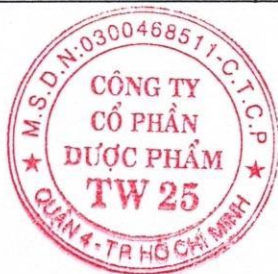


CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TW 25



MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ THUỐC: MẪU HỘP 10 VỈ

Số lô SX, ngày SX & hạn dùng được in phun trên hộp

Diclofenac 50 Diclofenac Natri 50 mg Hộp 10 vỉ x 10 viên bao phim tan trong ruột	Rx Thuốc kê đơn 	Hộp 10 vỉ x 10 viên bao phim tan trong ruột Diclofenac 50 Diclofenac Natri 50 mg  Cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TW 25 448B Nguyễn Tất Thành, P.18, Q.4, TP.HCM, VIỆT NAM ĐT: (84.28) 38.414.968 FAX: (84.28) 38.415.550 GMP-WHO
	Diclofenac 50	THÀNH PHẦN: Diclofenac Natri 50 mg Tá dược vừa đủ 1 viên bao phim tan trong ruột. CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.  8 934589 103708 4
	Rx Prescription only 	Box of 10 blisters of 10 enteric film coated tablets Diclofenac 50 Diclofenac Sodium 50 mg  Manufacturer: N°25 CENTRAL PHARMACEUTICAL JOINT-STOCK COMPANY 448B Nguyễn Tất Thành St., Ward 18, Dist.4 HCMC, VIETNAM TEL: (84.28) 38.414.968 FAX: (84.28) 38.415.550 GMP-WHO
	Diclofenac 50	BẢO QUẢN: Nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C. TIÊU CHUẨN: TCCS. ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. KHÔNG DÙNG QUÁ LIỀU CHỈ ĐỊNH. SDK (Reg No.) : Số lô SX (Batch No.): NSX (Mfg date): HD (Exp date) :

