試驗中顯示，在母體毒性劑量為 1 mg/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（7.5-15 mg）的 10 到 5 倍（以 75 公斤的人來計算）。前面已敘述過，使用任何前列腺素生成抑制劑會在懷孕末期對胎兒產生毒性。動物試驗顯示 meloxicam 可在哺乳大鼠的乳汁中被發現。

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。

14 臨床試驗

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 在臨床上述成上腸胃道穿孔、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	治療期 日劑量 (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 毫克	1 - <30	9636	2	0.02	0.00 - 0.05
		30 - <91	551	1	0.05	0.00 - 0.13
	15 毫克	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 毫克	1 - <30	5110	7	0.14	0.04 - 0.24
		30 - <91	493	2	0.55	0.00 - 1.13
Piroxicam						

20 毫克	1 - <30	5071	10	0.20	0.07 - 0.32
	30 - <91	532	6	1.11	0.35 - 1.86

小兒族群

過去曾在兩項為期12週的雙盲、平行分組、活性對照試驗中，以年齡2歲以上的少關節/多關節病程幼年型類風濕性關節炎病患為對象，評估使用 MOBIC® 治療這些病患的症狀。

這兩個試驗都包含三個組別，分別是：naproxen 以及 meloxicam 的兩種劑量。兩試驗中，meloxicam 劑量組起始於每日每公升 0.125 毫克(最高 7.5 毫克)或每日每公升 0.25 毫克(最高 15 毫克)，而 naproxen 組起始劑量為每日每公升 10 毫克。其中一個試驗在12週給藥期間全程採用上述劑量，而另一個試驗於4週後劑量調升至 meloxicam 為每日每公升 0.25 毫克與每日每公升 0.375 毫克(最高 22.5 毫克)，以及 naproxen 為每日每公升 15 毫克。

療效分析採用美國風濕病醫學會兒童改善30%指標(ACR Pediatric 30 responder)有反應者定義；該指標結合了父母與主持人評估結果、發病關節數與活動範圍受限的關節數，以及紅血球沉降速率。兩試驗全部三組的有反應者佔比相近，而 meloxicam 兩劑量組之間則未觀察到差異。

包裝

7.5 毫克錠劑：4 - 1000 錠鋁箔盒裝。

15 毫克錠劑：2 - 1000 錠鋁箔盒裝。

請存放於兒童伸手不及處！

儲存於 30°C 以下。

製造廠/廠址

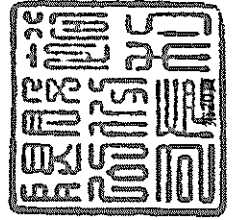
Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th Km Patania-Markopoulo, Koropi Attiki, 19441, Greece

國外許可證持有者

Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Germany



藥商/地址
台灣百靈佳敏格翰股份有限公司
台北市中山區民生東路三段2號12樓
修訂日期：2018年7月
核定日期：2019年6月



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號
聯絡人：林中煒
聯絡電話：(02)2787-8253
傳真：(02)2653-2072
電子郵件：jwlin@fda.gov.tw

104



台北市民生東路三段2號12樓

受文者：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

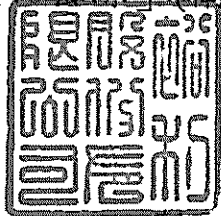
發文日期：中華民國111年6月30日
發文字號：衛授食字第1119018478號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：有關貴公司申請「必康平錠40公絲」(衛署藥輸字第023162號)等6張藥品許可證之製造廠名稱及地址變更一案(案號：1119018478)，本部同意，請查照。

說明：

- 一、復貴公司111年4月11日111百(登)字第091號藥品變更登記申請書。
- 二、核准變更項目：製造廠「BOEHRINGER INGELHEIM ELLAS A.E.」名稱變更為「BOEHRINGER INGELHEIM HELLAS SINGLE MEMBER S.A.」，其地址變更為「5TH KM PAANIA-MARKOPOULO, KOROPi ATTIKI, 19441, GREECE」。
- 三、核准變更許可證如下：(共6張)

(一)「必康平錠40公絲」(衛署藥輸字第023162號)。



- (二)「必康平錠80公絲」(衛署藥輸字第023161號)。
- (三)「複必康平錠40/12.5毫克」(衛署藥輸字第023654號)。
- (四)「複必康平錠80/12.5毫克」(衛署藥輸字第023649號)。
- (五)「骨敏捷錠15毫克(希臘廠)」(衛署藥輸字第025747號)。
- (六)「骨敏捷錠7.5毫克(希臘廠)」(衛署藥輸字第025746號)。

正本：台灣百靈佳般格翰股份有限公司

副本：

部長陳時中