NOVARTIS

Rx - Thuốc bán theo đơn

Voltaren®

Thuốc kháng viêm và chống thấp khớp, không steroid, là dẫn xuất của acid acetic và chất liên quan.

MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN

Dạng bào chế

Viên nén phóng thích kéo dài.

Hoạt chất

Hoạt chất chính là natri-[o[(2,6-dichlorophenyl)-amino]-phenyl]-acetate (= natri diclofenac).

Một viên nén phóng thích kéo dài chứa 75 mg hay 100 mg natri diclofenac.

Phần hoạt chất

Diclofenac.

Tá dược

Lõi viên nén: Sucrose; cetyl alcohol; povidone; magnesium stearat; silic dạng keo khan.

Vỏ viên nén: Hypromellose; bột tan tinh khiết; polysorbat 80; titan dioxid (E171); oxid sắt màu đỏ (E 172), macrogol 8000, sucrose. Mực in: carbon đen, shellac, nhôm hydroxid, simethicon.

Các dạng bào chế có thể không có sẵn ở tất cả các nước.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị:

- Tình trạng viêm và các dạng thoái hóa của bệnh thấp: viêm khớp dạng thấp, viêm cứng khớp đốt sống, viêm xương khớp và viêm khớp đốt sống, hội chứng đau cột sống, bệnh thấp ngoài khớp.
- Đau, viêm và sưng sau chấn thương hoặc sau phẫu thuật, ví dụ sau phẫu thuật về răng hoặc phẫu thuật chỉnh hình.
- Đau và viêm trong phụ khoa, ví dụ: đau bụng kinh nguyên phát, viêm phần phụ.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

Theo khuyến cáo chung, liều nên được điều chỉnh theo từng cá thể. Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng Voltaren ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể (xem thêm phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Nhóm bệnh nhân chung

Liều khởi đầu điều trị hằng ngày được khuyến cáo là từ 100 mg đến 150 mg, với 1 viên nén uống Voltaren 100 mg dạng phóng thích kéo dài hoặc 2 viên nén phóng thích kéo dài Voltaren 75 mg.

Trong các trường hợp nhẹ hơn và điều trị kéo dài, thường chỉ cần dùng 75 đến 100 mg mỗi ngày là đủ.

Nếu các triệu chứng thường nặng nhất vào ban đêm hay buổi sáng thì nên dùng viên nén phóng thích kéo dài Voltaren 75 mg và 100 mg vào buổi tối.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhi

Do hàm lượng của thuốc, viên nén phóng thích kéo dài Voltaren 75 mg và 100 mg không thích hợp dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên.

Bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi)

Không cần điều chỉnh liều khởi đầu đối với những bệnh nhân cao tuổi (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)

Suy tim sung huyết (độ I theo phân độ chức năng của suy tim theo Hội Tim New York – NYHA) hoặc các yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng.

Bệnh nhân suy tim sung huyết (độ I theo phân độ chức năng của suy tim theo Hội Tim New York – NYHA), tăng huyết áp không kiểm soát hoặc có các yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng chỉ điều trị với Voltaren sau khi cân nhắc kỹ và ở liều ≤ 100 mg một ngày nếu điều trị trên 4 tuần (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Suy thận

Voltaren chống chỉ định trên bệnh nhân suy thận nặng (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Không có nghiên cứu riêng biệt được tiến hành trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận nhẹ đến trung bình, vì vậy không đưa ra khuyến cáo điều chỉnh liều trên đối tượng bệnh nhân này. Cần thận trọng khi sử dụng Voltaren cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận từ nhẹ đến trung bình (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Suy gan

Voltaren chống chỉ định trên bệnh nhân suy gan nặng (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Không có nghiên cứu riêng biệt được tiến hành trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ đến trung bình, vì vậy không đưa ra khuyến cáo điều chỉnh liều trên đối tượng bệnh nhân này. Cần thận trọng khi sử dụng Voltaren cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan từ nhẹ đến trung bình (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Cách dùng

Nên nuốt toàn bộ viên thuốc với thức uống, tốt nhất là trong bữa ăn và không được bẻ hoặc nhai.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với hoạt chất chính hoặc bất cứ tá dược nào.
- Loét, chảy máu hoặc thủng dạ dày-ruột tiến triển (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).
- Ba tháng cuối thai kỳ (xem phần PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ CÓ THAI, PHỤ NỮ CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).
- Suy gan nặng.
- Suy thận nặng.
- Bệnh nhân suy tim sung huyết (từ độ II đến độ IV theo phân độ chức năng của suy tim theo Hội Tim New York – NYHA), bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh động mạch ngoại vi, bệnh mạch máu não.
- Giống như các thuốc kháng viêm không steroid khác (NSAID), Voltaren cũng được chống chỉ định cho những bệnh nhân bị hen, mày đay hoặc viêm mũi cấp tính khi dùng acid acetylsalicylic hoặc các NSAID khác (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.

