

Voltaren® (diclofenac natri)

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

MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN

Dạng bào chế

Viên nén không tan trong dạ dày.

Hoạt chất

Hoạt chất là diclofenac natri.

Một viên nén không tan trong dạ dày chứa 25 mg hoặc 50 mg diclofenac natri.

Danh mục đầy đủ các tá dược, xem phần TÁ DƯỢC.

Các dạng bào chế có thể không có sẵn tại mỗi nước.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị:

- Viêm và các dạng thoái hóa của bệnh thấp khớp: viêm khớp dạng thấp, viêm khớp dạng thấp ở thiếu niên, viêm đốt sống cột sống, viêm xương khớp, viêm khớp đốt sống, hội chứng đau cột sống, bệnh thấp khớp phải ở khớp.
- Đợt cấp của bệnh gút.
- Đau sau chấn thương, đau sau mổ, viêm và sưng, ví dụ sau nhổ răng hoặc phẫu thuật chỉnh hình.
- Các tình trạng đau và/hoặc viêm trong phụ khoa, ví dụ đau bụng kinh tiền phát hoặc viêm phần phụ.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Theo khuyến cáo chung, liều dùng nên được điều chỉnh theo từng bệnh nhân. 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). Liều tối đa khuyến cáo là 150 mg/ngày.

Nhóm đối tượng chung: người lớn

Liều khởi đầu khuyến cáo hàng ngày là 100-150 mg. Trong các trường hợp nhẹ hơn cũng như trong điều trị dài ngày, liều 75-100 mg/ngày thường là đủ.

Nói chung tổng liều hàng ngày nên chia làm 2-3 lần. Để ngăn chặn cơn đau ban đêm và cứng khớp buổi sáng, có thể bổ sung điều trị tại các viên nén trong ngày bằng cách dùng thêm một viên đặt lúc đi ngủ (tổng liều tối đa/ngày là 150 mg).

Trong chứng đau bụng kinh tiền phát, liều hàng ngày nên được điều chỉnh theo từng bệnh nhân và thường từ 50-150 mg. Nên dùng một liều 50-100 mg lúc khởi đầu và nếu cần, tăng lên trong liệu trình và chu kỳ kinh nguyệt đến tối đa 200 mg/ngày. Nên bắt đầu điều trị khi có triệu chứng đầu tiên và tùy thuộc vào triệu chứng học, tiếp tục điều trị trong vài ngày.

Nhóm đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân nhi (dưới 18 tuổi)

Trẻ em từ 1 tuổi trở lên và thiếu niên nên dùng 0,5 - 2 mg/kg thể trọng/ngày chia làm 2-3 lần, tùy thuộc vào độ trầm trọng của bệnh. Để điều trị viêm khớp dạng thấp ở thiếu niên, liều hàng ngày có thể tăng lên đến tối đa là 3 mg/kg/ngày, chia làm nhiều lần.

Không được vượt quá liều tối đa/ngày là 150 mg. Do hàm lượng cao, không khuyến dùng viên nén bao tan trong ruột Voltaren 50 mg cho trẻ em và thiếu niên dưới 14 tuổi; có thể dùng viên nén bao tan trong ruột Voltaren 25 mg ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên)

Mặc dù các đặc tính dược động học của Voltaren không bị sự giảm đến mức có ý nghĩa lâm sàng ở người cao tuổi, các thuốc kháng viêm không steroid nên được sử dụng một cách thận trọng đặc biệt cho những bệnh nhân lớn tuổi này - là những đối tượng dễ gặp biến cố bất lợi. Đặc biệt khuyến cáo nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả cho các đối tượng bệnh nhân già yếu hoặc nhẹ cân và các bệnh nhân này cần được theo dõi tình trạng xuất huyết tiêu hóa trong quá trình trị liệu kháng viêm không steroid (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Suy tim sung huyết (phần loại NYHA độ I)

hoặc các yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng
Các bệnh nhân suy tim sung huyết (phần loại NYHA độ I) và bệnh nhân 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 gan

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

Không có nghiên cứu riêng biệt được tiến hành trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan, 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).