Box of 10 blisters of 10 enteric film coated tablets

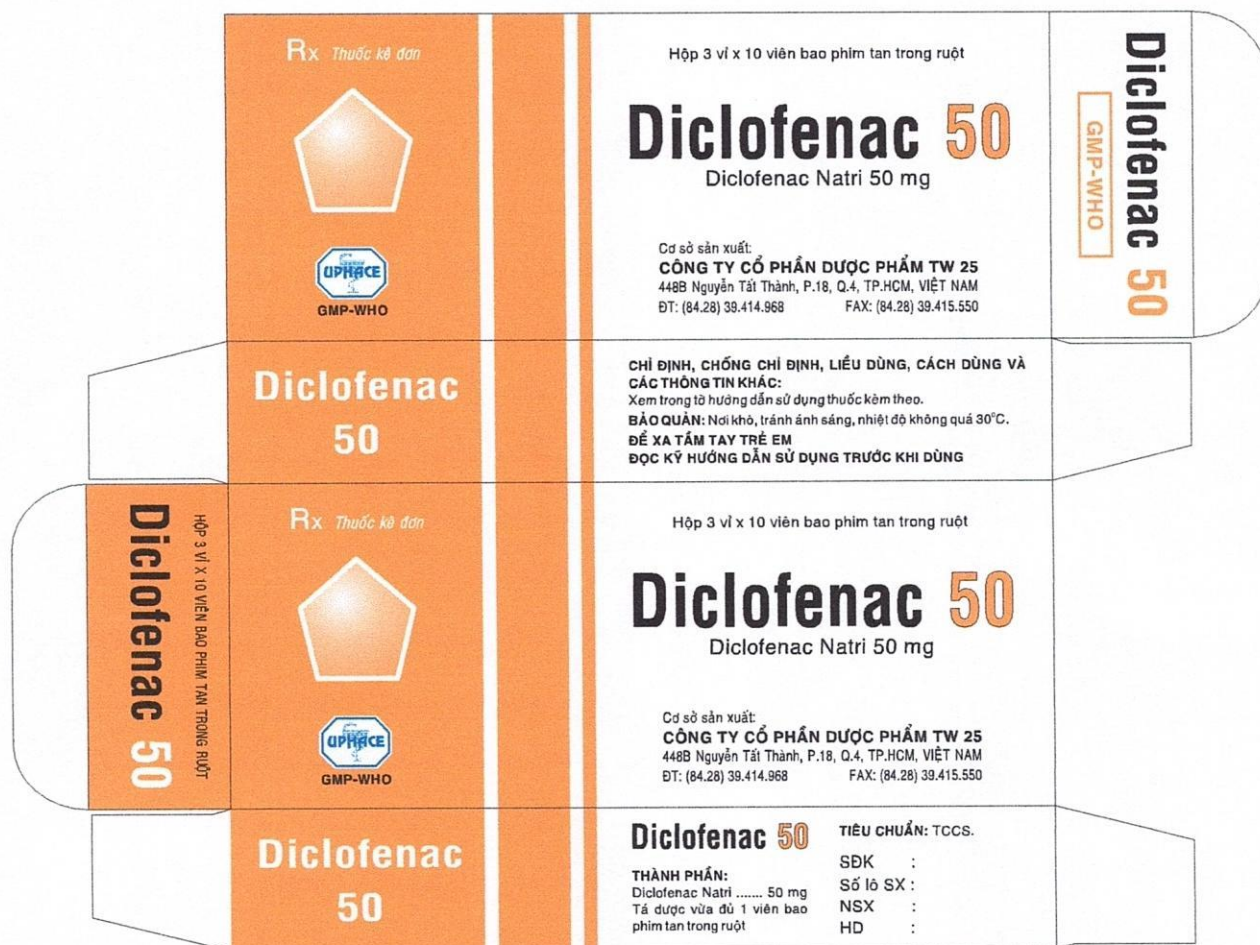
Diclofenac 50
Diclofenac Sodium 50 mg

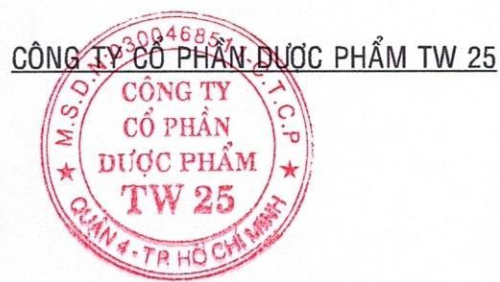
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TW 25



MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ THUỐC: MẪU HỘP 3 VỈ

Số lô SX, ngày SX & hạn dùng được in phun trên hộp





MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ THUỐC

MẪU VỈ x 10 VIÊN BAO PHIM TAN TRONG RUỘT



MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ THUỐC: TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG (1/3)

R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Diclofenac 50

Viên bao phim tan trong ruột

ĐỀ XATẦM TAY TRẒ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

- Thành phần công thức thuốc**
 - Thành phần dược chất: Diclofenac natri50 mg
 - Thành phần tá dược: Tinh bột ngô, lactose, natri starch glycolat, PVP K30, aerosil, talc, magnesi stearat, methacrylic acid - ethyl acrylat copolymer dispersion, hypromellose, titanium dioxide, màu đỏ ponceau lake, PEG 6000, triethyl citrat ... vừa đủ 1 viên bao phim tan trong ruột.
- Dạng bào chế**
 - Dạng bào chế: Viên bao phim tan trong ruột.
 - Mô tả: Viên nén bao phim hình ngũ giác đều, màu hồng.
- 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 cứng khớp, viêm xương khớp, viêm khớp đốt sống, hội chứng đau cột sống, bệnh thấp khớp phải ở khớp.
 - Dợt cấp của gút
 - Đau sau chấn thương, đau sau mổ, viêm và sưng, ví dụ đau nhò răng hoặc đau sau 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.
- Cách dùng, liều dùng**

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.

Liều 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 diclofenac ở liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể (xem thêm phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). 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 liều 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 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 vài 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 nhũ (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 bệnh 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 là 150 mg/ngày.
Do hàm lượng cao, không khuyến dùng viên bao phim tan trong ruột diclofenac 50 mg cho trẻ em và thiếu niên dưới 14 tuổi.

