

核准日期:

双氯芬酸钠肠溶片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称:双氯芬酸钠肠溶片

商品名称:扶他林®

英文名称:Diclofenac Sodium Enteric-coated Tablets

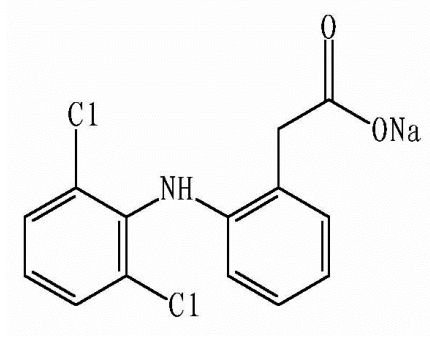
汉语拼音:Shuanglüfensuanna Changrongpian

【成份】

活性成份:双氯芬酸钠

化学名称:2-[(2, 6-二氯苯基)氨基]苯乙酸钠

化学结构式:



分子式: $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$

分子量: 318.13

【性状】

本品为肠溶片, 除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

炎性和退行性风湿病:类风湿性关节炎、青少年型类风湿性关节炎、强直性脊椎炎、骨关节炎和脊椎关节炎。脊椎痛性综合征。

非关节性风湿性病。

痛风急性发作。

创伤后及术后炎症性疼痛或炎症,例如:原发性痛经或附件炎。

对耳、鼻、喉的严重痛性感染可作为辅助治疗药,例如:咽扁桃体炎,耳炎。

原发疾病可根据一般治疗原则给予适当的治疗。

单纯发热的患者不适用。

【规格】

25mg

【用法用量】

作为常规推荐,剂量应根据个体不同作出调整,并在尽可能短的时间间隔内给予最小有效量。药片应完整吞服,以液体送下,不可分割或咀嚼。宜于饭前服用。

成人:

作为常规,最初每日剂量为100-150mg(4片至6片)。对轻度病人或需长期治疗的病人,每日剂量为75-100mg(3片至4片)。通常将每日剂量分2-3次服用。为了减少夜间疼痛和晨僵发生,日间可用片剂治疗,同时睡前使用栓剂作为辅助(每日剂量最高不超过150 mg)。

对原发性痛经, 通常每日剂量需随个体调整, 一般为50-150mg(2片至6片), 分次服用。最初剂量应是50—100mg(2片至4片), 必要时, 可在若干个月经周期之内提高剂量达到最大剂量200mg(8片)每日。症状一旦出现应立即开始治疗, 并持续数日, 治疗方案依症状而定。

儿童及青少年:

对1岁或1岁以上的儿童及青少年, 根据病情, 每日服剂量为0.5-2mg/kg体重, 分2-3次服。对青少年型类风湿关节炎, 每日剂量最高可达3mg/kg体重, 分次服。

最大日剂量为150mg。

由于50mg的扶他林®肠溶片剂量较大, 因此不建议14岁以下的儿童和青少年使用, 但可以使用25mg的药物。

本品不得用于12月以下的婴儿。

【不良反应】

不良反应(表 1)按发生频率排列, 最常见的排在首位, 使用如下指标: 常见 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 偶见 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); 罕见 ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); 十分罕见 ($< 1/10,000$), 包括个例报告。

下列不良反应是扶他林肠溶片和/或其他剂型的双氯芬酸在短期或长期使用过程中的不良反应。

表 1

血液和淋巴系统疾患	
十分罕见:	血小板减少、白细胞减少、贫血 (包括溶血性和再生障碍性贫血)、粒性白细胞缺乏症。
免疫系统疾患	
罕见:	超敏反应、过敏性和类过敏反应 (包括低血压和休克)。
十分罕见:	血管神经性水肿(包括面部浮肿)。
精神系统疾患	
十分罕见:	定向障碍、抑郁、失眠、梦魇、易怒、精神障碍。
神经系统疾患	
常见:	头痛、头晕。
罕见:	嗜睡。
十分罕见:	感觉异常、记忆缺陷、抽搐、焦虑、震颤、无菌性脑膜炎、味觉异常、脑血管意外。