Suy thận

Voltaren chống chỉ định trên bệnh nhân suy thận (GFR < 15 mL/phút/1,73 m²) (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Không có nghiên cứu riêng biệt được tiến hành trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận, 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 (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Cách dùng

Các viên nén được nuốt toàn bộ với chất lỏng, tốt nhất là trước bữa ăn, và không được phân chia hoặc nhai.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Đã biết quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Đang bị loét, xuất huyết, hoặc tình trạng dạ dày ruột (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).
- 3 tháng cuối của thai kỳ (xem phần PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ CÓ KHẢ NĂNG SINH SẢN)
- Suy gan nặng
- Suy thận nặng (GFR < 15 mL/phút/1,73 m²).
- Cũng như các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) khác, Voltaren cũng chống

chỉ định ở những bệnh nhân mà các cơn hen, nổi mề đay hoặc viêm mũi cấp độ xảy ra do acid acetyl salicylic hoặc NSAID khác

- Tiền sử xuất huyết tiêu hóa hoặc thủng dạ dày liên quan đến điều trị NSAIDs.
- 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.
- Trẻ em có cân nặng dưới 35 kg (không phù hợp với dạng bào chế của thuốc).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Độc ký 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.

Tác dụng trên dạ dày-ruột
Xuất huyết, loét hoặc thủng dạ dày ruột có thể gây tử vong đã được ghi nhận với tất cả các NSAID, bao gồm cả diclofenac, và có thể xảy ra bất kỳ lúc nào trong khi điều trị, có hoặc không có các triệu chứng cảnh báo hoặc tiền sử về các biến cố dạ dày-ruột nghiêm trọng. Nội chùng không trường hợp này có hậu quả trầm trọng hơn ở người cao tuổi. Nếu xuất huyết hoặc loét dạ dày-ruột xảy ra ở những bệnh nhân đang điều trị bằng Voltaren thì phải ngừng thuốc ngay.

Cũng như tất cả các NSAID 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 tiêu hóa hoặc có tiền sử gột 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 dạ dày 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 dạ dày-ruột, đặc biệt nếu đã có biến chứng xuất huyết hoặc thủng dạ dày và điều trị duy trì với liều thấp nhất 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 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 độc tính đối với dạ dày-ruột, đặc biệt ở người cao tuổi nên báo cáo bất kỳ triệu chứng nào về bụng bất thường (đặc biệt là chảy máu dạ dày-ruột). 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 tái thu nhận 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 tham 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, đại tháo đường, nghiện thuốc lá).

Các bệnh nhân suy tim sung huyết (phần loại NYHA độ I) hoặc bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng (ví dụ như: tăng huyết áp, tăng lipid máu, đại tháo đường và hút thuốc) chỉ nên được điều trị với Voltaren sau khi cân nhắc kỹ và chỉ ở liều ≤ 100 mg mỗi ngày nếu điều trị trên 4 tuần.

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

Tác dụng về huyết học

Khi điều trị bằng Voltaren trong một thời gian dài, nên theo dõi số lượng huyết cầu như với các NSAID khác.

Cũng như các NSAID khác, diclofenac có thể ức chế tạm thời sự ngưng tập tiểu cầu. Bệnh nhân bị kiểm soát về sự cầm máu cần được theo dõi cẩn thận.

Tác dụng trên hô hấp (hen có tử trước)

Ở các bệnh nhân bị hen, viêm mũi dị ứng theo mùa, sưng niêm mạc mũi (như polyposoid), 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 giảm da, thường gặp nhiều hơn ở các bệnh nhân khác. Do đó, cần đặc biệt thận trọng với các bệnh nhân như vậy (chẩn 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 men 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 tái đi kèm, nếu có dấu hiệu lâm sàng hoặc triệu chứng liên quan đến bệnh 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 dị da

Các phản ứng dị da nghiêm trọng, một số trường hợp bị tử vong, bao gồm viêm da trước vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hội tụ độc bì nghiêm trọng 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 ngưng 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. Ngưng 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 dựa vào tình trạng y khoa cơ bản của bệnh nhân, đặc biệt ở những bệnh nhân già yếu hoặc những người nhẹ cân.