Bệnh nhân cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên)
Mặc dù các đặc tính dược động học của diclofenac không bị suy 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 thêm phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

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

Suy gan
Diclofenac chống chỉ định trên bệnh nhân suy giảm chức năng 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 diclofenac cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan từ nhẹ đến trung bình (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Suy thận
Diclofenac 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 diclofenac cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận (xem phần cảnh báo và thận trọng).
- Chống chỉ định**
 - Đã biết quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
 - Đang bị loét, xuất huyết, thủng dạ dày hoặc ruột (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
 - 3 tháng cuối của thai kỳ (xem phần sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú)
 - Suy gan nặng.
 - Suy thận nặng (GFR < 15 mL/phút/1,73 m²).

- Cũng như các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) khác, diclofenac cũng chống chỉ định cho các bệnh nhân mắc các cơn hen, nổi mề dáy và viêm mũi cấp để xảy ra do sử dụng acid acetylsalicylic hoặc các 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).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

Tác dụng trên dạ dày-ruột

Xuất huyết, loét dạ dày hoặc thủng dạ dày-ruột có thể gây tử vong đã được ghi nhận với tất cả 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. Nói chung những 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 diclofenac 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 diclofenac cho những bệnh nhân có triệu chứng rối loạn tiêu hóa hoặc có tiền sử gầy yếu về loét, chảy máu hoặc thủng dạ dày hoặc ruột (xem phần tác dụng không mong muốn của thuốc). Nguy cơ chảy máu dạ dày-ruột cao hơn khi dùng 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 có hiệu quả.

Nên xem xét điều trị phối hợp các thuốc bảo vệ (như các 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 hấp thu serotonin chọn lọc (xem phần tương tác, tương kỵ của 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 tác dụng không mong muốn của thuốc). Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) bao gồm diclofenac, có thể tăng nguy cơ rò rỉ dạ dày-ruột tại vị trí nối. Cần giám sát y khoa chặt chẽ và phải thận trọng khi sử dụng diclofenac sau phẫu thuật dạ dày-ruột.

Nguy cơ huyết khối tim mạch

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) không phải aspirin, dùng đường toàn thân có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố 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 triệu chứng tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được cảnh báo các triệu chứng của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sỹ ngay khi xuất hiện các triệu chứng này.

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

Cần cân nhắc cần 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). Các bệnh nhân suy tim sung huyết (phân 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, đái tháo đường và hút thuốc) chỉ nên được điều trị với diclofenac 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 cân thiết của bệnh nhân trong đáp ứng và điều trị triệu chứng, đặc biệt khi điều trị liên tục hơn 4 tuần.

Tác dụng về huyết học

Khi điều trị bằng diclofenac 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 khiếm khuyết về sự cầm máu cần được theo dõi cẩn thận.

Tác dụng trên hô hấp (hen có từ trước)

Ở các bệnh nhân bị hen, viêm mũi dị ứng theo mùa, sưng niêm mạc (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 thuốc với 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

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

Cũng như với các NSAID khác bao gồm diclofenac, trí số của một hay nhiều men gan có thể tăng. Trong quá trình điều trị kéo dài với diclofenac, 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 tới tệt hơn, nếu có dấu hiệu lâm sàng hoặc triệu chứng liên quan tới bệnh gan phát triển hoặc nếu các biểu hiện khác xuất hiện (như tăng bạch cầu eosin, phát ban) nên ngừng sử dụng diclofenac. Viêm gan có thể xảy ra khi sử dụng diclofenac mà không có triệu chứng báo trước.

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

Phản ứng da

Các phản ứng da nghiêm trọng, một số trường hợp bị tử vong bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson hoặc tịểu bị nhiễm độc đã được ghi nhận trong những trường hợp rất hiếm liên quan với việc dùng NSAID, kể cả diclofenac (xem phần tác dụng không mong muốn của thuốc). Bệnh nhân có nguy cơ cao nhất về các phản ứng này sớm trong tiến trình điều trị, khởi phát



MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ THUỐC: TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG (2/3)

phản ứng xảy ra trong đa số trường hợp trong vòng tháng đầu điều trị. Phải ngừng diclofenac 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 NSAID 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 phần chống chỉ định). Theo dõi chức năng thận là biện pháp phòng ngừa sớm khi dùng diclofenac 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 cân 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 Diclofenac 50 với các NSAID dùng đường toàn thân bao gồm cả các ức chế cyclooxygenase-2 chọn lọc để tránh các tác dụng không mong muốn thêm (xem phần tương tác, tương kỵ của 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 được liệt kê của nó.

