

警語：

心血管栓塞事件

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



博疏痛膠囊/膜衣錠

Ponstan Kapsels / F.C. Tablets

250 mg 內衛藥製字第001043號
500 mg 衛署藥製字第008774號

1. 品名

博疏痛膠囊/膜衣錠

2. 成分

有效成分：Mefenamic acid

Mefenamic acid 有以下製劑：

膠囊，每粒含Mefenamic acid 250毫克

膜衣錠，每粒含Mefenamic acid 500毫克

3. 劑型

膠囊劑、膜衣錠劑

4. 臨床特性

4.1 適應症

經痛、經血過多、鎮痛、抗炎、解熱

4.2 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

如果發生胃腸不適，mefenamic acid 口服劑型可以隨餐服用。

成人及14歲以上青少年之輕度至中度疼痛/類風濕性關節炎/骨關節炎：每日三次，每次500 mg。

經痛：每日三次，每次500毫克。在開始經痛時便開始給藥，並根據醫師的判斷，在症狀持續時繼續服藥。

月經過多：每日三次，每次500毫克。在出血及相關症狀出現時便開始服藥，並根據醫師的判斷繼續服藥。

史德耳氏病(Still's Disease)或6個月至14歲嬰兒與兒童的退燒作用：每日每公斤體重19.5-25毫克，分三次服用。

4.3 禁忌

對mefenamic acid或本品任何成分過敏之患者禁止使用本藥。

由於mefenamic acid與aspirin或其他非類固醇抗發炎藥之間可能有交叉過敏反應，所以mefenamic acid禁用於使用這些藥物會引發支氣管痙攣、過敏性鼻炎或蕁麻疹等症狀之患者。

胃腸道有活動性潰瘍或慢性發炎之患者，禁用本藥。有腎臟病的患者也要避免使用本藥。

治療冠狀動脈繞道手術(CABG)手術前後(尤其術後14天內)之疼痛(見警語)。

有嚴重肝腎衰竭之患者。

有嚴重心衰竭之患者。

4.4 特殊警語及注意事項

Mefenamic acid應避免與全身性非aspirin的NSAIDs同時使用，包括COX-2抑制劑在內。同時使用兩種全身性NSAIDs可能會增加胃腸道潰瘍和出血頻率。

心血管效應

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的患者，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。

NSAIDs可能會使嚴重而可能致死之不良心血管(cardiovascular, CV)血栓事件、心肌梗塞與中風的發生風險增加。此種風險會隨使用期間遞增。無論病人有無已知CV疾病或CV危險因子，此種風險的相對增加似乎相似。然而，有CV疾病或CV危險因子的患者，由於在基線時的發生率較高，其絕對發病率風險比較高。為將接受mefenamic acid治療之患者發生CV不良反應的潛在風險減至最低，應使用最低有效劑量，作為期最短的治療。醫師和患者應留意此類事件的發生，即使以前沒有CV症狀亦然。患者應被告知嚴重CV毒性的徵象與症狀，以及萬一發生時所該採取的步驟(見禁忌)。

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梗塞之症狀。

高血壓

如同所有NSAID一樣，mefenamic acid可能導致發生新的高血壓或使原本的高血壓惡化，其中任何一種情況都可能增加CV事件的發生率。因此對於有高血壓的患者，應謹慎使用NSAIDs(包括mefenamic acid在內)。在開始mefenamic acid治療及整個治療過程中均應密切監測血壓。

液體滯留、心臟衰竭與水腫

如同其他抑制前列腺素合成的藥物一樣，有些患者接受NSAIDs(包括mefenamic acid在內)治療後會發生液體滯留與水腫。因此，對於心臟功能不正常，以及有其他疾病以致容易發生液體滯留或因液體滯留而惡化的患者，應謹慎使用mefenamic acid。對於有充血性心臟衰竭或高血壓的患者，應密切監視之。

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。

胃腸道效應

如果發生腹瀉，應減低劑量或暫時停藥。某些患者再度使用本藥時，有可能會再發生腹瀉症狀。

非類固醇抗發炎藥(包括mefenamic acid)可能會引起嚴重而可能致死的胃腸道不良反應，包括胃、小腸或大腸發炎、出血、潰瘍及穿孔。若服用本藥的患者發生胃腸出血或潰瘍，即應停止治療。接受NSAID治療時容易發生此類胃腸道併發症的高危險群是老年人、有CV疾病者、同時使用aspirin、皮質類固醇、選擇性血清素再吸收抑制劑者、攝入酒精者或有活動性胃腸道疾病如潰瘍、胃腸道出血或發炎性疾病的病史者。因此，對於這些患者應謹慎使用mefenamic acid(見禁忌)。