Tương tác với NSAIDs

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

Che lấp dấu hiệu nhiễm khuẩn

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

Khả năng sinh sản

Cũng như các NSAID khác, việc sử dụng Voltaren có thể làm giảm khả năng sinh sản ở phụ nữ và không khuyến khích ở phụ nữ đang có kế hoạch có thai. Ở phụ nữ gặp khó khăn để thụ thai hoặc những người đang được kiểm tra vô sinh, nên xem xét ngưng dùng Voltaren (xem phần **PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, PHỤ NỮ CHO CON BÚ, PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG SINH SẢN**).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Những tương tác sau đây bao gồm những tương tác đã quan sát được với viên nén Voltaren không tan trong dạ dày và/hoặc các dạng bào chế khác của diclofenac.

Các tương tác nên được xem xét

Chất ức chế PYP2C9: Thận trọng được khuyến cáo khi dùng đồng thời diclofenac với chất ức chế PYP2C9 (như voriconazole), điều này có thể gây tăng đáng kể nồng độ đỉnh trong huyết tương và hàm lượng diclofenac.

Lithium: Nếu dùng đồng thời, diclofenac có thể làm tăng nồng độ lithium trong huyết tương. Cần theo dõi mức lithium huyết thanh.

Digoxin: Nếu dùng đồng thời, diclofenac có thể làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương. Cần theo dõi nồng độ digoxin trong huyết thanh.

Thuốc lợi tiểu và thuốc trị cao huyết áp: Cũng như các NSAID khác, dùng đồng thời diclofenac với các thuốc lợi tiểu hoặc thuốc trị cao huyết áp (như thuốc chặn beta, chất ức chế men chuyển angiotensin - ACE) có thể làm giảm tác dụng trị tăng huyết áp của chúng. Vì vậy, cần thận trọng khi dùng kết hợp và các bệnh nhân, đặc biệt là người cao tuổi nên được theo dõi huyết áp định kỳ. Bệnh nhân cần được cung cấp nước đầy đủ và nên xem xét theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và sau đó theo dõi định kỳ, đặc biệt đối với các thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế ACE do tăng nguy cơ độc cho thận (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

Ciclosporin và tacrolimus: Diclofenac, giống như các NSAID khác, có thể làm tăng độc tính đối với thận của ciclosporin và tacrolimus do tác dụng trên prostaglandin ở thận. Vì vậy, phải dùng liều thấp hơn liều thường dùng của các bệnh nhân không dùng ciclosporin hoặc tacrolimus.

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

Thuốc kháng khuẩn quinolone: Đã có các báo cáo riêng lẻ về co giật do dùng đồng thời quinolone và NSAID.

Các tương tác dự kiến được xem xét
Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) khác và corticosteroid: Dùng đồng thời diclofenac và các NSAID khác đường toàn thân hoặc corticosteroid có thể làm tăng tần suất các tác dụng không mong muốn ở dạ dày-ruột (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

Các thuốc chống đông máu và thuốc chống tiểu cầu: Nên thận trọng vì 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 đến tác dụng của các thuốc chống đông máu, có những báo cáo riêng lẻ về tăng nguy cơ xuất huyết ở những bệnh nhân đang dùng đồng thời

diclofenac và thuốc chống đông máu. Vì vậy nên theo dõi sát những bệnh nhân này.

Chất ức chế tái thu nhận serotonin chọn lọc (SSRI): Dùng đồng thời các NSAID đường toàn thân, bao gồm cả diclofenac, và SSRI có thể làm tăng nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

Thuốc chống dị tháo đường: Các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy là diclofenac có thể được dùng cùng với các thuốc chống dị tháo đường dạng uống mà không ảnh hưởng đến hiệu quả lâm sàng của chúng. Tuy nhiên, đã có các báo cáo riêng lẻ về cả hai tác dụng hạ đường huyết và tăng đường huyết, bắt buộc phải thay đổi liều của các thuốc chống dị tháo đường trong thời gian điều trị bằng diclofenac. Vì lý do này, cần theo dõi mức glucose huyết như là một biện pháp phòng ngừa trong khi điều trị đồng thời.