Ảnh hưởng trên đường tiêu hóa

Loét, chảy máu hoặc thủng dạ dày ruột, có thể dẫn đến tử vong, đã được báo cáo với tất cả các NSAID, bao gồm cả diclofenac, và có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị, có hoặc không có kèm các triệu chứng cảnh báo hoặc có tiền sử trước đó về bệnh dạ dày ruột nghiêm trọng. Nói chung, những phản ứng này mang lại hậu quả nghiêm trọng hơn ở người cao tuổi. Nếu có chảy máu hoặc loét dạ dày ruột ở bệnh nhân dùng Voltaren thì cần ngừng dùng thuốc.

Cũng như tất cả các NSAIDs khác, bao gồm cả diclofenac, bắt buộc phải giám sát chặt chẽ về y khoa và cần phải thận trọng đặc biệt khi kê đơn Voltaren cho những bệnh nhân có các triệu chứng rối loạn ở đường tiêu hóa hoặc có tiền sử gợi ý về loét, chảy

máu hoặc thủng dạ dày hoặc ruột (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC). Nguy cơ về chảy máu dạ dày-ruột cao hơn khi tăng liều NSAID và ở những bệnh nhân có tiền sử loét, đặc biệt nếu đã có biến chứng xuất huyết hoặc thủng và ở người cao tuổi.

Để làm giảm nguy cơ độc tính đối với dạ dày-ruột ở những bệnh nhân có tiền sử loét, đặc biệt nếu đã có biến chứng xuất huyết hoặc thủng, và ở người cao tuổi, nên điều trị khởi đầu và điều trị duy trì với liều thấp nhất mà có hiệu quả.

Nên xem xét điều trị kết hợp các thuốc bảo vệ (như các chất ức chế bơm proton hoặc misoprostol) đối với những bệnh nhân này, và đối với những bệnh nhân đang cần sử dụng đồng thời những thuốc chứa acid acetylsalicylic (ASA)/aspirin liều thấp hoặc những thuốc khác có khả năng làm tăng nguy cơ đối với dạ dày-ruột.

Bệnh nhân có tiền sử viêm loét, xuất huyết dạ dày ruột, đặc biệt ở người cao tuổi nên báo cáo bất kỳ triệu chứng bất thường nào ở đường tiêu hóa. Nên thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng đồng thời các thuốc có thể làm tăng nguy cơ loét hoặc chảy máu như corticosteroid dùng đường toàn thân, thuốc chống đông máu, thuốc chống tiểu cầu hoặc thuốc ức chế thu hồi serotonin chọn lọc (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

Cần giám sát y khoa chặt chẽ và phải thận trọng ở những bệnh nhân bị viêm loét đại tràng hoặc bệnh Crohn, vì tình trạng của họ có thể nặng lên (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC)

Nguy cơ huyết khối tim mạch

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), không phải aspirin, dùng đường toàn thân có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao.

Bác sỹ cần đánh giá định kỳ sự xuất hiện của các biến cố tim mạch, ngay cả khi bệnh nhân không có các triệu chứng tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sĩ ngay khi xuất hiện các triệu chứng này.

Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng Voltaren ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Cần cân nhắc cẩn thận khi sử dụng diclofenac cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch rõ rệt (như tăng huyết áp, tăng lipid huyết thanh, đái tháo đường, nghiện thuốc lá).

Bệnh nhân suy tim sung huyết (độ I theo phân độ chức năng của suy tim theo Hội Tim New York – NYHA), tăng huyết áp không kiểm soát hoặc có các yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng (như tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường và hút thuốc) chỉ nên điều trị với Voltaren sau khi cân nhắc cẩn thận và ở liều ≤100 mg một ngày khi điều trị liên tục trên 4 tuần.

Nên định kỳ đánh giá lại sự cần thiết của bệnh nhân trong đáp ứng và điều trị triệu chứng, đặc biệt khi điều trị liên tục hơn 4 tuần.

Các tác dụng trên huyết học

Khi dùng Voltaren lâu dài, cũng như các NSAID khác, cần phải theo dõi công thức máu.

Cũng như với các NSAID khác, Voltaren có thể nhất thời ức chế sự kết tập tiểu cầu. Cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân có rối loạn về cầm máu.