视觉疾患	
十分罕见:	视觉障碍、视物模糊、复视。
耳及前庭系统疾患	
常见:	眩晕。
十分罕见:	耳鸣、听力损害。
心脏疾患	
十分罕见:	心悸、胸痛、心衰、心肌梗死。
血管疾患	
十分罕见:	高血压、脉管炎。
呼吸、胸及纵隔疾患	
罕见:	哮喘(包括呼吸困难)。
十分罕见:	肺炎。
胃肠道疾患	
常见:	恶心、呕吐、腹泻、消化不良、腹痛、胃气胀、食欲减退。
罕见:	胃炎、胃肠道出血、呕血、便血、黑便、 胃肠道溃疡(伴或不伴出血或穿孔)。
十分罕见:	结肠炎(包括出血性结肠炎和加重的溃疡性结肠炎和Crohn氏病)、 便秘、舌炎、食管功能障碍、隔膜样肠管狭窄、胰腺炎。
肝胆管疾患	
常见:	转氨酶升高。
罕见:	肝炎、黄疸]、肝功能紊乱。
十分罕见:	爆发型肝炎。
皮肤和皮下组织疾患	
常见:	皮疹。
罕见:	荨麻疹。
十分罕见:	大疱疹、湿疹、红斑、多型性红斑、Stevens-Johnson 综合征、 中毒性表皮坏死溶解(Lyell氏综合征)、剥脱性皮炎、脱发、光敏反 应、紫癜、过敏性紫癜、瘙痒。
肾脏和泌尿系统疾患	
十分罕见:	急性肾衰、血尿、蛋白尿、肾病综合征、间质性肾炎、肾乳头坏死。
全身疾患及给药部位情况	
罕见:	水肿。

【禁忌】

- 对有效成分或任何辅料过敏者。
- 活动期胃肠道溃疡, 胃出血或穿孔的患者。

- 妊娠后三个月患者(见孕妇及哺乳期妇女用药)。
- 严重肝、肾或心脏功能衰竭患者(见注意事项)。
- 与其它非甾体抗炎药一样, 本品不适用于那些曾因服乙酰水杨酸或其它含有前列腺素合成酶抑制剂的药物而诱发哮喘、荨麻疹或急性鼻炎的患者。

【注意事项】

有报告表明在使用所有非甾体类药物期间, 随时可能发生胃肠道出血、溃疡或穿孔, 某些可能是致死性的, 没有病史或先兆症状的人也可能出现上述情况。老年患者出现这些情况后通常会导致较严重的后果。如果出现消化性溃疡或胃肠道出血, 应及时停药。

很少有报道非甾体类抗炎药, 包括双氯芬酸钠, 会导致严重的皮肤反应, 有些是致死性的, 包括剥脱性皮炎、渗出性多形(性)红斑和中毒性表皮坏死溶解(见不良反应)。

患者在治疗早期更容易发生上述反应, 大部分有上述反应的患者都发生在接受治疗的第一个月。

一旦发现皮疹、黏膜损害或其他任何过敏征兆, 应立即停止使用双氯芬酸钠。

与其它非甾体类抗炎药相同, 即使病人首次服用本品, 也可能引起过敏反应(包括过敏或过敏样反应)。

与其它非甾体类抗炎药相同, 本品可能因其药理作用而掩盖感染的表现和症状。

服用双氯芬酸钠期间, 有视觉障碍、头晕、眩晕、嗜睡或其他中枢神经系统紊乱的患者应当避免驾驶或操作机械。

一般情况

现在还没有任何证据可以证明双氯芬酸钾与其他全身用非甾体类抗炎药(包括环氧化酶2选择性抑制剂)联合使用有协同作用, 并且可能会有潜在的附加不良反应, 因此应避免联合用药。

老年人用药的注意事项应按医疗基本原则。特别是对于身体虚弱和体重过低的病人, 应给予最小的有效剂量。

由于双氯芬酸钠含有乳糖, 因此有下列罕见遗传问题的患者不推荐使用: 半乳糖不耐受, 严重的乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良或蔗糖酶, 既往哮喘。

在患有哮喘、季节性变应性鼻炎、鼻黏膜水肿(如: 鼻息肉)、慢性阻塞性肺疾病或呼吸道慢性感染(尤其是如果与过敏性鼻炎样症状有关)的病人中, 非甾体药物样反应, 如哮喘恶化(所谓的镇痛药/镇痛药-哮喘不耐受), Quincke氏水肿或荨麻疹会较其他患者更为常见。因此, 在这些病人中应引起特别的重视(为紧急情况做好准备)。对于对其他物质过敏的患者, 如有皮肤反应、瘙痒或荨麻疹, 也应引起注意。

胃肠道反应

与所有非甾体类抗炎药一样, 有胃肠道功能紊乱症状的患者, 有胃肠道溃疡、出血或穿孔病史的患者在使用双氯芬酸钠时应进行严密的医疗监测(见不良反应)。胃肠道出血风险随非甾体类抗炎药剂量增加, 有溃疡史的患者出血风险增加, 在伴有出血或穿孔的患者和老年患者中风险增加尤为明显。