Cũng có các báo cáo riêng lẻ về nhiễm toan chuyển hóa khi sử dụng đồng thời diclofenac với metformin, đặc biệt trên bệnh nhân suy thận từ trước đó.

Phenytoin: Khi dùng đồng thời phenytoin với diclofenac, việc kiểm soát nồng độ phenytoin trong huyết tương được khuyến cáo do cơ sở tăng theo dự đoán về hàm lượng phenytoin.

Methotrexate: Cần thận trọng khi dùng NSAID, bao gồm cả diclofenac, dưới 24 giờ trước hoặc sau khi điều trị bằng methotrexate, vì nồng độ methotrexate trong máu có thể tăng lên và độc tính của chất này tăng lên.

Các chất cảm ứng CYP2C9: khuyến cáo thận trọng khi kê đơn diclofenac đồng thời với các chất cảm ứng CYP2C9 (như rifampicin), điều này có thể làm giảm có ý nghĩa nồng độ trong huyết tương và sự phơi nhiễm diclofenac.

PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, PHỤ NỮ CHO CON BÚ, PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG SINH SẢN
Phụ nữ có khả năng mang thai
Chưa có dữ liệu lâm sàng được khuyến cáo cho phụ nữ có khả năng mang thai.

Phụ nữ có thai
Việc ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng xấu đến thai kỳ và/hoặc sự phát triển

của phôi/thai. Dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy có nguy cơ gia tăng việc sẩy thai và/hoặc dị dạng tim và thoát vị rốn sau khi sử dụng chất ức chế tổng hợp prostaglandin trong giai đoạn đầu thai kỳ. Nguy cơ chuyển đổi của dị dạng tim gia tăng từ dưới 1% cho tới khoảng 1,5%.

Nguy cơ được cho là tăng theo liều và thời gian điều trị. Ở động vật việc sử dụng chất ức chế tổng hợp prostaglandin dẫn đến việc gia tăng thất bại trước và sau quá trình làm tổ của phôi và tử vong ở phôi-thai.

Theo vào đó, tăng tỷ lệ mất nhiều dị tật khác nhau, bao gồm trên tim mạch, đã được báo cáo trên động vật được cho dùng thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin trong giai đoạn hình thành các hệ cơ quan. Nếu sử dụng Voltaren cho phụ nữ đang có kế hoạch thụ thai hoặc trong 3 tháng đầu thai kỳ, nên dùng ở liều thấp nhất và thời gian trị liệu ngắn nhất có thể.

Ở 3 tháng cuối thai kỳ, tất cả các chất ức chế tổng hợp prostaglandin đều có nguy cơ phơi nhiễm phôi thai với:

- Độc tính tim phổi (gây đóng ống động mạch sớm và tăng huyết áp động mạch phổi)
- Suy chức năng thận có thể tiến triển đến suy thận và gây thiếu ối

Vào cuối thai kỳ, người mẹ và trẻ sơ sinh có thể bị:

- Thời gian chảy máu kéo dài, tình trạng chống kết tập tiểu cầu có thể xảy ra ngay cả ở những liều rất thấp
- Ức chế sự co tử cung làm quá trình chuyển dạ bị chậm trễ hay kéo dài

Vì vậy, chống chỉ định Voltaren ở 3 tháng cuối thai kỳ.

Cho con bú

Giống như các NSAID khác, diclofenac qua sữa mẹ với lượng nhỏ. Vì vậy, không nên dùng Voltaren trong khi cho con bú để tránh các tác dụng không mong muốn ở trẻ em.