Tác dụng trên hô hấp (hen có từ trước)

Ở các bệnh nhân bị hen, viêm mũi dị ứng theo mùa, sưng niêm mạc mũi (như polyp mũi), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính hoặc nhiễm khuẩn mạn tính đường hô hấp (đặc biệt nếu có liên quan đến các triệu chứng như viêm mũi dị ứng) thì các phản ứng với thuốc NSAIDs như các cơn hen kịch phát (được gọi là không dung nạp với các thuốc giảm đau/ hen do thuốc giảm đau), phù Quinck hoặc mày đay, thường gặp nhiều hơn ở các bệnh nhân khác. Do đó, cần đặc biệt thận trọng với các bệnh nhân như vậy (chuẩn bị sẵn sàng phương tiện cấp cứu). Cũng phải chú ý đặc biệt đối với những bệnh nhân đã từng bị dị ứng với các chất khác, như phản ứng với da, ngứa hoặc mày đay.

Tác dụng trên hệ gan mật

Yêu cầu giám sát y tế chặt chẽ khi kê đơn Voltaren cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan vì tình trạng của họ có thể nặng thêm.

Cũng như với các NSAIDs khác, bao gồm Diclofenac, trị số của một hay nhiều enzym gan có thể tăng. Trong quá trình điều trị kéo dài với Voltaren (như với dạng viên nén hoặc thuốc đặt), theo dõi thường xuyên chức năng gan được chỉ định như một biện pháp phòng ngừa. Nếu xét nghiệm chức năng gan bất thường kéo dài hoặc tồi tệ hơn, nếu có dấu hiệu lâm sàng hoặc triệu chứng liên quan đến bệnh gan phát triển hoặc nếu các biểu hiện khác xuất hiện (như tăng bạch cầu eosin, phát ban) nên ngưng sử dụng Voltaren. Viêm gan có thể xảy ra khi sử dụng Diclofenac mà không có triệu chứng báo trước.

Thận trọng khi sử dụng Voltaren cho những bệnh nhân rối loạn chuyển hóa Porphyrin gan vì có thể gây ra cơn Porphyrin cấp.

Phản ứng ở da

Các phản ứng da nghiêm trọng, một số trường hợp bị tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc đã được ghi nhận trong những trường hợp rất hiếm liên quan với việc dùng NSAID, kể cả Voltaren (xem phần PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC).

Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất về các phản ứng này sớm trong tiến trình điều trị, khởi phát phản ứng xảy ra trong đa số trường hợp trong vòng tháng đầu điều trị. Phải ngừng Voltaren khi có biểu hiện đầu tiên về phát ban da, tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác.

Cũng như các NSAID khác, các phản ứng dị ứng kể cả phản ứng phản vệ/phản ứng kiểu phản vệ cũng có thể xảy ra trong những trường hợp hiếm gặp với diclofenac mà không có tiếp xúc trước đó với thuốc.

Tác dụng trên thận

Điều trị bằng thuốc NSAIDs kể cả diclofenac thường gây giữ dịch và phù, nên cần đặc biệt chú ý khi dùng cho bệnh nhân bị tổn thương chức năng tim hoặc thận, có tiền sử bị tăng huyết áp, người cao tuổi, bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc lợi niệu hoặc các thuốc ảnh hưởng đến chức năng thận, và những bệnh nhân mất dịch ngoài tế

bào do bất cứ nguyên nhân nào, ví dụ trước hoặc sau những phẫu thuật lớn (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Theo dõi chức năng thận là biện pháp phòng ngừa sớm khi dùng Voltaren trong những trường hợp như vậy. Ngừng điều trị thường phục hồi lại được trạng thái trước điều trị.

Bệnh nhân cao tuổi

Cần phải thận trọng đối với người cao tuổi đang có những bệnh lý nội khoa cơ bản. Đặc biệt khuyến cáo dùng liều thấp nhất có hiệu quả ở bệnh nhân già yếu hoặc những người nhẹ cân.

Tương tác với NSAIDs

Không nên sử dụng đồng thời Voltaren với các NSAID dùng đường toàn thân bao gồm cả các chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 để tránh các tác dụng không mong muốn xảy ra (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

Che lấp các dấu hiệu nhiễm khuẩn

Giống như các NSAID khác, Voltaren có thể che lấp những dấu hiệu và triệu chứng nhiễm khuẩn do các đặc tính dược lực học của nó.

PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi của thuốc

Các phản ứng bất lợi của thuốc từ các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc tự phát hay trong y văn (Bảng 1) được liệt kê theo hệ thống phân loại cơ quan MedDRA. Với mỗi loại hệ thống phân loại cơ quan, phản ứng bất lợi được xếp loại theo đề mục về tần suất, đầu tiên là các phản ứng thường gặp nhất. Trong mỗi nhóm tần suất, phản ứng phụ của thuốc được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng. Ngoài ra, các loại tần suất tương ứng cho mỗi phản ứng phụ của thuốc dựa trên sử dụng quy ước sau đây (CIOMS III): hay gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1000 đến< 1/100), hiếm gặp (≥ 1/10.000, < 1/1000), rất hiếm gặp (< 1/10.000).

Các phản ứng phụ sau đây bao gồm cả những báo cáo với Voltaren viên nén phóng thích kéo dài và/hoặc các dạng bào chế khác của diclofenac, dùng ngắn hạn hay dài hạn.

Bảng 1 Phản ứng bất lợi của thuốc

Các rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Rất hiếm gặp:	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu (bao gồm cả thiếu máu tan máu và thiếu máu bất sản tủy), mất bạch cầu hạt.
Các rối loạn về hệ miễn dịch	
Hiếm gặp:	Quá mẫn cảm, các phản ứng phản vệ và dạng phản vệ (bao gồm cả hạ huyết áp và sốc).
Rất hiếm gặp:	Phù mạch (bao gồm cả phù mặt).

Các rối loạn về tâm thần	
Rất hiếm gặp:	Mất định hướng, trầm cảm, mất ngủ, ác mộng, cáu gắt, rối loạn tâm thần.
Các rối loạn về hệ thần kinh	
Thường gặp:	Nhức đầu, chóng mặt.
Hiếm gặp:	Buồn ngủ.
Rất hiếm gặp:	Dị cảm, giảm trí nhớ, co giật, lo âu, run, viêm màng não vô khuẩn, rối loạn vị giác, tai biến mạch máu não.
Các rối loạn về mắt	
Rất hiếm gặp:	Rối loạn thị giác, nhìn mờ, song thị.
Các rối loạn về tai và tiền đình	
Hay gặp:	Chóng mặt.
Rất hiếm gặp:	Ù tai, giảm thính giác.
Các rối loạn về tim	
Ít gặp [*]:	Nhồi máu cơ tim, suy tim, đánh trống ngực, đau ngực.
Các rối loạn về mạch	
Rất hiếm gặp:	Tăng huyết áp, viêm mạch.
Các rối loạn về hô hấp, ngực và trung thất	
Hiếm gặp:	Hen (kể cả khó thở).
Rất hiếm gặp:	Viêm phổi.
Các rối loạn về dạ dày ruột	
Hay gặp:	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó tiêu, đau bụng, đầy hơi, chán ăn.
Hiếm gặp:	Viêm dạ dày, xuất huyết tiêu hóa, nôn ra máu, tiêu chảy xuất huyết, tiêu phân đen, loét dạ dày-ruột (có hoặc không có chảy máu hoặc thủng)
Rất hiếm gặp:	Viêm đại tràng (bao gồm cả viêm đại tràng xuất huyết và tăng độ trầm trọng của viêm đại tràng hoặc bệnh Crohn), táo bón, viêm miệng, viêm lưỡi, rối loạn thực quản, chít hẹp ruột do tạo màng ngang lòng ruột, viêm tụy.

Các rối loạn về gan mật	
Thường gặp:	Tăng transaminase.
Hiếm gặp:	Viêm gan, vàng da, rối loạn ở gan.
Rất hiếm gặp:	Viêm gan bạo phát, hoại tử gan, suy gan.
Các rối loạn về da và mô dưới da	
Thường gặp:	Phát ban.
Hiếm gặp:	Nổi mề đay
Rất hiếm gặp:	Viêm da bóng nước, chàm, ban đỏ, ban đỏ đa hình, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), viêm da tróc vảy, rụng tóc, phản ứng cảm quang, ban xuất huyết, ban xuất huyết Schonlein, ngứa.
Các rối loạn về thận-tiết niệu	
Rất hiếm gặp:	Suy thận cấp, huyết niệu, protein niệu, hội chứng thận hư, viêm ống thận- mô kẽ, hoại tử nhú thận.
Các rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Hiếm gặp:	Phù nề.

