

服他寧 75 公絲緩釋膜衣錠

Voltaren Retard 75 mg Slow Release Film-Coated Tablets 衛署藥輸字第 020895 號

服他寧 長效膜衣錠 100 公絲

Voltaren SR 100 衛署藥輸字第 009100 號

非固醇類抗發炎藥物 (NSAID; non-steroidal anti-inflammatory drug)

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。

描述及成分

劑型：緩釋膜衣錠
 活性成分：sodium-[o(2, 6-dichlorophenyl)-amino]-phenyl]-acetate (=diclofenac sodium)。
 每一緩釋膜衣錠含 diclofenac sodium 75mg 或 100mg。
 活性主成分：Diclofenac。
 賦形劑：Silica aerogel, cetyl alcohol, magnesium stearate, polyvidone, sucrose, hydroxypropyl methylcellulose, polysorbate 80, talc, titanium dioxide, red iron oxide (E 172), macrogol 8000。

適應症

緩解發炎及因發炎反應引起之疼痛。

用法與用量

本藥需由醫師處方使用。
 為降低不良反應之風險，應使用最低有效劑量，並作為期最短之治療。
 持續性藥效錠：
 每日最大劑量不建議大於 100 mg。症狀較輕及或長期治療時，每日 75-100 mg；在夜間或早晨症狀較明顯的患者，最好於傍晚服用。
 本品應整錠以開水送服，最好在用餐時服用。
 兒童：由於 Voltaren Retard (SR) 劑量較高，因此不適用於兒童。

禁忌

- 重症之血液異常患者。
- 重症之肝障礙患者。
- 重症之腎障礙患者 (GFR <15 mL/min/1.73m²)。
- 已知對 diclofenac 成分或其賦形劑過敏之患者禁用。
- 活性消化性潰瘍、出血或穿孔患者；具 NSAIDs 相關腸胃出血或穿孔病史者；具反覆發作之消化性潰瘍或出血病史者。
- 服用 aspirin 或其他 NSAIDs 之後曾發生氣喘、蕁麻疹或其他過敏反應之患者禁用。此類患者對 NSAIDs 曾有嚴重、極少數致死的過敏反應 (anaphylactic-like reactions) 發生之報告。
- 進行冠狀動脈繞道手術 (Coronary artery bypass graft, CABG) 之後 14 天內禁用本藥。
- 懷孕第三期婦女禁用本藥。

警語

1. 心血管作用

若使用包括 diclofenac 在內的非類固醇抗發炎藥 (NSAID)，尤其是長期以高劑量治療時，可能會微幅增加嚴重心血管血栓事件 (包括心肌梗塞和中風) 的危險性。

Voltaren 的治療一般不建議用於確認罹患心血管疾病 (鬱血性心臟衰竭、確診之缺血性心臟病、周邊動脈疾病) 或高血壓控制不良的患者。若有需要，確認罹患心血管疾病、高血壓控制不良或具心血管疾病重要危險因子 (例如高血壓、高血脂、糖尿病、吸菸) 的患者應當經過慎重考慮後，才接受 Voltaren 治療。

由於 diclofenac 對心血管疾病的風險可能會隨著劑量和接觸時間而增加，故應以最低有效每日劑量並儘可能在最短的時間內使用。當治療持續超過 4 週，應定期重新評估病人對緩解症狀的需要和對治療的反應。

針對可能無預警發生的嚴重動脈栓塞事件，患者對其徵兆和症狀應該保持警覺 (如胸痛、呼吸急促、無力、口齒不清)。一旦發生，應指示患者立即就醫。

栓塞性心血管事件 (Cardiovascular Thrombotic Events)

使用非類固醇類消炎藥治療可能使發生嚴重而可能致死之栓塞性心血管事件、心肌梗塞與中風的危險性增加。統合分析 (Meta-analysis) 和藥物流行病學資料指向 diclofenac 的使用與動脈栓塞事件風險的些微增加有關 (例如心肌梗塞)，特別是高劑量 (每日 150 毫克) 和長期治療的情況下。