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

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

PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA THUỐC

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi của thuốc
Các phản ứng bất lợi của thuốc (Bảng 1) từ các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc các trường hợp tử phát hay phát y văn được liệt kê theo hệ thống phân loại cơ quan MedDRA. Với mỗi loại hệ thống phân loại, phản ứng bất lợi được xếp loại theo độ mức về tần suất, đầu tiên là thường gặp nhất. Trong mỗi nhóm tần suất, phản ứng phụ của thuốc được trình bày theo thứ tự giảm mức độ nghiêm trọng. Ngoài ra, các loại tần suất thường ứng cho mỗi phản ứng phụ của thuốc dựa trên sử dụng quy ước sau đây (CIOMs): rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$, <1/10), ít gặp ($\geq 1/1.000$, <1/100), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, <1/1.000), rất hiếm gặp (<1/10.000).

Các tác dụng không mong muốn sau đây bao gồm cả những trường hợp đã được báo cáo với viên nén Voltaren không tan trong dạ dày và/hoặc các dạng bào chế khác của diclofenac, dùng ngắn hạn hoặc dài hạn.

Bảng 1 Phản ứng bất lợi của thuốc

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Rất hiếm gặp:	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu (kể cả thiếu máu tan huyết và thiếu máu bất sản), mất bạch cầu hạt
Rối loạn hệ miễn dịch	
Hiếm gặp:	Quá mẫn cảm, phản ứng phản vệ và phản ứng kiểu phản vệ (bao gồm cả hạ huyết áp và shock)
Rất hiếm gặp:	Phụ nữ loạn thần kinh-mạch (bao gồm cả phù mắt).
Rối loạn tâm thần	
Rất hiếm gặp:	Mất định hướng, trầm cảm, mất ngủ, ác mộng, cơn gât, rối loạn tâm thần.
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp:	Nhức đầu, chóng mặt
Hiếm gặp:	Buồn ngủ
Rất hiếm gặp:	Ợ cảm, giảm trí nhớ, co giật, lo âu, run, viêm màng não vô khuẩn, rối loạn ý giác, tai biến mạch máu não.

Rối loạn mắt	
Rất hiếm gặp:	Rối loạn thị giác, nhìn mờ, song thị
Rối loạn tai và mê đạo	
Thường gặp:	Chóng mặt
Rất hiếm gặp:	U tai, giảm thính giác
Rối loạn tim	
Ít gặp:	Nhồi máu cơ tim, suy tim, đánh trống ngực, đau ngực.
Rối loạn mạch	
Rất hiếm gặp:	Tăng huyết áp, viêm mạch
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Hiếm gặp:	Hen (kể cả khó thở).
Rất hiếm gặp:	Viêm phổi
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp:	Buồn nôn, nôn, tiêu chảy, khó tiêu, đau bụng, đầy hơi, chán ăn.
Hiếm gặp:	Viêm dạ dày, xuất huyết dạ dày-ruột, nôn ra máu, tiêu chảy xuất huyết, phân đen, loét dạ dày-ruột (có hoặc không có xuất huyết, hẹp đường tiêu hóa, hay thủng, có thể gây viêm phúc mạc).
Rất hiếm gặp:	Viêm đại tràng (bao gồm viêm đại tràng xuất huyết, viêm đại tràng do thiếu máu cục bộ và tăng độ trầm trọng của viêm loét đại tràng hoặc bệnh Crohn), táo bón, viêm dạ dày, viêm ruột, rối loạn thực quản, bệnh hẹp ruột, viêm tụy.
Rối loạn gan-mật	
Thường gặp:	Tăng transaminase
Hiếm gặp:	Viêm gan, vàng da, rối loạn ở gan
Rất hiếm gặp:	Viêm gan kịch phát, hoại tử gan, suy gan
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp:	Phát ban
Rất hiếm gặp:	

Hiếm gặp:	Nổi mề đay
Rất hiếm gặp:	Viêm da bóng nước, eczema, ban đỏ, ban đỏ da hình, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nghiêm độ (hội chứng Lyell), viêm da tróc vảy, rụng lông tóc, phản ứng cảm quang, ban xuất huyết, ban xuất huyết Schonlein, ngứa.
Rối loạn thần-tiết niệu	
Rất hiếm gặp:	Tổn thương thần cấp tính (suy thần cấp), đái máu, protein niệu, hội chứng thận hư, viêm thận-ống thận mô kẽ, hoại tử nhu thận.
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ đáng	
Hiếm gặp:	Phù nề

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

Mô tả các phản ứng phụ được chọn lọc
Nguy cơ huyết khối tim mạch
 Các thử nghiệm lâm sàng và dịch tễ được 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).