皮膚反應

曾有極少數報導指出，嚴重而可能致死的皮膚反應可能與使用NSAIDs(包括mefenamic acid)有關，這些反應包括剝落性皮膚炎、Stevens-Johnson syndrome及毒性表皮壞死溶解。在治療初期發生這些事件的風險最高，此種事件大多在治療的第一個月內發生。一出現皮疹、黏膜病灶或其他任何過敏徵象時，即應停用mefenamic acid。

實驗室檢驗

服用mefenamic acid之後，使用diazotablet試驗來檢測尿液膽色素可能會得到偽陽性反應。如果懷疑有膽尿症，應採用其他的診斷方法來確認，例如哈利森點試驗(Harrison spot test)。

腎臟效應

在極少數案例，NSAIDs(包括mefenamic acid)可能會引起間質性腎炎、腎絲球炎、腎乳頭壞死及腎病性候群。NSAIDs抑制腎臟前列腺素的合成；而在腎血流和血容量減少的情況下，腎臟前列腺素在維持腎臟灌注方面扮演了支持的角色。對這些患者投予NSAID可能會引發明顯的腎臟功能代償失調。停止NSAIDs治療後，腎功能通常可恢復至治療前的狀態。容易發生這些反應的高危險群包括有充血性心臟衰竭、肝硬化、腎病性候群、明顯腎臟疾病的患者及老年人。此類患者在使用NSAID治療期間應接受密切的監測。

停止非類固醇抗發炎藥(NSAID)治療之後，患者的腎功能通常便可恢復到治療之前的狀態。由於mefenamic acid的代謝物主要經由腎臟排泄，所以腎功能明顯受損之患者不可使用本藥。

血液效應

Mefenamic acid會抑制血小板凝集，並且會延長接受warfarin治療之患者的凝血時間(見藥品交互作用及其他交互作用)。

肝臟效應

服用NSAID類藥品(包括：mefenamic acid)之患者中，最高有15%可能發生單一或多項肝功能指數略為增加之情形。繼續治療以後，這些檢查值異常現象可能會惡化，保持不變，或只是短暫現象。在NSAID類藥品之臨床試驗中，約有1%之患者通報ALT或者AST顯著升高(約為正常值上限之3倍以上)。此外，曾被通報之罕見嚴重肝臟不良反應案例，包括：黃疸及致命之猛烈性肝炎、肝壞死、肝衰竭，其中一些為死亡案例。在mefenamic acid治療期間，若患者出現肝功能異常之病徵及/或症狀，或肝功能指數異常時，應評估患者是否發展成更嚴重之肝臟不良反應。如果實驗室檢查結果持續異常或惡化，若出現肝病之臨床病徵及症狀，或出現全身性症狀(例如：嗜伊紅性白血球增加、皮疹等)，便應立即停藥。

同時使用口服抗凝劑

併用非類固醇抗發炎藥包括mefenamic acid和口服抗凝劑會增加胃腸道和非胃腸道出血風險，併用時應謹慎。口服抗凝劑包括warfarin/coumarin類和新型口服抗凝劑(例如apixaban、dabigatran、rivaroxaban)。服用warfarin/coumarin類抗凝劑的患者必須監測抗凝/國際標準化比值(見藥品交互作用及其他交互作用)。

4.5 藥品交互作用及其他交互作用

乙醯水楊酸：Mefenamic acid會干擾低劑量aspirin的抗血小板作用，因此，可能會干擾aspirin在CV疾病預防治療方面的效果。

抗凝劑：已證實mefenamic acid會將warfarin從蛋白質結合部位置換出來，增強患者對於口服抗凝劑的反應。因此，mefenamic acid若與口服抗凝劑同時給藥，必須經常監測凝血酶原時間。

降血壓藥物，包括利尿劑、血管收縮素轉換酶素(ACE)抑制劑、第二型血管收縮素拮抗劑(AIIA)及β-阻斷劑：NSAIDs會減弱利尿劑和其他降血壓藥物包括ACE抑制劑，AIIA及β-阻斷劑的效果。