在有溃疡病史的患者, 尤其是在那些伴有出血或穿孔的患者和老年患者中, 为了降低胃肠道毒性, 初始剂量和维持剂量都应保持在最低有效剂量水平。

对于上述患者和要求同时使用含有低剂量乙酰水杨酸/阿司匹林的药物或其他可能增加胃肠道风险的药物的患者，可考虑与保护性药物（如：质子泵抑制剂或胶体次枸橼酸铋）的联合治疗。

有胃肠道毒性史的病人，尤其是老年病人，必须记录所有腹部异常症状（尤其是胃肠道出血）。建议对同时使用以下增加溃疡或出血风险药物的患者注意：如皮质激素类药物、抗凝药物、抗血小板药物或选择性5羟色胺再摄取抑制剂（见药物的相互作用）。

服用双氯芬酸钠期间，由于患有溃疡性结肠炎或Crohn氏病患者的情况可能会恶化，因此对上述病人应采取严密的医疗监护（见不良反应）。

肝脏反应

服用双氯芬酸钠期间，由于有严重肝功能损害的患者情况可能会恶化，因此对上述病人应采取严密的医疗监护。

与其它非甾体类抗炎药一样，本品可能增加一种或一种以上的肝脏酶的活性。因此长期服用本品时，作为预防措施应该监测肝功能。

如果肝病处于活动期或者恶化，或临床症状或体征显示肝脏疾病或肝功能异常，或有其他表现（如嗜酸红细胞增多，皮疹），应停用本品。肝炎能够在没有任何前驱症状的情况下发生。患肝卟啉症的病人应该引起注意，因为服用本品可能诱发发作。

肾脏反应

由于报道显示液体潴留和浮肿与非甾体类抗炎药治疗存在关联，心、肾功能不全，有高血压病史，老年患者，接受利尿药或能显著影响肾功能药物治疗的患者，

以及任何原因引起的实质性细胞外血容积不足的患者，如大手术前后的患者，在用药时应特别小心(见禁忌)。作为预防措施，上述患者使用双氯芬酸钠时应当监测肾功能。通常在停药后可以恢复到治疗前状态。

血液系统反应

与其它非甾体类抗炎药相同，如果长期服用本品，建议进行血细胞计数。

与其它非甾体类抗炎药相同，本品可能暂时抑制血小板凝聚。患有凝血障碍的病人应密切监护。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕期

双氯芬酸在怀孕妇女中的使用尚未进行研究。因此，双氯芬酸钠在妊娠期的前六个月内禁止使用，除非对母亲的潜在益处大于胎儿承担的风险。

与其他非甾体类抗炎药物一样，在妊娠最后三个月，由于其可能引起动脉导管过早闭合和子宫收缩无力，不应该使用本品。动物实验没有发现对孕妇、胚胎/胎儿发育、分娩或产后发育有任何直接或间接有害的影响(见前临床安全数据)。

哺乳期

与其他非甾体类抗炎药相同，会有少量双氯芬酸进入母乳。

因此，应避免授乳期使用双氯芬酸钠以免对婴儿产生的不良反应。

生育能力

与其他非甾体类抗炎药相同，使用双氯芬酸钠有可能损害女性生育能力，因此不推荐准备怀孕的女性使用。对于难以受孕及进行不孕检查的女性应考虑停止使用双氯芬酸钠。

【儿童用药】

由于50mg的扶他林肠溶片剂量较大，因此不建议14岁以下的儿童和青少年使用，但可以使用25mg的药物。

本品不得用于12个月以下婴儿。

【老年用药】

对老年人用药时应注意按医疗基本原则。特别是对于身体虚弱和体重过低的病人，应给予最低有效剂量。

有报告表明在使用所有非甾体类药物治疗期间，随时可能发生胃肠道出血、溃疡或穿孔，某些可能是致死性的，没有病史或先兆症状的人也可能出现上述情况。老年患者出现这些情况后通常会导致较严重的后果。