Ảnh hưởng trên thị giác
 Rối loạn thị giác như suy giảm thị lực, nhìn mờ hoặc song thị xuất hiện như là các ảnh hưởng của nhóm thuốc NSAID, và thường hồi phục khi ngừng dùng thuốc. Cơ chế của rối loạn thị giác rất có khả năng là ức chế tổng hợp prostaglandin và các hợp chất khác, làm thay đổi sự điều hòa lưu lượng máu võng mạc, có thể gây ra các thay đổi về thị giác. Nếu các triệu chứng này xảy ra khi đang điều trị với diclofenac, nên cân nhắc khám mắt để loại bỏ các nguyên nhân khác.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
QUẢ LIỀU
Triệu chứng
 Không có bệnh cảnh lâm sàng đặc hiệu do quá liều diclofenac. Quá liều có thể gây ra các triệu

chứng như nôn, xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, chóng mặt, ù tai hoặc co giật. Trong trường hợp ngộ độc nặng kể, có thể bị suy thận cấp và tổn thương gan.

Biện pháp điều trị
 Xử trí ngộ độc cấp NSAID, bao gồm cả diclofenac, chủ yếu gồm các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Cần tiến hành các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng đối với các biến chứng như hạ huyết áp, suy thận, co giật, rối loạn tiêu hóa và suy hô hấp.

Các biện pháp đặc biệt như gây tăng bài niệu, thẩm tách máu hoặc truyền máu có thể không giúp gì trong việc loại bỏ các NSAID, bao gồm cả diclofenac, do sự gắn vào protein cao và sự chuyển hóa mạnh.

Có thể xem xét dùng than hoạt sau khi uống quá liều có khả năng gây nhiễm độc, và khử độc da dày (như gây nôn, rửa dạ dày) sau khi uống quá liều có khả năng đe dọa tính mạng.

DƯỢC LÝ HỌC
Cơ chế tác dụng (MOA)
 Voltaren chứa diclofenac natri là một hợp chất không steroid có đặc tính chống thấp khớp, chống viêm, giảm đau, và hạ sốt. Sự ức chế sinh tổng hợp prostaglandin đã được chứng minh trong thực nghiệm được xem là cơ sở cho cơ chế tác dụng của nó. Các prostaglandin đóng vai trò quan trọng trong việc gây viêm, đau và sốt.

In vitro, diclofenac natri không ngăn chặn sự sinh tổng hợp proteoglycan trong sụn ở nồng độ tương đương với nồng độ đạt được ở người.
Dược lực học (PD)
 Trong các bệnh thấp, đặc tính chống viêm và giảm đau của Voltaren cho thấy đạt ứng lâm sàng được đặc trưng bằng sự giảm rõ rệt các dấu hiệu và triệu chứng như đau khi nghỉ ngơi, đau khi cử động, cứng khớp buổi sáng và sưng khớp, cũng như sự cải thiện về chức năng.

Trong các tình trạng viêm sau chấn thương và sau mổ, Voltaren làm giảm nhanh chóng cả đau từ phát và sưng khi cử động, làm giảm sưng trong viêm và phù nề vết thương.
 Trong các thử nghiệm lâm sàng, Voltaren cũng được ghi nhận là có tác dụng giảm đau rõ trong

đau trung bình và đau nặng có nguồn gốc không do bệnh thấp. Các nghiên cứu lâm sàng cũng đã phát hiện là trong chứng đau bụng kinh tiền phát, Voltaren có khả năng làm giảm đau và giảm mức độ ra máu.