在腎功能受損的患者(如脫水的患者或腎功能受損的老年患者)，ACE抑制劑或AIIA及/或利尿劑若與環氧化酶同時投予，可能會增加腎功能惡化(包括發生急性腎衰竭)的可能性，這種情況通常可以復原。對於併用mefenamic acid和ACE抑制劑或AIIA及/或利尿劑的患者，應考慮發生這些交互作用的可能性。

因此，併用這些藥物時應謹慎，特別是對老年患者。應使患者補充足夠的水分，開始同時治療時應評估是否需要監測腎功能，此後也要定期評估是否需要監測腎功能。

皮質類固醇：增加胃腸道潰瘍或出血的風險。

Cyclosporine：此類藥物作用在腎臟前列腺素，因此NSAIDs例如mefenamic acid可能會增加cyclosporine的毒性。

降血糖藥：有報告指出，口服降血糖藥的效果會因NSAIDs的存在而改變。因此，正在接受胰島素或口服降血糖藥治療的患者投予mefenamic acid應謹慎。

鋰鹽：Mefenamic acid會使鋰鹽的血漿濃度升高，並減少鋰鹽的腎臟清除率。因此，mefenamic acid若與鋰鹽同時給藥，應當小心觀察患者是否有鋰鹽中毒的症狀。

Methotrexate：Methotrexate與NSAIDs(包括mefenamic acid)同時使用時應謹慎，因為投予NSAID可能會使methotrexate的血漿濃度升高，特別是接受高劑量methotrexate的患者。

Tacrolimus：當NSAIDs與tacrolimus併用時，發生腎毒性的風險可能會增加。

4.6 生育力，懷孕與授乳

生育能力

根據作用機轉，NSAID可能會延遲或阻礙卵巢濾泡破裂，與某些婦女的可逆性不育有關。不易懷孕或正在接受不孕檢查的婦女應該停止使用NSAID包括mefenamic acid。

懷孕(參閱臨床前的安全性)

因為對於孕婦尚無足夠且控制良好的研究，所以只有在對母親的潛在效益超過對胎兒可能造成的危險時，方可在懷孕期間使用本藥。Mefenamic acid或它的代謝產物不能通過胎盤仍未知，不過由於此類藥物(即前列腺素合成抑制劑)會影響胎兒的CV系統(例如早發性動脈導管閉鎖[premature closure of the ductus arteriosus])，所以不建議在懷孕期間使用本藥，且應避免在懷孕後期使用。Mefenamic acid抑制前列腺素合成，在懷孕後期給藥可能會造成懷孕期延長，而且妨礙分娩。接受mefenamic acid治療的婦女，如果打算懷孕，應當先徵詢醫師的意見。

抑制前列腺素的合成，可能會影響懷孕。流行病學研究的數據顯示在懷孕初期使用前列腺素合成抑制劑後導致自然流產的危險性增加。在動物實驗中已被證實，前列腺素合成抑制劑會導致增加著床前後的失敗。

NSAID若使用於懷孕中期或後期，可能會引起胎兒腎臟功能不全，而造成羊水量減少或在嚴重病例中引起羊水過少。此類作用會發生於開始治療後不久，一般具可逆性。懷孕女性接受mefenamic acid治療時，應密切監測羊水量。

授乳

微量的mefenamic acid可能會分泌至乳汁中，而進入吃母乳的嬰兒體內，因此授乳的母親不可以服用本藥。

4.7 對駕駛與機械操作能力之影響

Mefenamic acid對駕駛或機械操作能力之影響尚未經有系統的評估。

4.8 副作用

血液與淋巴系統障礙：顆粒性白血球缺乏、再生不良性貧血、自體免疫溶血性貧血*、骨髓發育不全、血球容積減少、嗜伊紅血球增多、白血球減少、全系列血球減少、血小板減少性紫斑病、抑制血小板凝集

免疫系統障礙：過敏性反應

代謝與營養障礙：糖尿病患者之葡萄糖耐受性不良、低鈉血症、體液滯留

精神障礙：神經質

神經系統障礙：無菌性腦膜炎、視力模糊、抽搐、眩暈、嗜眠、頭痛、失眠

眼睛障礙：眼刺激、可逆性色視覺喪失

耳與迷路障礙：耳痛

心臟障礙：心悸

血管障礙：低血壓、高血壓

呼吸、胸腔與縱膈障礙：氣喘、呼吸困難

胃腸道障礙：胃腸道發炎、胃腸道出血、胃腸道潰瘍、胃腸道穿孔

最常見的mefenamic acid相關副作用發生在胃腸道：腹瀉是最常見的副作用，通常與劑量相關。一般在減低劑量後病狀會緩和，並於終止治療後迅速消失；但有些患者可能無法繼續接受治療。