*Tỉ lệ phản ánh số liệu từ các trị liệu lâu dài với liều cao (150 mg/ngày)

Mô tả các phản ứng phụ được lựa chọn:

Nguy cơ huyết khối tim mạch

Các thử nghiệm lâm sàng và dịch tễ dược học cho thấy việc sử dụng diclofenac có liên quan đến tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch (như nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ), đặc biệt khi sử dụng diclofenac ở liều cao (150 mg/ngày) và kéo dài (xem thêm phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng phụ không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Những tương tác thuốc sau đây bao gồm cả những trường hợp đã quan sát được khi dùng Voltaren viên nén phóng thích kéo dài và/hoặc các dạng bào chế khác của diclofenac.

Các tương tác nên được xem xét:

Chất ức chế mạnh CYP2C9: Thận trọng được khuyến cáo khi dùng đồng thời diclofenac với chất ức chế CYP2C9 mạnh (như sulfinpyrazone và voriconazole), điều

này có thể gây tăng đáng kể nồng độ đỉnh trong huyết tương và sự phơi nhiễm diclofenac do ức chế sự chuyển hóa của diclofenac.

Lithium: Nếu được dùng đồng thời, diclofenac có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của lithium. Việc kiểm soát nồng độ lithium trong huyết thanh được khuyến cáo.

Digoxin: Nếu được dùng đồng thời, diclofenac có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của digoxin. Việc kiểm soát nồng độ digoxin trong huyết thanh được khuyến cáo.

Các thuốc lợi tiểu và thuốc chống tăng huyết áp: Giống như các NSAID khác, sử dụng đồng thời diclofenac với các thuốc lợi tiểu hoặc thuốc chống tăng huyết áp (ví dụ như các thuốc chẹn beta, ức chế men chuyển angiotensin (ACE) có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc này. Do đó việc kết hợp cần phải thận trọng và ở những bệnh nhân này, đặc biệt là người già, nên kiểm tra định kỳ huyết áp của họ. Bệnh nhân nên được bù nước đầy đủ và cần được kiểm tra chức năng thận sau khi bắt đầu dùng phối hợp và kiểm tra định kỳ sau đó, đặc biệt đối với các thuốc lợi tiểu và ức chế ACE do có thể làm tăng nguy cơ gây độc cho thận (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Ciclosporin:

Diclofenac, giống như các NSAID khác, có thể làm tăng độc tính đối với thận của ciclosporin do tác dụng trên prostaglandin ở thận. Vì vậy, trong trường hợp này, phải dùng liều diclofenac thấp hơn liều thường dùng ở các bệnh nhân không dùng ciclosporin.

Thuốc gây tăng kali máu:

Dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali, ciclosporin, tacrolimus hoặc trimethoprim có thể làm tăng nồng độ kali trong huyết thanh, do đó cần được theo dõi thường xuyên nồng độ kali huyết thanh (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)

Thuốc kháng khuẩn quinolone:

Đã có báo cáo riêng lẻ về co giật do dùng đồng thời quinolone và NSAID.

Các tương tác dự kiến được xem xét

Các NSAID khác và corticosteroid: Dùng đồng thời diclofenac và các NSAID đường toàn thân khác hoặc corticosteroid có thể làm tăng tần suất bị các tác dụng phụ trên dạ dày ruột (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Các thuốc chống đông và kháng tiểu cầu: Cần thận trọng do khi dùng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ chảy máu (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Mặc dù các nghiên cứu lâm sàng không cho thấy diclofenac ảnh hưởng lên hoạt động của thuốc chống đông, có các báo cáo lẻ tẻ về tăng nguy cơ chảy máu ở những bệnh nhân dùng đồng thời diclofenac và thuốc chống đông. Do đó việc giám sát chặt chẽ những bệnh nhân này được khuyến cáo.

Các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI): Dùng đồng thời các NSAID đường toàn thân, bao gồm cả diclofenac, và SSRI có thể làm tăng nguy cơ gây chảy máu dạ dày- ruột (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Các thuốc chống đái tháo đường: Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng diclofenac có thể dùng cùng với các thuốc chống đái đường đường uống mà không ảnh hưởng

đến hiệu quả lâm sàng của chúng. Tuy nhiên có những báo cáo lẻ tẻ về cả tác dụng tăng và hạ đường huyết đòi hỏi phải thay đổi liều dùng của thuốc chống đái tháo đường khi điều trị với diclofenac. Vì lý do này, việc kiểm soát nồng độ đường huyết được khuyến cáo như là một biện pháp phòng ngừa khi điều trị đồng thời.

Phenytoin: Khi dùng đồng thời phenytoin với diclofenac, việc kiểm soát nồng độ phenytoin trong huyết tương được khuyến cáo do có sự tăng theo dự đoán về sự tiếp xúc với phenytoin.