Khả năng sinh sản

Cũng như các NSAID khác, việc sử dụng diclofenac có thể làm giảm khả năng sinh sản ở phụ nữ và không khuyến khích dùng ở phụ nữ đang có thai. Ở phụ nữ gặp khó khăn để thụ thai hoặc những người đang được kiểm tra vô sinh, nên xem xét ngừng dùng diclofenac (xem phần sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú).

Thận trọng về thành phần tá dược có trong thành phẩm thuốc

Viên bao phim tan trong ruột Diclofenac có chứa lactose, do đó không khuyến cáo dùng cho bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp của không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase nặng hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

Thuốc có chứa màu đỏ ponceau lake có thể gây dị ứng.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có khả năng mang thai

Chưa có dữ liệu lâm sàng 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 sảy 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 tuyệt đối của dị dạng tim từ dưới 1% cho tới 1,5%.

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

Thêm vào đó, tăng tỷ lệ mắc 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 diclofenac cho phụ nữ đang có 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).

• Rối loạn 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.
- Úc chế sự co tử cung làm quá trình chuyển dạ bị chậm trễ hay kéo dài.

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

Phụ nữ cho con bú

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

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

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

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc.

Tương tác của thuốc

Những tương tác sau đây bao gồm những trường hợp đã quan sát được với viên bao phim tan trong ruột diclofenac và/hoặc các dạng bào chế khác của diclofenac.

Các tương tác nên được xem xét

Chất ức chế CYP2C9: thận trọng được khuyến cáo khi dùng đồng thời diclofenac với chất ức chế CYP2C9 (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 digoxin huyết thanh.

Digoxin: Nếu dùng đồng thời, diclofenac có thể làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương. Cần theo dõi mức digoxin 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 chẹn beta, chất ức chế men chuyển angiotensin-ACE) có thể làm giảm tác dụng điều 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 khi dùng thuốc).

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 huyết thanh, do đó cần được theo dõi thường xuyên (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Thuốc kháng khuẩn quinolon: Đã có các báo cáo riêng lẻ về co giật do dùng đồng thời quinolon 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 khi dùng thuốc).

Các thuốc chống đông máu và thuốc chống kết tập tiểu cầu: Nên thận trọng vì dùng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ chảy máu (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). 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 thụ 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 khi dùng thuốc).

Thuốc chống đái tháo đường: Các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy là diclofenac có thể được dùng cùng với các thuốc chống đái 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 đái 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 những 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 có sự tăng theo dự đoán nồng độ phenytoin.

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

Các chất cầm ứng CYP2C9: Khuyến cáo thận trọng khi đơn diclofenac đồng thời với các chất cầm ứng CYP2C9 (như rifampicin), điều này có thể làm giảm có ý nghĩa nồng độ trong huyết tương và suy giảm hiệu lực diclofenac.

Tính tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn của thuốc

Các tác dụng không mong muốn của thuốc (Bảng 1) từ các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc các trường hợp tự phát hay trong 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 mức độ 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 tương ứng cho mỗi phản ứng phụ của thuốc dựa trên sửa 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 với viên bao phim tan trong ruột diclofenac và/hoặc các dạng bào chế khác của diclofenac, dùng ngắn hạn và dài hạn.