以下是最常見的胃腸副作用：腹痛、腹瀉、噁心(伴隨或不伴隨嘔吐)

較不常見的胃腸/肝膽副作用包括：厭食、膽汁鬱滯性黃疸、結腸炎、便秘、大小腸炎、胃腸脹氣、胃潰瘍(伴隨或不伴隨出血)、輕度肝毒性、肝炎、肝腎症候群、胃灼熱、胰臟炎、脂肪痢

皮膚與皮下組織障礙：血管性水腫、喉部水腫、多形性紅斑、臉部水腫、Lyell氏症候群(毒性表皮壞死溶解)、出汗、搔癢、皮疹、Stevens-Johnson syndrome、蕁麻疹、皮膚炎脫屑

腎臟與泌尿障礙：排尿困難、血尿、腎衰竭包括乳頭壞死及腎小管間質腎炎、腎小球腎炎、腎病綜合症

一般疾病與處理部位狀況：水腫

調查：尿膽素原尿(假陽性)、肝功能測試檢查異常、單一或多項肝功能指數略為增加

小兒病患：

一般障礙與給藥部位狀況：低體溫

* 貧血的報告與接受mefenamic acid治療12個月以上有關，而貧血症狀在停止治療之後便可復原。

4.9 過量

意外過量時，應當催吐或洗胃，使胃排空，隨後給予活性炭。也須監測並支持患者的生命功能。由於mefenamic acid及其代謝產物與血漿蛋白質的結合緊密，因此無法透過血液透析改善。

Mefenamic acid過量曾有發生癲癇發作、急性腎衰竭、昏迷、狀況混亂、眩暈及幻覺的報告，也曾導致死亡。

5. 藥理性質

5.1 藥效學性質

作用機轉

Mefenamic acid是一種非類固醇抗發炎藥(NSAID)，在實驗動物體內具有抗發炎、止痛及退燒等作用。動物模式研究發現，mefenamic acid會抑制前列腺素的合成，並在前列腺素受體部位競爭結合。

5.2 藥動學性質

吸收

Mefenamic acid可迅速從腸道吸收。將1公克的口服劑量給予成人之後，可在1-4小時之內達到10 µg/mL之最高血漿濃度，半衰期為2小時。口服多次劑量之後，血漿濃度與劑量成正比，沒有蓄積作用。一天服用四次，每次服用mefenamic acid 1公克，在給藥第二天最高血中濃度可達20 µg/mL。

分佈

Mefenamic acid廣泛地與血漿蛋白質結合。

代謝

Mefenamic acid主要經由肝臟細胞色素P450 CYP 2C9代謝。根據先前的病史或使用其他CYP2C9受質的經驗，對已知或懷疑是CYP2C9代謝不良者，應謹慎使用mefenamic acid，因為降低代謝清除率可能導致mefenamic acid的血漿濃度異常升高。

排除

給予單次口服劑量之後，約有52-67%的mefenamic acid劑量以原型或兩種代謝產物之中任一形式由尿液排出。3天內約有20-25%的劑量由糞便排出，排出的形式主要是以未結合型代謝產物II。

5.3 臨床前的安全性

大鼠接受高達10倍人體劑量之後，有生育力減弱、延遲分娩，並且在斷奶後有存活率降低的現象。這個研究與另一項狗服用人體劑量的10倍劑量研究，都沒有觀察到畸胎的情況。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑

每顆膠囊含有 lactose, gelatin, titanium dioxide, sodium lauryl sulfate, brilliant blue FCF, tartrazine, glycerin, purified water。

每個錠劑含有 starch maize pregelatinized, sodium lauryl sulphate, avicel PH 102, starch maize, silica, magnesium stearate, methylcellulose, hypromellose 5CPS, hypromellose

15CPS, opaspray yellow, polyethylene glycol 8000, polysorbate 80, vanillin, saccharin sodium, candelilla wax, purified water。

6.2 儲存注意事項

控制15~30°C (59~86°F)儲存。

6.3 包裝

250毫克膠囊，12-1000粒塑膠瓶裝。

500毫克膜衣錠，6-1000粒塑膠瓶裝。

版本：CDS 20161109-2 (MOH 20161012)

委託者：輝瑞大藥廠股份有限公司

新北市淡水區中正東路二段177號

製造廠：聯亞藥業股份有限公司新竹廠

新竹縣湖口鄉光復北路45號