老年患者使用双氯芬酸钠时应当监测肾功能。

【药物相互作用】

双氯芬酸钠肠溶片和/或其他剂型的双氯芬酸存在以下的相互作用。

锂制剂:与锂制剂同时使用，双氯芬酸可提高血浆锂剂浓度。

应当检测血浆锂剂水平。

地高辛：

与地高辛同时使用，双氯芬酸可提高血浆地高辛浓度。应当检测血浆地高辛水平。

利尿剂和抗高血压药物：

与其它非甾体类抗炎药相似，双氯芬酸与利尿剂和抗高血压药物（如 β -受体阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂）联合使用时，抗高血压效果可能会降低。因此联合使用时，应当谨慎给药，并定期检查病人血压，尤其是老年病人。患者应予以充分的补水，并且考虑初始联合治疗开始后对肾功能进行监测并且在此后定期检查，尤其是联合使用利尿剂和血管紧张素转换酶抑制剂的患者，因为以上两种药物可增加肾毒性的风险。当与保钾利尿剂联合使用时，可升高血清钾，因此有必要监测血清钾浓度（见注意事项）。

其他非甾体类抗炎药及皮质激素：与某些非甾体抗炎药或糖皮质激素类药，全身性合并用药时，可能会增加副作用的发生。（见注意事项）。

抗凝药及血小板聚集抑制药：

在联合用药时有可能增加出血风险，因此使用时需小心（见注意事项）。虽然临床研究没有发现双氯芬酸对抗凝药物作用有影响，但有个别报道指出，当双氯芬酸与抗凝药物合用时，可增加出血危险性。

因此，应该对接受这样治疗的病人进行密切观察。

选择性5羟色胺再摄取抑制剂

(SSRIs)：与非甾体类抗炎药合用可能增加胃肠道出血风险（见注意事项）。

抗糖尿病药物：

临床研究显示，双氯芬酸可以与口服抗糖尿病药物联合使用，而不影响临床疗效。

但是也有个别报道，在服用双氯芬酸后可出现血糖过高或过低而调整抗糖尿病药物的剂量。因此作为联合用药的预防措施，有必要监测血糖水平。

甲氨喋呤：

在使用甲氨喋呤治疗前后24小时内又服用了非甾体类抗炎药时，甲氨喋呤的血药浓度可能会升高，从而增加毒性。

环孢菌素：

双氯芬酸，像其他非甾体类抗炎药一样，由于对肾脏前列腺素的影响，可能增加环孢菌素的肾毒性。因此对接受环孢菌素治疗的患者的使用量应低于不使用者。

喹诺酮类抗生素：有个例报道，非甾体类抗炎药与喹诺酮类抗生素合用可能产生惊厥。

饮酒或与其他非甾体抗炎药同用时增加胃肠道不良反应，并有致溃疡的危险。长期与对乙酰氨基酚同用时可增加对肾脏的毒副作用。

与阿司匹林或其他水杨酸类药物同用时，药效不增强，而胃肠道不良反应及出血倾向发生率增高。阿司匹林可降低本品的生物利用度。

与维拉帕米、硝苯啶同用时，本品的血药浓度增高。

丙磺舒可降低本品的排泄，增加血药浓度，从而增加毒性，故同用时宜减少本品剂量。

【药物过量】

症状

目前尚无双氯芬酸过量引起的典型的临床症状资料。过量可导致如下症状：呕吐，胃肠道大出血，腹泻，头晕，耳鸣或抽搐。在严重中毒情况下可能导致急性肾衰或肝损害。

治疗措施

对非甾体类抗炎药急性中毒的处理，主要是进行必要的支持和对症治疗。

主要针对以下并发症如：血压过低、肾衰竭、惊厥、胃肠功能紊乱、呼吸抑制，应进行支持治疗和对症治疗。

其它特殊的治疗方法，例如加强利尿，透析或血透等很可能对促进排除非甾体类抗炎药没有多少帮助，因为该类药的蛋白结合率高而且代谢程度很高。

活性炭应用于摄入潜在的中毒性过量药物后，胃排空（如呕吐，洗胃）应用于摄入潜在的致死性过量药物后。

【药理毒理】

药效作用分组：抗炎和抗风湿药物，非甾体类，乙酸衍生物和相关物质（ATC编码：M01A B05）。

作用机理

本品含双氯芬酸钠系非甾体类化合物，具有明显的抗风湿、消炎、镇痛及解热作用。试验证明，抑制前列腺素合成是双氯芬酸钠药理作用的主要机制。前列腺素是导致炎症、疼痛和发热的主要因素。