Methotrexate: Cần thận trọng khi NSAID, bao gồm cả diclofenac được kê đơn dưới 24 giờ trước hoặc sau khi điều trị với methotrexate, do nồng độ methotrexate trong máu có thể tăng và độc tính của chất này có thể tăng.

PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ MANG THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có khả năng mang thai

Chưa có dữ liệu lâm sàng gợi ý bất kỳ khuyến cáo nào cho phụ nữ có khả năng mang thai.

Phụ nữ có thai

Chưa có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng diclofenac ở phụ nữ có thai. Vì vậy, không nên dùng Voltaren trong 3 tháng đầu và 3 tháng giữa của thai kỳ trừ khi lợi ích mong đợi đối với người mẹ cao hơn nguy cơ có thể có đối với thai nhi. Cũng như các NSAID khác, chống chỉ định dùng diclofenac trong 3 tháng cuối của thai kỳ do khả năng bị đờ tử cung và/hoặc đóng sớm ống động mạch (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và DỮ LIỆU TIỀN LÂM SÀNG).

Cho con bú

Cũng như các NSAID khác, diclofenac đi vào sữa mẹ với một lượng nhỏ. Do đó không nên dùng Voltaren khi đang cho con bú để tránh các tác dụng không mong muốn cho trẻ.

Khả năng sinh sản

Cũng như với các NSAID khác, việc sử dụng Voltaren có thể ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của phụ nữ và không được khuyến cáo cho những người đang cố gắng thụ thai. Với những phụ nữ khó khăn trong việc thụ thai hoặc những người đang kiểm tra về vô sinh, việc ngừng sử dụng Voltaren nên được xem xét.

ẢNH HƯỞNG TỚI KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Những bệnh nhân có rối loạn thị giác, hoa mắt, chóng mặt, ngủ gà hoặc các rối loạn hệ thần kinh trung ương khác khi dùng Voltaren thì không nên lái xe và vận hành máy móc.

QUÁ LIỀU

Các triệu chứng

Không có bệnh cảnh lâm sàng điển hình do quá liều diclofenac. Quá liều có thể gây ra các triệu chứng như nôn, xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, hoa mắt, ù tai hoặc co giật. Trong trường hợp ngộ độc nặng, có thể bị suy thận cấp và tổn thương gan.

Các biện pháp điều trị

Quản lý ngộ độc cấp với NSAID, bao gồm cả diclofenac, bao gồm về cơ bản là các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng cần áp dụng cho các biến chứng như hạ huyết áp, suy thận, co giật, rối loạn dạ dày ruột và suy hô hấp.

Những biện pháp đặc hiệu như lợi niệu, thẩm tách hoặc truyền máu có lẽ là không giúp đào thải các NSAID, kể cả diclofenac, vì NSAID có tỷ lệ kết hợp mạnh với protein-huyết tương và chuyển hóa mạnh.

Than hoạt có thể dùng sau khi uống quá liều có khả năng gây độc, và khử độc dạ dày (ví dụ như gây nôn, rửa dạ dày) sau khi uống quá liều có khả năng đe dọa đến tính mạng.

DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Cơ chế tác dụng (MOA)

Voltaren chứa natri diclofenac, là chất không steroid có đặc tính chống viêm, giảm đau và hạ sốt. Sự ức chế sinh tổng hợp prostaglandin, được chứng minh bằng thực nghiệm, được coi như là cơ chế tác dụng cơ bản của thuốc. Prostaglandin đóng vai trò quan trọng trong gây viêm, đau và sốt.

In vitro, natri diclofenac không ức chế sự sinh tổng hợp proteoglycan trong sụn với các nồng độ tương đương nồng độ đạt được ở người.

Dược lực học (PD)

Trong các bệnh thấp, tác dụng chống viêm và giảm đau của Voltaren gợi ra một đáp ứng lâm sàng đặc trưng bởi làm giảm rõ các dấu hiệu và triệu chứng như đau khi nghỉ ngơi, đau khi vận động, cứng khớp buổi sáng, sưng khớp, đồng thời thuốc cũng cải thiện chức năng của khớp.

Trong các điều kiện viêm sau chấn thương và sau phẫu thuật, Voltaren làm giảm đau nhanh cả cơn đau tự phát và cơn đau khi chuyển động, làm giảm viêm sưng và phù do vết thương.

Viên nén phóng thích chậm Voltaren 75 mg và 100 mg rất phù hợp cho những bệnh nhân được chỉ định dùng liều hàng ngày là 75 mg và 100 mg. Dùng liều duy nhất hàng ngày giúp cho việc điều trị dài hạn được đơn giản và tránh những nhầm lẫn về liều lượng. Viên nén phóng thích chậm Voltaren 75 mg cũng cho phép dùng liều tối đa là 150 mg được chia làm hai lần trong ngày.