對於患有心血管疾病或具有心血管疾病危險因子的病人應使用最低有效劑量，並作為期最短的治療。病人應被告知嚴重心血管毒性的徵象與症狀，及萬一發生時所應採取的步驟。

沒有一致的證據證明同時使用 aspirin 能夠減少使用非類固醇類消炎藥時的嚴重栓塞性心血管事件風險。而同時使用 aspirin 與 diclofenac 確實會增加嚴重胃腸道事件的危險性。

2. 冠狀動脈繞道手術 (CABG) 後：

兩個大型對照性臨床試驗中，發現選擇性 COX-2 之非類固醇類消炎藥在 CABG 手術後 10-14 天用於止痛，會增加其心肌梗塞和中風之發生率。因此，進行冠狀動脈繞道手術之後 14 天內忌用本品。

高血壓

投予非類固醇類消炎藥 (包括 diclofenac 在內) 治療可能導致新的高血壓發病或使原有的高血壓惡化。使用 thiazides 利尿劑或環利尿劑的病人，在服用非類固醇類消炎藥期間對這些利尿劑的反應可能會減弱。對於高血壓之病人應謹慎投予 diclofenac，治療期間應密切監測血壓。

3. 最近發生心肌梗塞的病人：

觀察性研究顯示，在心梗塞後使用 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缺血之症狀。

4. 充血性心臟衰竭與水腫

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令一些利尿劑之心血管作用變得不可見，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。

5. 胃腸道作用—胃腸潰瘍、出血及穿孔之危險性

非類固醇類消炎藥 (包括 diclofenac 在內) 可能引起胃、小腸或大腸發炎、出血、潰瘍及穿孔等嚴重而可能致死之腸胃道不良反應。接受非類固醇類消炎藥治療的病人隨時可能出現這些嚴重的不良事件，且不一定有預警症狀。此現象在老年人通常會更為嚴重。服用 diclofenac 的病患中，少數會發生胃腸出血或潰瘍之現象，此時應停止給藥。

對於有消化性潰瘍疾病或胃腸道出血病史之病人應謹慎投予。其他會增加使用非類固醇類消炎藥治療時發生胃腸道出血的危險因子包括同時使用口服皮質類固醇或抗凝血劑、長期使用非類固醇類消炎藥、吸煙、喝酒、年長及整體健康狀況不佳等。為了降低胃腸道不良反應的潛在危險，病人應使用最低有效劑量，並作為期最短的治療。

6. 肝臟作用

投予 diclofenac 治療期間可能發生一種或多種肝功能指數升高的現象。持續治療時，這些檢驗

值異常可能會惡化、保持不變或僅為短暫的現象。依據上市後藥物安全監測報告，diclofenac 引起之肝毒性不良反應包括肝臟壞死、黃疸、猛暴性肝炎 (無論具有黃疸與否) 及肝衰竭。其中一些通報案例導致死亡或肝臟移植。長期使用 diclofenac 治療的病人應定期檢測肝臟轉氨酶 (transaminases)，依據臨床試驗數據和上市後經驗，應於治療後的第 4 到第 8 週內進行檢測。然而，嚴重肝毒性不良反應可能發生在以 diclofenac 治療的任何時間。

若肝功能指數異常的情形維持或惡化，或出現與肝病一致的臨床徵象與症狀，或出現全身性反應 (如嗜伊性白血球增多、皮疹、腹痛、腹瀉、褐色尿液等) 時應立即停藥。為了降低肝臟不良反應的潛在危險，病人應使用最低有效劑量，並作為期最短的治療。同時投予具有潛在肝毒性的藥物 (例如抗生素、抗癲癇藥) 治療時須特別注意。

7. 腎臟作用

長期投予非類固醇類消炎藥可能導致腎乳頭壞死及其他腎臟損傷。對於發生這類反應的高危險族群 (年長者、腎功能受損、心衰竭、肝功能不全及使用利尿劑與 ACE 抑制劑的病人) 應謹慎投予。

重症腎臟疾病

目前之對照性臨床試驗中尚未有關於重症腎臟疾病病人使用 diclofenac 的資料，因此不建議此類病人使用。若必須開始 diclofenac 治療，建議應該密切監測病人的腎功能。