用本品治疗风湿病，其抗风湿和镇痛作用都有很好的临床效果，特点是明显地缓解临床体征和症状，如静息时疼痛，运动时疼痛，晨僵及关节肿胀，并能改善其功能。

对创伤后和术后的炎症，本品可迅速缓解自发性疼痛，运动性疼痛，并能减轻炎性水肿和创伤性水肿。

对于原发性痛经，本品可缓解其疼痛并减少出血。临床试验发现，本品对中度至重度非风湿性疼痛疗效显著。

体外试验表明，在相当于体内能达到的浓度水平，本品不抑制软骨中蛋白多糖的生物合成。

临床前安全数据

双氯芬酸前临床数据来自于急性和重复剂量毒性研究，遗传毒性，致突变毒性及致癌性研究，研究显示治疗剂量不会对人类产生特殊危害。没有证据显示在小鼠、大鼠或家兔中双氯芬酸有潜在的致畸作用。

双氯芬酸不影响大鼠亲代的生育能力。其后代在产前、围产期和产后的发育也没有受到影响。

【药代动力学】

吸收：

当肠溶片通过胃进入小肠之后，其中的双氯芬酸可迅速完全地被吸收。尽管如此，由于本品为肠溶剂型，可能延迟起效时间。用餐时服药，可降低药物吸收速度，但并不减少药物活性物质的吸收量。

服用两片(50mg)后，平均2小时即可达到平均峰值血药浓度1.5 μ g/ml(5 μ mol/L)，其血药浓度与用药剂量呈线性关系。

如饭时或饭后服用本药, 其通过胃部时间将比饭前服用要慢, 但双氯芬酸的吸收量不变。

由于药物首次通过肝脏时约有1/2的活性物质被代谢(首过效应), 所以口服或直肠给药的药-时曲线下面积(AUC)约是非肠道给药同等剂量AUC的1/2。

给予儿童和成人等价剂量(mg/kg体重)后, 其观察到的血药浓度相似。

当重复给药时, 其药代动力学行为不变。按推荐时间间隔给药, 未出现蓄积现象。

分布:

双氯芬酸的血清蛋白结合率为99.7%, 其中主要是与白蛋白结合(99.4%)。计算所得表观分布容积为0.12-0.17L/kg。

双氯芬酸可进入滑液, 当血浆浓度到达峰值后约2-4小时内测得滑液中浓度最高。药物在滑液中的表观消除半衰期为3-6小时。这意味着, 在用药后仅2小时, 滑液中活性物质的浓度就已经高于它在血浆中的浓度, 并能维持12小时。

生物转化:

部分原形分子经葡萄糖醛酸化进行生物转化, 但主要转化途径为单羟化、多羟化或甲基化反应, 产生几种酚酸类代谢产物(3'-羟基, 4'-羟基, 5'-羟基, 4',5-羟基和3'-羟基-4'-甲氧基-双氯芬酸), 然后大部分发生葡萄糖醛酸化。其中两种代谢产物有生物活性, 但其活性远小于双氯芬酸。

消除:

血浆中, 双氯芬酸的总清除率为 $263 \pm 56 \text{ ml/min}$ (平均值 \pm 标准差), 其血浆消除半衰期为1-2小时。四种代谢产物(含两种活性代谢物)同样具有短的血浆半衰期为1-

3小时。3'-羟基-4'-甲氧基-双氯芬酸有比较长的血浆半衰期。然而，此代谢物实际上没有活性。

给药剂量的约60%以原型分子的葡萄糖醛酸化结合物和代谢物的形式经肾脏排泄，后者中的大多数也转化为葡萄糖醛酸化结合物。原形药物的排泄不足1%。剂量的其余部分是以代谢物的形式，通过胆汁排泄到肠道中，从粪便中清除。

特殊临床情况下的药代动力学：

未观察到药物的吸收、代谢或排泄与年龄有相关性。

对已知肾功能不全的患者，按常规剂量治疗时，从单剂量的代谢动力学看，原型药物不会产生蓄积。当肌酐清除率 $<10\text{ml/min}$ 时，计算所得羟基代谢物稳态血浆水平比正常人高出大约4倍，然而这些代谢物最终可以经胆汁被清除。

对已知肝功能不全的患者（如慢性肝炎，非失代偿性肝硬化），双氯芬酸的代谢动力学和代谢情况与无肝病的患者相同。

【贮藏】

遮光，密封保存。

避免儿童误取。

【包装】

铝塑包装，10片/板，

10片/盒；30片/盒

【有效期】 60个月

【执行标准】

《中国药典》2005版二部

【批准文号】国药准字H11021640

【生产单位】

企业名称:北京诺华制药有限公司

生产地址:北京市昌平区永安路31号(城关乡南关)

邮政编码:102200

电话号码:8008101555

传真号码:010-65057099

网 址: www.pharma-novartis.com.cn

瑞士诺华制药有限公司许可制造

®瑞士诺华制药有限公司注册商标