Dược động học

Hấp thu

Một khối lượng diclofenac như nhau được giải phóng và hấp thu từ viên Voltaren phóng thích kéo dài và viên nén không tan trong dạ dày. Điều này được đánh giá qua việc tìm thấy diclofenac dạng không đổi và các chất chuyển hóa bị thủy phân của nó trong nước tiểu. Tuy nhiên hiệu lực toàn thân của diclofenac từ viên Voltaren phóng thích kéo dài trung bình vào khoảng 82% hiệu lực đạt được với liều tương tự từ Voltaren dạng viên nén không tan trong dạ dày (có thể do tốc độ giải phóng phụ thuộc vào chuyển hóa "thì đầu"). Kết quả là với tốc độ phóng thích hoạt chất chính chậm hơn của viên nén Voltaren phóng thích kéo dài nên nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được thấp hơn so với nồng độ đỉnh quan sát thấy khi dùng dạng viên nén không tan trong dạ dày với liều dùng tương tự.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình là 0,5 microgam/mL hoặc 0,4 microgam/mL (1,6 hoặc 1,25 micromol/L) đạt được trung bình khoảng 4 giờ sau khi dùng 1 viên phóng thích kéo dài 100 mg hoặc 75 mg.

Thức ăn không làm ảnh hưởng đáng kể đến sự hấp thu và hiệu lực toàn thân của viên Voltaren phóng thích kéo dài

Mặt khác, nồng độ trung bình trong huyết tương là 13 ng/mL (40 nmol/L) có thể đạt được sau 24 giờ (16 giờ) sau khi dùng viên phóng thích kéo dài Voltaren 100 mg (75 mg).

Do khoảng một nửa lượng Diclofenac được chuyển hóa thì đầu qua gan (tác dụng thì đầu), nên diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) sau khi dùng thuốc đường uống hoặc đặt hậu môn bằng một nửa so với liều dùng tương ứng thuốc dùng ngoài đường tiêu hóa.

Nồng độ đáy của thuốc đạt khoảng 22 ng/mL hoặc 25 ng/mL (70 nmol/l hoặc 80 nmol/L) trong thời gian điều trị với viên nén Voltaren phóng thích kéo dài 100 mg ngày một lần hoặc 75 mg ngày hai lần.

Tính chất dược động học không thay đổi khi dùng liều nhắc lại. Không xảy ra hiện tượng tích tụ thuốc giữa hai liều dùng theo khuyến cáo.

Phân bố

99,7% diclofenac gắn với protein huyết thanh, chủ yếu là gắn với albumin (99,4%). Thể tích phân phối biểu kiến là 0,12-0,17 L/kg.

Diclofenac đi vào hoạt dịch và đạt nồng độ tối đa từ 2 đến 4 giờ sau khi đạt nồng độ tối đa tại huyết tương. Thời gian bán hủy biểu kiến trong hoạt dịch là 3 đến 6 giờ. Hai giờ sau khi đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương, nồng độ hoạt chất chính trong hoạt dịch sẽ cao hơn nồng độ trong huyết tương và vẫn duy trì ở mức cao hơn tới 12 giờ.

Phát hiện thấy nồng độ thấp diclofenac (100 mg/mL) trong sữa mẹ của một bà mẹ cho con bú. Lượng thuốc ước tính được tiêu hóa bởi đứa trẻ bú sữa mẹ tương đương với liều 0,03 mg/kg/ngày.

Biến đổi sinh học/ chuyển hóa

Sự biến đổi sinh học của diclofenac xảy ra một phần là do sự glucuronide hóa phân tử nguyên vẹn nhưng chủ yếu là do thủy phân và methoxyl hóa một lần hay nhiều lần,

tạo ra một số chất chuyển hóa phenolic (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy-, 5'- hydroxy-, 4',5-dihydroxy-, và 3'-hydroxy-4'-methoxy diclofenac), phần lớn tất cả các chất này đều chuyển thành glucuronide liên hợp. Trong những chất này có hai chất chuyển hóa phenolic có hoạt tính sinh học, nhưng yếu hơn hoạt tính sinh học của diclofenac.