Dược động học (PK)
Hấp thu
 Diclofenac được hấp thu hoàn toàn từ viên nén không tan trong dạ dày sau khi đi qua dạ dày. Mặc dù sự hấp thu nhanh, khởi phát có thể bị chậm là do bao của viên nén không tan trong dạ dày. Nồng độ đỉnh trong bình trong huyết tương là 1,5 microgam/L (5 micro mol/L) đạt được trong bình 2 giờ sau khi uống 1 viên 50 mg. Con đường của viên nén đi qua dạ dày thì chậm hơn khi được dùng trong bữa ăn hoặc sau bữa ăn so với khi được dùng trước bữa ăn, nhưng lượng diclofenac được hấp thu thì như nhau.

Vì có khoảng một nửa diclofenac được chuyển hóa lần đầu qua gan (tác dụng "chuyển hóa lần đầu"), điện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) sau khi dùng đường uống hoặc đường trực tràng bằng khoảng một nửa so với sau khi dùng một liều trong đường uống.

Nồng độ trong huyết tương ở trẻ em khi được dùng liều tương đương (mg/kg thể trọng) tương tự như đạt được ở người lớn.

Hoạt động dược động học không thay đổi sau khi dùng lặp lại. Không xảy ra sự tích lũy miễn là có khoảng cách giữa các liều được chuyển hóa.

Độ tuyến tính/phi tuyến tính
 Lượng hấp thụ tuyến tính liên quan đến độ lớn của liều.

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

Diclofenac đi vào hoạt dịch, nồng độ tối đa đo được sau 2-4 giờ đạt được các từ số nồng độ đỉnh trong huyết tương. Thời gian bán thải biểu kiến từ dịch hoạt dịch là 3-6 giờ. 2 giờ sau khi đạt được mức cao nhất trong huyết tương, nồng độ của hoạt chất đã cao hơn trong dịch hoạt dịch so với trong huyết tương, và chúng duy trì mức cao hơn cho đến 12 giờ.

Diclofenac đã được phát hiện ở nồng độ thấp (100 ng/mL) trong sữa mẹ ở một bà mẹ cho con bú. Số lượng ước tính qua đường tiêu hóa của trẻ từ người mẹ tương đương với 0,03 mg/kg/liều hàng ngày.

Biến đổi sinh học/chuyển hóa
 Sự biến đổi sinh học của diclofenac thực hiện một phần do sự glucuronide hóa phần tự nguyên ven, nhưng chủ yếu do sự hydroxyl hóa và methoxyl hóa liều đơn và đa liều, dẫn đến tạo thành một vài chất chuyển hóa phenolic (3'-hydroxy-, 4'-hydroxy-, 5-hydroxy, 4',5-dihydroxy, và 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac), phần lớn chất này được biến đổi thành các dạng liên hợp glucuronide. Hai trong số những chất chuyển hóa phenolic này có hoạt tính sinh học, nhưng ở mức độ ít hơn nhiều so với diclofenac.

Bài tiết
 Độ thanh thải phần của diclofenac từ huyết tương là 263 ± 56 mL/phút (trị số trung bình ± độ lệch chuẩn (SD)). Thời gian bán hủy cuối cùng trong huyết tương là 1-2 giờ. Bốn trong số các chất chuyển hóa, bao gồm hai chất có hoạt tính, cũng có thời gian bán hủy tương đương trong ngắn từ 1-3 giờ. Một chất chuyển hóa là 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac có thời gian bán hủy lâu hơn nhiều. Tuy nhiên, chất chuyển hóa này gần như không có hoạt tính.

Khoảng 60% liều đã dùng được bài tiết trong nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronide của phần tự nguyên ven và dưới dạng các chất chuyển hóa, phần lớn chúng được biến đổi thành các dạng liên hợp glucuronide. Dưới 1% được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa qua mật và phần.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt
Bệnh nhân cao tuổi: Chưa ghi nhận sự khác biệt phụ thuộc tuổi liên quan trong sự hấp thu, chuyển hóa hoặc bài tiết thuốc này. Tuy nhiên, trong một vài bệnh nhân lớn tuổi truyền tĩnh mạch 15 phút đầu tiên nồng độ trong huyết tương cao hơn 50% so với dự kiến từ các dữ liệu về đối tượng thanh niên khỏe mạnh.

Suy thận: Ở bệnh nhân bị suy thận, không có sự tích lũy chất có hoạt tính không đổi có thể suy ra từ động học liều đơn khi dùng liều thông thường.

Ở độ thanh thải creatinine dưới 10 mL/phút, nồng độ các chất chuyển hóa hydroxy ở trạng thái ổn định đã được tính là cao hơn khoảng 4 lần so với ở người bình thường. Tuy nhiên, các chất chuyển hóa này cuối cùng được đào thải qua mật.

Suy gan: Ở những bệnh nhân bị suy gan mạn hoặc xơ gan nặng, động học và chuyển hóa diclofenac tương tự như ở những bệnh nhân không bị bệnh gan.

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG
5 MICRO LIỀU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG
 Các dữ liệu tiền lâm sàng từ các nghiên cứu độc tính cấp và độc tính liều lặp lại, cũng như từ các nghiên cứu về độc tính gen, tính gây đột biến và tính gây ung thư với diclofenac không phát hiện nguy hiểm rõ ràng nào đối với người ở liều điều trị đã định. Trong nghiên cứu tiền lâm sàng trên động vật, chưa có bằng chứng là diclofenac có khả năng gây quái thai ở chuột nhắt, chuột cống hoặc thỏ.
 Diclofenac không ảnh hưởng trên khả năng sinh sản của động vật mẹ ở chuột cống. Ngoại trừ cho các hiệu ứng tiêu biểu như ở liều độc tính trên cơ thể mẹ, sự phát triển bào thai khi sinh, chu sinh và sau sinh của chuột con không bị ảnh hưởng.

Sử dụng NSAIDs (bao gồm cả diclofenac) ức chế sự rụng trứng ở thỏ và bảm định nhau thai ở chuột cống, và dẫn đến đóng sớm ống đờm mạch ở chuột cống mang thai. Liều gây độc cho mẹ của diclofenac có liên quan với đẻ khô, mang thai kéo dài, giảm tỷ lệ sống của bào thai, và chậm phát triển trong tử cung ở chuột cống. Các hiệu ứng này trong diclofenac trên các thông số sinh sản và sự sinh sản cũng như bị động đờm mạch trong tử cung là hậu quả được lý của các chất ức chế tổng hợp prostaglandin (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, PHỤ NỮ CHO CON BÚ, PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG SINH SẢN),

TÁ DỤNG
Lỗi cho 25 mg và 50 mg: Silic đạng keo khan, lactose monohydrat, tinh bột ngô, tinh bột natri glycolate (loại A), povidon K30, cellulose vi tinh thể, magnesi stearat.

Bao cho 25 mg: Hydroxypropyl methylcellulose, sắt oxyd màu vàng (E 172), bột talc, titan dioxyd (E 171), acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp, macrogol 8000, nhũ tương silicon trong nước để tránh tạo bọt, dầu thầu dầu polyoxyethylene 40 hydro hóa.

Bao cho 50 mg: Hydroxypropyl methylcellulose, sắt oxyd màu vàng (E 172), bột talc, titan dioxyd (E 171), acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp, macrogol 8000, nhũ tương silicon trong nước để tránh tạo bọt, sắt oxyd màu đỏ (E 172), dầu thầu dầu polyoxyethylene 40 hydro hóa.

Công thức bào chế có thể khác nhau giữa các nước.

TÍNH TƯƠNG KÝ

Chưa được ghi nhận.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C và tránh ẩm.

Lưu ý: Viên nén Voltaren không tan trong dạ dày 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 không tan trong dạ dày.

NHÀ SẢN XUẤT:

Novartis Sağlık Gıda ve Tarım Ürünleri San.ve Tic.A.Ş.

Yenisehir Mahallesi Ihlara Vadisi Sokak No. 2,
Pendik, Istanbul, TR 34912,

Thổ Nhĩ Kỳ.

Tờ hướng dẫn sử dụng cho quốc tế

Ngày phát hành thông tin: Tháng 1, 2016

Phiên bản tiếng Việt: Tháng 8, 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