Bảng 1 Tác dụng không mong muốn 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	Phù nề 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, cấu gât, rối loạn tâm thần.
Rối loạn 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
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	Ù tai, giảm thính giác

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ THUỐC: TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG (3/3)

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, bệnh 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
Hiếm gặp	Nổi mề đay
Rất hiếm gặp	Viêm da bong nước, aczema, ban đỏ, ban đỏ đa hình, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), Viêm da tróc vảy, rụng lông tóc, phản ứng cảm quang, ban xuất huyết, ban xuất huyết Schonlein, ngứa.
Rối loạn thận - tiết niệu	
Rất hiếm gặp	Tổn thương thận cấp tính (suy thận cấp), tiểu máu, protein niệu, hội chứng thận hư, viêm thận - ống thận nề nề, hoại tử nhu thận.
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng	
Hiếm gặp	Phù nề

* Tỷ lệ phản ánh số liệu từ các dữ liệu lâm sàng 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 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 phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Ảnh hưởng trên giác mạc

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 cần 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

11. Quá liều và xử trí

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 đáng kể, có thể bị suy thận cấp và tổn thương gan.

Biện pháp điều trị

Xử lý 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 kết 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 dạ dày (như gây nôn, rửa dạ dày) sau khi uống quá liều có khả năng đe dọa tính mạng.

12. Đặc tính dược học, dược động học

Đặc tính dược học

Nhóm dược lý: Thuốc kháng viêm, chống thấp khớp, không steroid là dẫn xuất của acid acetic
Mã ATC: M01AB05.

Cơ chế tác động (MOA):

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 diclofenac cho thấy đáp 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, diclofenac làm giảm nhanh chóng cả đau tự phát và sưng khi cử động, làm giảm sưng trong viêm và phù nề vết thương.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, diclofenac 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, diclofenac có khả năng làm giảm đau và giảm mức độ ra máu.

Đặc tính dược động học (PK)

Hấp thu:

Diclofenac được hấp thu hoàn toàn từ viên bao phim tan trong ruột sau khi đi qua dạ dày. Mặc dù sự hấp thu nhanh, khởi phát có thể bị chậm là do bao phim tan trong ruột. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương là 1,5 microgam/L (5 micro mol/L) đạt được trung 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 so với khi được dùng trước bữa ăn, nhưng lượng diclofenac được hấp thu là như nhau.

Vì có một nửa diclofenac được chuyển hóa lần đầu qua gan (tác dụng "chuyển hóa lần đầu"), diện 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 tương đương đường tiêm.

Nồng độ 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 khuyến cáo.

Độ tuyến tính/phân tuyến tính

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

Phân bố

99,7% diclofenac gắn với protein huyết tương, 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 chỉ số nồng độ đỉnh trong huyết tương. Thời gian bán thải biểu kiến từ dịch hoạt dịch là 3-6 giờ. Hai giờ sau khi đạt được mức cao nhất trong huyết tương, nồng độ hoạt chất đã cao hơn trong dịch hoạt dịch so với trong huyết tương, và 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 sữa mẹ tương đương với 0,03 mg/kg/niệu hằng ngày.

Chuyển hóa

Sự biến đổi sinh học của diclofenac thực hiện một phần do sự glucuronide hóa phân tử nguyên vẹn, 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) phân lớn các 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.

Thải trừ

Độ thanh thải toàn phần của diclofenac từ huyết tương là 263 ± 56 mL/phút (trị số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD)). Thời gian bán thải 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 trong huyết tương ngắn từ 1-3 giờ. Một chất chuyển hóa là 3'-hydroxy-4'-methoxy-diclofenac có thời gian bán thải 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 phân tử nguyên vẹn 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 không đổi. Phần còn lại được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa qua mật vào phân.

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 và bài tiết thuốc này. Tuy nhiên, trong một vài bệnh nhân lớn tuổi truyền tĩnh mạch 15 phút dẫn đến nồng độ trong huyết tương tăng 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 viêm gan mạn hoặc xơ gan mất bù, động học và chuyển hóa của diclofenac tương tự như ở những bệnh nhân không bị bệnh gan.

13. Quy cách đóng gói

Hộp 3 vỉ x 10 viên bao phim tan trong ruột.

Hộp 10 vỉ x 10 viên bao phim tan trong ruột.

14. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

15. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc



GMP-WHO

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TW 25
448B Nguyễn Tất Thành, P.18, Q.4, TP.HCM, VIỆT NAM
ĐT: (84.28) 39.414.968 FAX: (84.28) 39.415.550