8. 皮膚反應

非類固醇類消炎藥 (包括 diclofenac 在內) 可能引發嚴重而可能致死的皮膚不良反應，例如剝落性皮膚炎、史蒂文生氏-強生症候群 (SJS) 和毒性表皮壞死溶解 (TENS)。一旦出現皮疹或其他過敏徵象時應立即停藥。

治療早期，病患這些副作用的風險似乎最高，在大部分案例中，這些副作用會發生在治療第一個月。在第一次出現皮疹、黏膜病變或任何其他高敏感性的徵兆出現時，應該中斷 diclofenac 的治療。

9. 血液作用

接受非類固醇類消炎藥治療的病人有時會發生貧血。長期使用 diclofenac 治療的病人若出現任何貧血或失血的徵象或症狀，應進行血紅素及血比容之檢測。

非類固醇類消炎藥會抑制血小板凝集，某些病人可能出現出血時間延長的情形。患有凝血疾病或正在使用抗凝血劑的病人應密切監測血小板功能。

10. 其他

與其他 NSAIDs 一樣，首次服用本品之患者中，少數可能產生過敏反應，包括過敏性及類過敏性反應。

與其他 NSAIDs 一樣，因其藥效動力學特性，diclofenac 可能會遮蔽感染症之徵候與症狀。

注意事項

1. 注意：使用消炎鎮痛劑治療，乃為對症療法非原因療法。
2. 使用於治療慢性疾患 (慢性風濕性關節炎、僵直性脊髓炎) 時應考慮以下事項：
 - A. 長期投與時，須定期作臨床檢查 (尿檢查、血液檢查、肝功能檢查) 遇有異常現象發生時，則須採取減量或停藥等適當措施。
 - B. 考慮非藥物性療法。
3. 使用於治療急性疾患時，應考慮以下事項：
 - A. 對於急性炎症須考慮其病痛及發熱程度而給藥。
 - B. 原則上應避免長期使用同一類藥品。
 - C. 如有原因療法則應採用。
4. 須仔細觀察患者之狀況，留意有否副作用發生。
5. 本藥可能遮蔽感染症狀之顯現，因此用於治療感染所引起之炎症時，必須合併使用適當之抗菌劑，同時仔細觀察，慎重投與。
6. 儘量避免與其它消炎、鎮痛劑合併使用。
7. 對小兒及高齡患者，尤其注意有否副作用出現，並以最低之有效劑量來慎重投予。
8. Diclofenac 可能導致胎兒動脈導管過早閉合，因此於懷孕後期應避免使用。
9. 對以下患者須慎重投與：
 - A. 患有肝障礙或曾有該病史之患者。
 - B. 曾有過敏性病史之患者。從未接觸過 diclofenac 的病人亦有可能發生類過敏反應 (Anaphylactoid Reactions)。具有 aspirin 三症狀 (aspirin triad) 的病人不可投予 diclofenac 治療。這種複合症狀主要發生在患有鼻炎 (無論具有鼻息肉與否) 的氣喘病人，或是使用 aspirin 或其他非類固醇類消炎藥之後會發生嚴重而可能致死之支氣管痙攣的病人。一旦類過敏反應發生，應立即就醫診治。
 - C. 支氣管氣喘之患者。氣喘病人可能具有 aspirin 敏感性氣喘。此類病人投予 aspirin 曾出現嚴重而可能致死的支氣管痙攣。由於 aspirin 與其他非類固醇消炎藥在此類病人中曾有交叉反應性的報告，因此此類 aspirin 過敏病人不可使用 diclofenac，而對於原患有氣喘之病人也應謹慎投予。
10. 因潛在的附加副作用，所以應避免同時使用 diclofenac 與全身性的 NSAIDs (包括環氧化酵素 -2 選擇性抑制劑)。
11. 患有氣喘、季節過敏性鼻炎、鼻黏膜水腫 (例如鼻息肉)、慢性阻塞性肺病或慢性呼吸道感染 (特別是與過敏性鼻炎類似症狀相關時) 的病患，對於 NSAIDs 的反應像是氣喘急速惡化 (即對止痛劑或止痛劑-氣喘的不耐受性)、昆克水腫 (Quincke's oedema) 或蕁麻疹，比其他病患更常發生 (因此對此類病患建議給予特殊的注意事項 (緊急應變措施))。這也適用於對其他物質過敏 (例如出現皮膚性反應、發癢或蕁麻疹) 的病患。
12. 對所有的 NSAIDs 藥物治療，務必進行嚴密的醫療監測，而且在開立 diclofenac 處方治療有胃腸疾病症狀或有胃腸潰瘍、出血或穿孔病史 (詳見「藥物不良反應」章節) 的病患時，尤其須特別注意。胃腸出血的風險會隨著 NSAID 劑量的增加、潰瘍的病史 (特別是併發出血或穿孔) 及年長的病患而提高。
13. 為降低曾經患有潰瘍、特別是併發出血或穿孔及年長病患的胃腸毒性，治療應該以最低有效劑量開始並維持在該劑量。這些病患應該考慮以保護劑 (例如質子幫浦抑制劑或 misoprostol) 併用的療法治療，亦適用於需要併用含低劑量阿司匹靈 (ASA/ aspirin) 的藥物或其他可能增加胃腸風險的藥物之病患。
14. 具有胃腸毒性病史的病患，特別是年長的病患，如有任何不尋常的腹部症狀 (特別是胃腸出血)，應該立即通報。病患接受可能增加潰瘍或出血的併用藥物 (例如全身性類固醇、抗凝血、抗血小板或選擇性血清素再吸收抑制劑) 時，應小心謹慎使用 (請參照「藥物交互作用」章節)。
15. 皮質類固醇藥物治療：diclofenac 不能取代皮質類固醇或治療皮質類固醇不足。貿然停用皮質類固醇可能造成皮質類固醇反應性疾病的惡化。長期接受皮質類固醇治療的病人，若決定停藥，應緩慢減低劑量。
16. Diclofenac 抗發炎及退熱的藥理作用會降低利用這些診斷徵象來偵測感染性併發症發生於一些本來推論為非感染性疼痛情形的機會。
17. 實驗室檢驗：由於嚴重的胃腸道潰瘍及出血可能沒有預警症狀，醫師應監測是否有胃腸出血的徵象或症狀。長期使用非類固醇類消炎藥的病人，應定期做全血球計數 (CBC) 及生化檢查。若肝功能或腎功能檢驗異常的情形維持或惡化，應立即停藥。
18. 老年人：基本上對老年患者之用藥，本就應加小心。特別是對身體虛弱或體重過輕之老年患者，建議應使用最低有效劑量。
19. 胃腸不適、有胃潰瘍病史、潰瘍性結腸炎、

Crohn's 症；及肝功能不全之患者，必須在嚴密的監督之下投與本品。

- 與其他 NSAIDs 一樣，本品可能導致一種或多種肝臟酵素值的升高；因此，在以 diclofenac 長期治療期間，應注意監測患者之肝功能。如果肝功能異常現象持續不斷甚或惡化，或有臨床徵狀顯示產生肝臟疾病，或發生其他異常現象（如嗜伊紅血球增多、發疹等）時，應停用 diclofenac。患者也可能會毫無先兆地發生肝炎。
- 對肝性血紅素生成失調 (hepatic porphyrysis) 之患者投予 diclofenac 時，應加小心，因可能導致發病。
- 由於前列腺素對維持腎血流極為重要，對下列患者投予本品時應特別注意：心臟或腎臟功能不全、老年患者、正服用利尿劑、或任何原因（如大手術前、後）導致之細胞間液排空。對這類患者投予 diclofenac 時，應特別注意監測其腎功能。停止治療後，通常會恢復到治療前的狀況。
- 與其他 NSAIDs 一樣，以 diclofenac 可能會暫時抑制血小板凝集，因此，凝血不全之患者應予以小心監督。

特殊族群

- 孕婦及授乳婦人之投與：對孕婦及授乳婦人之安全性尚未建立。對於孕婦及可能懷孕之婦女或授乳之婦女，須判斷其治療效益超過危險性時，方予投與。
- 像其他 NSAIDs 一樣，懷孕第三期婦女禁用本藥，因可能造成子宮收縮無力、胎兒腎功能不全伴隨羊水過少及 / 或胎兒動脈導管閉鎖過早。
- FDA Pregnancy Category（懷孕用藥級數）：C
- 兒童使用 diclofenac 的安全性及有效性尚未建立。
- 臨床研究中老年與年輕受試者之有效性或安全性並無整體差異，然而不能排除某些老年人會對非類固醇類消炎藥的作用更加敏感。由於老年人的腎功能可能較差，在使用 diclofenac 時須特別注意監測腎功能。
- 生育可能婦女：目前尚未有資訊提供給生育可能之婦女。
- 授乳：Diclofenac 與其他 NSAIDs 一樣，會少量出現於母乳中。因此，為了避免對嬰兒有不良影響，哺乳期間不應使用 diclofenac。
- 生育能力：如同以其他 NSAIDs 的治療，diclofenac 可能會損害女性的生育能力，因此不建議使用於想要懷孕的婦女。對於懷孕很困難的婦女或進行生育能力研究的婦女，應該考慮停止 diclofenac 的治療。

藥物交互作用

以下所列，亦包括自其他 diclofenac 劑型觀察而得之交互作用。

已觀察到需注意之交互作用

CYP2C9 抑制劑：同時處方 diclofenac 與 CYP2C9 抑制劑(例如: voriconazole)應特別注意，CYP2C9 抑制劑可能抑制 diclofenac 之代謝，顯著地增加 diclofenac 之最高血漿濃度及暴露量。

與含有銻和毛地黃苷 (Digoxin) 製劑一起治療時提高本藥物的血漿濃度，但在這種情況下還未見到超過劑量的臨床徵兆。

銻鹽(Lithium)：非類固醇類消炎藥可能提高銻鹽的血漿中濃度及降低其腎排除。合併使用期間應密切觀察是否有銻鹽中毒之徵象。

毛地黃：假如同時使用，diclofenac 可能會提高血漿中毛地黃的濃度。因此建議監測血清中毛地黃的濃度。

利尿劑及抗高血壓藥物：與其他的 NSAIDs 一樣，若 diclofenac 與利尿劑或抗高血壓藥物(例如 β 阻斷劑、血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑)一起使用，可能會導致其抗高血壓的藥效減少，因此合併使用務必小心，且病患(特別是年長者)應該定期監測血壓。病患在初次使用合併療法後應該充分補充水分，並且在日後定期接受腎臟功能的監測，特別是針對利尿劑及 ACE 抑制劑(因腎臟毒性的風險增加之故)。臨床研究指出，有些病人在同時接受非類固醇類消炎藥治療時，會使得 furosemide 及 thiazides 的利尿作用減弱。合併使用期間應密切觀察是否有腎衰竭之徵象，並確保利尿劑之效用。

ACE 抑制劑：非類固醇類消炎藥會減弱血管張力素轉換酶(angiotensin converting enzyme (ACE))抑制劑的降血壓作用。同時投予非類固醇類消炎藥與 ACE 抑制劑時應考慮二者間可能發生之交互作用。

Ciclosporin 環孢素及 tacrolimus：Diclofenac 和其他的 NSAIDs 一樣，可能會因為環孢素及 tacrolimus 對腎臟前列腺素的影響而增加腎毒性，因此應該給予比未服用環孢素及 tacrolimus 病患還低的劑量。

併用已知會造成高血鉀症(hyperkalemia) 的藥物，如：保鉀型利尿劑、ciclosporin、tacrolimus 或 trimethoprim，可能會增加血鉀濃度。因此，應持續監測血鉀濃度。

Quinolone 類抗生素：曾有報告指出，少數痙攣病例可能是導因於 Quinolones 與 NSAIDs 之併用。

可預期發生需注意之交互作用

其他 NSAIDs 及皮質類固醇：diclofenac 與其他全身性 NSAIDs 藥物或皮質類固醇藥物合併使用可能會增加胃腸副作用發生的頻率(請參照「警告事項」及「注意事項說明」章節)。

抗凝血劑與抗血小板劑：因為合併使用可能會增加出血的風險，所以應小心謹慎。(請參照「警告事項」及「注意事項說明」章節)。本藥物不會影響口服抗凝血劑的效用，但為了有利於預防，建議若同時服用本藥物和抗凝血劑應作有關實驗室檢查，以保持抗凝血劑有足夠的療效。抗凝血劑(如 warfarin)與非類固醇類消炎藥對胃腸道出血的影響是加成的，合併使用這兩類藥品的病人發生嚴重胃腸道出血之風險較單獨使用任一類藥品者為高。

選擇性血清素再吸收抑制劑 (SSRIs)：全身性 NSAIDs 與 SSRIs 藥物合併使用可能會增加胃腸出血的風險(請參照「警告事項」及「注意事項說明」章節)。

降血糖劑：臨床試驗顯示，diclofenac 可與口服降血糖劑併用，而不會影響其療效。然而，也曾有在以 diclofenac 治療期間，因血糖降低或升高而須調整降血糖劑劑量之個別病例報告。曾有個別報告指出，diclofenac 與 metformin 併用發生代謝性酸中毒，特別是在已有腎臟損傷之病患。

Phenytoin：同時使用 phenytoin 與 diclofenac，建議監測血漿中 phenytoin 的濃度，因預期 phenytoin 之暴露量會增加。

Methotrexate：在投予 Methotrexate 的前、後 24 小時內使用 diclofenac，應加小心，因可能會升高 Methotrexate 的血中濃度，而導致其毒性增加。

CYP2C9 誘導劑：同時處方 diclofenac 與 CYP2C9 誘導劑(例如: rifampicin)應特別注意，CYP2C9 誘導劑可能導致 diclofenac 之血漿濃度及暴露量顯著下降。

Aspirin：由於可能增加不良反應(包括腸胃道出血)發生的風險，一般而言不建議同時使用 aspirin 與 diclofenac 進行治療。

藥物不良反應

使用 diclofenac 治療之病人較為常見的不良反應為胃腸道的影響，包括腹痛、便秘、腹瀉、消化不良、脹氣、大出血 / 穿孔、心灼熱感、噁心、胃腸道潰瘍(胃 / 十二指腸)及嘔吐。其他反應包括腎功能異常、貧血、頭暈、肝酵素升高、頭痛、延長出血時間、搔癢、紅疹及耳鳴。

曾在治療期間被報告過的不良反應包括：

- 全身：發燒、感染、敗血症。
- 心血管系統：充血性心衰竭、高血壓、心悸過速、暈厥。
- 消化系統：口乾、食道炎、胃 / 腸潰瘍、胃炎、胃腸出血、舌頭發炎、吐血、肝炎、黃疸。
- 血液及淋巴系統：瘀血、嗜伊性白血球增多、白血球過低、黑便、紫斑、直腸出血、口腔炎、血小板過低。
- 代謝及營養：體重改變。
- 神經系統：焦慮、衰弱、精神錯亂、憂鬱、作夢異常、暈倒、失眠、疲倦、緊張、感覺異常、嗜睡、顫抖、眩暈。
- 呼吸系統：氣喘、呼吸困難。
- 皮膚及附屬組織：禿髮、光敏感、排汗增加。

特殊器官：視力模糊。

泌尿系統：膀胱炎、排尿困難、血尿、間質性腎炎、少尿 / 多尿、蛋白尿、腎衰竭。

其他少見之不良反應包括：

- 全身：過敏反應、食慾改變、死亡。
- 心血管系統：心律不整、低血壓、心肌梗塞、心悸、血管炎。
- 消化系統：結腸炎、噯氣、肝衰竭、胰臟炎。
- 血液及淋巴系統：顆粒性白血球缺乏、溶血性貧血、再生不良性貧血、淋巴結病變、全血球減少。
- 代謝及營養：高血糖。
- 神經系統：痙攣昏迷、幻覺、腦膜炎。
- 呼吸系統：呼吸抑制、肺炎。
- 皮膚及附屬組織：血管性水腫、毒性表皮壞死溶解、多型性紅斑、剝落性皮膚炎、史蒂文生氏 - 強生症候群、蕁麻疹。
- 特殊感官：結膜炎、聽覺受損。

對駕車及操作機械能之影響

患者若有頭昏或其他中樞神經障礙之現象，包括視力障礙，則不應駕車或操作機械。

用藥過量

對非類固醇抗炎劑的急性中毒處理，須進行支持療法及症狀測定，因其典型臨床症狀尚未建立，用藥過量時應儘快採取洗胃和活性碳處理方法以阻止其被吸收；如攝取危及生命的過度劑量，可以進行胃除污（例如嘔吐及洗胃）。用藥過量會造成類似嘔吐、胃腸出血、腹瀉、暈眩、耳鳴或痙攣的症狀。如有顯著毒性的現象，則可能造成急性腎衰竭與肝臟損傷。對併發症，例如血壓過低、腎衰竭、痙攣、胃、腸刺激、呼吸抑制，應進行支持療法和症狀處理。由於非類固醇抗炎劑具高度蛋白結率及廣泛的代謝，因此強迫利尿、透析、輸血等方式，並無助於促這類藥物的排除。Diclofenac 過量之症狀通常侷限於嗜睡、疲倦、噁心、嘔吐及上腹痛，一般予以支持性照護後可恢復。另可能發生胃腸道出血、高血壓、急性腎衰竭、呼吸抑制和昏迷。服藥過量時亦可能發生類過敏反應。

若有 diclofenac 過量並導致顯著全身性副作用時，建議採取催吐或洗胃。除支持性措施外，口服活性碳可能幫助減低 diclofenac 的吸收。對於併發症如腎衰竭、腎衰、胃腸道刺激及呼吸抑制等，應給予支持療法與症狀處理。

臨床藥理學

作用機轉

Voltaren 含有 diclofenac 的鈉鹽，為一非類固醇具有鎮痛、抗炎和解熱性能之成份。作用機轉為抑制前列腺素的合成，而前列腺素在形成發炎、疼痛與發燒過程中扮演著主要的角色。

體外試驗中，與人體內相同濃度的 Diclofenac sodium，並不會抑制軟骨中蛋白多醣 (proteoglycan) 的合成。

藥物動力學

吸收

根據尿液中所測得之原型 diclofenac 及其羥化 (hydroxylated) 代謝物，Voltaren 服他寧緩釋膜衣錠與腸溶錠有相同的 diclofenac 釋放量及吸收程度。然而，Voltaren 服他寧緩釋膜衣錠平均達到的 diclofenac 全身可用率約為 Voltaren 服他寧腸溶錠在相同劑量下的 82%（可能由於與釋放率有關之「首渡」代謝效應所引起）。相較於腸溶錠，由於 Voltaren 服他寧緩釋膜衣錠會以較緩慢的速度釋出藥效成分，因此，給藥後達到的最高血中濃度也較低。在口服緩釋膜衣錠 100 mg 或 75 mg 平均 4 小時後，平均最高血中濃度為 0.5 µg/mL 或 0.4 µg/mL (1.6 或 1.25 µmol/L)。

在 Voltaren 服他寧緩釋膜衣錠的吸收率及全身可用率方面，食物不具臨床相關性之影響。此外，在給予 Voltaren 服他寧緩釋膜衣錠 100 mg (75 mg) 24 小時 (16 小時) 後，平均血漿濃度可達到 13 ng/mL (40 nmol/L)。

由於 diclofenac 首次通過肝臟時，有半數會代謝掉（首渡效應），口服或以栓劑投予後之血漿濃度曲線下面積（AUC），約為注射投予相等劑量時的一半。每日給予 Voltaren 服他寧緩釋膜衣錠 100 mg 一次或 75 mg 二次進行治療，可達到約 22 ng/mL 或 25 ng/mL (70 nmol/L 或 80 nmol/L) 之最低血中濃度。重覆投予後，其藥動學特性並不會改變。按建議劑量間隔給藥，並未觀察到蓄積的現象。

分佈

超過 99.7% 的 diclofenac 會與血漿蛋白結合，主要是與白蛋白結合 (99.4%)。擬似分佈體積為 0.12 到 0.17 L/kg。

Diclofenac 會進入關節腔滑液，並可於達到最高血漿濃度 2~4 小時後，測得最高滑液濃度。於滑液中的排除半衰期為 3-6 小時；在達到最高血漿濃度 2 小時後，滑液中活性成分的濃度已高於血漿濃度，此現象可持續達 12 小時。

一名授乳婦女的母乳中曾偵測出低濃度的 diclofenac (100 ng/mL)。嬰兒從母乳所攝取的估計劑量相當於 0.03 mg/kg/day。

代謝

Diclofenac 的代謝作用，一部分是直接形成尿苷酸結合物 (glucuronidation)；但主要則是經單羥化 (single hydroxylation)、多羥化 (multiple hydroxylation) 及甲氧基化 (methoxylation)，形成多種酚基代謝物 (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy-, 5'-hydroxy-, 4', 5'-dihydroxy-, 及 3'-hydroxy-4'-methoxy diclofenac)，而其中多數會再轉化成尿苷酸結合物。這些酚基代謝物中，有兩種具生物活性，但其活性較 diclofenac 低。

排泄

Diclofenac 全身血漿清除率為 263±56 ml/min（平均值 ± 標準差）。血漿中排除半衰期為 1 至 2 小時。四種代謝物，包括兩種具生物活性，皆具 1 至 3 小時較短的血漿半衰期。代謝產物，3'-hydroxy-4'-methoxy diclofenac，有較長的血漿半衰期。然而，此代謝物幾乎不具活性。

約投予劑量的 60% 經由尿液以尿苷酸結合物及其代謝物排出，而其中多數代謝物會再轉化成尿苷酸結合物。小於 1% 以原型藥物排出體外。其餘部分則以代謝物型態經膽汁自糞便排除。

線性 / 非線性

藥物吸收量與劑量呈線性關係。

特殊病患群

老年病患: 已知本品之吸收、代謝及排除與年齡無關。但少數的老年病患靜脈輸注 15 分鐘，最高血漿濃度比年輕健康受試者高 50%。

腎功能不全病患：對腎功能不全之患者投予一般劑量時，不全身劑量動力學可知，並不會產生原型活性成分蓄積的現象。對 Creatinine 清除率 < 10ml/min 之患者，其羥化代謝物之穩定血漿濃度約為正常人的四倍；然而，這些代謝物最後會經由膽汁排除。**肝功能不全病患**：對慢性肝炎或非代償不全肝硬化之患者，diclofenac 的動力學及代謝與未患有肝病者相同。

非臨床安全性資料

Diclofenac 的急性及重複劑量毒性與基因毒性、突變性與致癌性的臨床前試驗資料顯示，在建構劑量下，對人類並無專一性的傷害。標準臨床前動物試驗中，對小鼠、大鼠、及兔子均未見有致畸胎性。

Diclofenac 不會影響老鼠母體之生育能力。除在母體的毒性劑量下胎兒有微小的影響，胎兒在懷孕前、中及後期的發展並不受影響。

施用 NSAID (包括 diclofenac) 會抑制兔子的排卵以及大鼠的胚胎著床與胎盤形成，而導致懷孕大鼠發生早發性動脈導管閉鎖。Diclofenac 的母體毒性劑量可能與大鼠難產、孕期過長、胎兒存活率降低以及子宮內生長遲滯有關。這是由於 diclofenac 這類前列腺素合成抑制劑的藥理作用對生殖參數、分娩以及子宮內動脈導管窄縮所造成的輕微影響。

儲存

應儲存於攝氏 30 度以下。防潮、遮光儲存。本品在外盒包裝所標示的「EXP」日期之後即不應再使用。本品應置於兒童不及之處。

包裝

1,000 錠以下盒裝。

服他寧 75 公絲緩釋膜衣錠

製造廠：Novartis Farma S.p.A.

廠址：Via Provinciale Schito 131 80058 Torre Annunziata Italy

服他寧長效膜衣錠 100 公絲

製造廠：Novartis Pharma Stein AG

廠址：Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein, Switzerland

藥商：台灣諾華股份有限公司

地址：臺北市仁愛路二段 99 號 11 樓

TFDA 12-Oct-2016

IPL: 14 Jan 2016

TWI-020817