Thải trừ

Diclofenac được thải trừ khỏi huyết tương với hệ số thanh thải toàn thân là 263 ± 56 mL/phút (giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn). Thời gian bán hủy sau cùng từ 1 đến 2 giờ. Bốn chất chuyển hóa, trong đó 2 chất chuyển hóa có hoạt tính cũng có thời gian bán hủy ngắn từ 1 đến 3 giờ. Chất chuyển hoá 3'-hydroxy-4'-methoxy diclofenac có thời gian bán hủy dài hơn. Tuy nhiên chất chuyển hóa này hầu như không có hoạt tính.

Khoảng 60% hoạt chất được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng glucuronide liên hợp phân tử nguyên vẹn và dưới dạng các chất chuyển hóa, rồi tất cả các chất này cũng đều chuyển thành các glucuronide liên hợp. Dưới 1% hoạt chất được bài tiết dưới dạng chưa chuyển hóa. Phần còn lại được thải trừ dưới dạng chuyển hóa qua mật theo đường phân.

Độ tuyến tính/phi tuyến tính

Lượng hấp thụ có liên quan một cách tuyến tính tới liều lượng.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người ta thấy rằng không có sự khác nhau về tuổi tác nào ảnh hưởng tới sự hấp thụ, chuyển hóa và thải trừ của thuốc. Tuy nhiên, ở một vài bệnh nhân cao tuổi, việc truyền tĩnh mạch trong 15 phút dẫn đến nồng độ huyết tương cao hơn 50% so với dự kiến từ dữ liệu trên những thanh niên khỏe mạnh.

Ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, từ những động lực học liều đơn có thể suy ra rằng không có sự tích lũy hoạt chất chính dưới dạng không đổi khi dùng những liều thông thường. Với hệ số thanh thải Creatinine nhỏ hơn 10 mL/phút thì nồng độ các chất chuyển hóa hydroxy trong huyết tương ở trạng thái ổn định được tính sẽ cao gấp 4 lần so với bình thường. Mặc dù vậy cuối cùng các chất này vẫn bị thải trừ qua mật.

Ở những bệnh nhân bị viêm gan mạn tính, xơ gan còn bù thì động lực học và cơ chế chuyển hóa của Diclofenac tương tự như ở bệnh nhân không bị các bệnh về gan.

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Voltaren là một sản phẩm đã có từ lâu.

CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Các dữ liệu tiền lâm sàng từ các nghiên cứu về độc tính cấp và liều lặp lại, cũng như từ các nghiên cứu về nhiễm độc gen, đột biến gen và khả năng gây ung thư với diclofenac cho thấy không có nguy cơ rõ ràng cho người ở liều điều trị. Trong nghiên cứu lâm sàng trên động vật, không có bằng chứng rằng diclofenac có khả năng gây quái thai ở chuột nhắt, chuột cống hay thỏ.

Diclofenac không có ảnh hưởng tới khả năng sinh sản của chuột cống bố mẹ. Ngoại trừ ảnh hưởng tối thiểu trên thai nhi, khi dùng liều độc với chuột mẹ cũng không có ảnh hưởng tới sự phát triển của chuột mới sinh, cả trước, trong và sau khi sinh.

Việc dùng các NSAID (bao gồm diclofenac) ức chế sự rụng trứng ở những con thỏ và cấy và bám nhau ở chuột, dẫn đến sớm đóng ống động mạch ở chuột mang thai. Liều độc hại trên cơ thể mẹ của diclofenac có liên quan với tình trạng đẻ khó, thời kỳ mang thai kéo dài, giảm tỷ lệ sống của bào thai, và chậm phát triển trong tử cung ở chuột. Những tác động nhẹ của diclofenac trên các thông số sinh sản và sự chuyển dạ cũng như co thắt ống động mạch trong tử cung là kết quả dược lý của nhóm các chất ức chế tổng hợp prostaglandin này (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ CÓ THAI, PHỤ NỮ CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN).

TƯƠNG KỴ

Không áp dụng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30^{o}C. Tránh ẩm.

Không được dùng viên nén phóng thích kéo dài Voltaren sau thời hạn ghi ở chữ "EXP" của bao bì.

Lưu ý: Viên nén phóng thích kéo dài Voltaren phải để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC

Không có yêu cầu gì đặc biệt.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén phóng thích kéo dài 75 mg.

NHÀ SẢN XUẤT

Novartis Farma S.p.A.

Via Provinciale Schito 131, Torre Annunziata (NA),

Italy.

Tờ hướng dẫn sử dụng cho quốc tế

Ngày phát hành thông tin: Tháng 09, 2013. Phiên bản tiếng Việt tháng 05, 2017.

Cập nhật phiên bản tiếng Việt theo công văn 5749/QLD-ĐK ngày 27 tháng 04 năm 2017

® = nhãn hiệu đã đăng ký

Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland