

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Stadlofen Supp.

1. Tên thuốc

Stadlofen 50 Supp.

Stadlofen 100 Supp.

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

3. Thành phần công thức thuốc

Thành phần hoạt chất:

Stadlofen 50 Supp.:

Diclofenac sodium..... 50 mg

Stadlofen 100 Supp.:

Diclofenac sodium..... 100 mg

Thành phần tá dược:

Hard fat.

4. Dạng bào chế

Viên đạn đặt trực tràng.

Stadlofen 50 Supp.: Viên thuốc đạn hình thủy lôi, màu trắng đến trắng ngà, nhẵn.

Stadlofen 100 Supp.: Viên thuốc đạn hình thủy lôi, màu trắng đến trắng ngà, nhẵn.

5. Chỉ định

Người lớn và người cao tuổi: Giảm tất cả các mức độ đau và viêm trên diện rộng của các bệnh, bao gồm:

- Bệnh viêm khớp: Viêm khớp dạng thấp, thoái hóa khớp, viêm cột sống dính khớp, bệnh gút cấp tính,
 - Rối loạn cơ-xương cấp tính như viêm quanh khớp (như cứng khớp vai), viêm gân, viêm bao gân, viêm bao hoạt dịch,
 - Các tình trạng đau khác do chấn thương, bao gồm gãy xương, đau thắt lưng, bong gân, căng cơ, trật khớp, phẫu thuật chỉnh hình, phẫu thuật nha khoa và các tiểu phẫu khác.
- Không chỉ định **Stadlofen Supp.** cho trẻ em.

6. Cách dùng, liều dùng

Cách dùng

Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng **Stadlofen Supp.** ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể (xem mục 8. *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Stadlofen Supp. không được dùng bằng đường uống, chỉ được dùng đường trực tràng.

Viên thuốc đạn nên được đưa sâu vào trực tràng. Nên dùng thuốc đạn sau khi đi đại tiện.

Stadlofen Supp. là dạng viên đặt, giải phóng ở thân nhiệt (37°C), vì vậy nên đặt thuốc trong tủ lạnh (4 - 10°C) 5 - 10 phút trước khi sử dụng.

Liều dùng

Người lớn

Liều dùng hàng ngày 75 - 150 mg, chia thành nhiều lần trong ngày.

Liều tối đa được khuyến cáo của **Stadlofen Supp.** là 150 mg/ngày.

Với dạng viên đạn 50 mg, có thể sử dụng kết hợp các dạng bào chế khác như viên nén.

Viên đạn 100 mg có thể dùng trong phác đồ điều trị một lần mỗi ngày, thường vào ban đêm. Khi cần thiết, liệu pháp có thể kết hợp với viên nén 25 mg hoặc 50 mg hoặc viên đạn với liều tối đa 150 mg/ngày.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Mặc dù được động học của diclofenac sodium không bị suy giảm đến mức có ý nghĩa lâm sàng ở bệnh nhân cao tuổi, nên đặc biệt thận trọng khi sử dụng các thuốc chống viêm không steroid trên nhóm bệnh nhân này, vì dễ bị các tác dụng không mong muốn. Đặc biệt, khuyến cáo sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả ở người cao tuổi yếu sức hoặc nhẹ cân và những bệnh nhân này cần được theo dõi xuất huyết đường tiêu hóa trong khi điều trị với thuốc chống viêm không steroid (NSAID).

Người mắc bệnh tim mạch và có các yếu tố nguy cơ tim mạch đáng kể

Diclofenac chống chỉ định ở những bệnh nhân bị 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 và/hoặc bệnh mạch máu não.

Bệnh nhân bị suy tim sung huyết (độ I theo phân độ chức năng của suy tim theo Hội Tim New York - NYHA) hoặc có các yếu tố nguy cơ đáng kể về bệnh tim mạch chỉ nên được điều trị bằng diclofenac sau khi đã cân nhắc cẩn thận. Vì nguy cơ tim mạch với diclofenac có thể tăng theo liều và thời gian tiếp xúc, nên sử dụng liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể.

Suy thận

Diclofenac chống chỉ định ở bệnh nhân suy thận.

Chưa có nghiên cứu đặc hiệu nào được thực hiện ở bệnh nhân suy thận, do đó không thể đưa ra khuyến cáo điều chỉnh liều cụ thể. Cần thận trọng khi dùng diclofenac cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình.

Suy gan

Diclofenac chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan.

Chưa có nghiên cứu đặc hiệu nào được thực hiện ở bệnh nhân suy gan, do đó không thể đưa ra khuyến cáo điều chỉnh liều cụ thể. Cần thận trọng khi dùng diclofenac cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình.

Trẻ em

Không chỉ định **Stadlofen Supp.** cho trẻ em.

7. Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Đang bị loét, chảy máu hoặc thủng dạ dày hoặc ruột.
- Tiền sử xuất huyết hoặc thủng đường tiêu hóa, liên quan đến liệu pháp NSAID trước đó.
- Đang bị hoặc có tiền sử tái phát loét/xuất huyết dạ dày tá tràng (hai hoặc nhiều đợt loét hoặc xuất huyết đã được ghi nhận).
- Ba tháng cuối của thai kỳ.
- Suy gan.
- Suy thận.
- Bệnh 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 và/hoặc bệnh mạch máu não.
- Cũng như các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) khác, diclofenac chống chỉ định ở những bệnh nhân bị hen phế quản, phù mạch, mày đay hoặc viêm mũi cấp tính do ibuprofen, acid acetylsalicylic hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác gây ra.
- Viêm trực tràng.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Tổng quát

Các tác dụng không mong muốn có thể được giảm thiểu bằng cách sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất cần thiết để kiểm soát các triệu chứng.

Nên tránh sử dụng đồng thời diclofenac với các NSAID dùng đường toàn thân bao gồm thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 do không có bất kỳ bằng chứng nào chứng minh lợi ích hiệp đồng và tiềm năng gây ra các tác dụng không mong muốn cộng gộp.

Cần thận trọng đối với người cao tuổi dựa vào tình trạng y khoa cơ bản của bệnh nhân. Đặc biệt, khuyến cáo sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả ở người cao tuổi yếu sức hoặc những người nhẹ cân.

Cũng như các thuốc chống viêm không steroid khác, bao gồm diclofenac, các phản ứng dị ứng, kể cả phản ứng phản vệ/giả phản vệ, có thể xảy ra mà không có tiếp xúc trước đó với thuốc. Phản ứng quá mẫn cũng có thể tiến triển thành hội chứng Kounis, một phản ứng dị ứng nghiêm trọng có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim. Các triệu chứng của những phản ứng này có thể bao gồm đau ngực xảy ra liên quan đến phản ứng dị ứng với diclofenac.

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

Ảnh hưởng trên đường tiêu hóa

Xuất huyết (nôn ra máu, đại tiện phân đen), loét hoặc thủng đường tiêu hóa có thể dẫn đến tử vong đã được báo cáo với tất cả các NSAID, bao gồm diclofenac, và có thể xảy ra bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị, có hoặc không có các triệu chứng cảnh báo hoặc có tiền sử về các biến cố đường tiêu hóa nghiêm trọng. Những triệu chứng này thường gây ra hậu quả nghiêm trọng hơn ở người cao tuổi. Nếu xảy ra xuất huyết hoặc loét đường tiêu hóa ở bệnh nhân đang điều trị bằng diclofenac, nên ngừng thuốc này.

Cũng như với tất cả các thuốc NSAID, bao gồm diclofenac, cần giám sát y khoa chặt chẽ và thận trọng đặc biệt khi kê đơn diclofenac cho bệnh nhân có các triệu chứng rối loạn đường tiêu hóa hoặc có tiền sử loét, chảy máu hoặc thủng dạ dày hoặc ruột. Nguy cơ xuất huyết, loét hoặc thủng đường tiêu hóa cao hơn khi tăng liều NSAID, bao gồm diclofenac và ở những bệnh nhân có tiền sử loét, đặc biệt nếu có biến chứng xuất huyết hoặc thủng.

Người cao tuổi có tần suất tăng tác dụng không mong muốn với NSAID, đặc biệt là xuất huyết và thủng đường tiêu hóa có thể gây tử vong.

Để giảm nguy cơ nhiễm độc đường tiêu hóa 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 bắt đầu điều trị và duy trì ở liều thấp nhất có hiệu quả.

Nên xem xét điều trị kết hợp với các thuốc bảo vệ (như misoprostol hoặc thuốc ức chế bơm proton) cho những bệnh nhân này, cũng như cho những bệnh nhân cần sử dụng đồng thời các thuốc có chứa acid acetylsalicylic liều thấp (ASA/aspirin) hoặc những thuốc có khả năng làm tăng nguy cơ trên đường tiêu hóa.

Bệnh nhân có tiền sử nhiễm độc đường tiêu hóa, đặc biệt ở người cao tuổi, nên báo cáo khi xuất hiện bất kỳ triệu chứng bất thường nào ở bụng (đặc biệt là xuất huyết đường tiêu hóa).

Khuyến cáo thận trọng ở những bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc có thể làm tăng nguy cơ loét hoặc xuất huyết, như corticosteroid tác dụng toàn thân, thuốc chống đông máu như warfarin, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI) hoặc thuốc chống tiểu cầu như acid acetylsalicylic.

Cần giám sát y khoa chặt chẽ và thận trọng ở những bệnh nhân bị viêm loét đại tràng hoặc bệnh Crohn vì tình trạng bệnh có thể nặng hơn.

Các NSAID, bao gồm diclofenac, có thể làm tăng nguy cơ rò rỉ thông nối dạ dày-ruột. Nên giám sát y khoa chặt chẽ và thận trọng khi sử dụng diclofenac sau phẫu thuật dạ dày-ruột.

Ảnh hưởng trên gan

Cần giám sát y khoa chặt chẽ khi kê đơn diclofenac cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan vì tình trạng bệnh có thể nặng hơn.

Cũng như các NSAID khác, bao gồm diclofenac, nồng độ enzym gan có thể tăng lên. Trong quá trình điều trị kéo dài bằng diclofenac, việc theo dõi thường xuyên chức năng gan được chỉ định như một biện pháp phòng ngừa.

Nếu các xét nghiệm chức năng gan bất thường kéo dài hoặc xấu đi, các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng liên quan đến bệnh gan tiến triển hoặc nếu các biểu hiện khác xuất hiện (tăng bạch cầu ái toan, phát ban), nên ngừng sử dụng diclofenac.

Viêm gan có thể xảy ra khi sử dụng diclofenac mà không có triệu chứng báo trước.

Cần thận trọng khi sử dụng diclofenac ở bệnh nhân rối loạn chuyển hóa porphyrin ở gan vì có thể gây ra cơn porphyrin cấp.

Ảnh hưởng trên thận

Điều trị bằng các thuốc NSAID, bao gồm diclofenac thường gây giữ dịch và phù, cần đặc biệt thận trọng khi dùng cho những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc thận, có tiền sử tăng huyết áp, người cao tuổi, bệnh nhân đang điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu hoặc các thuốc ảnh hưởng đến chức năng thận đáng kể, và ở những bệnh nhân bị suy giảm thể tích dịch ngoại bào do bất kỳ nguyên nhân nào, như trước hoặc sau cuộc phẫu thuật lớn. Khuyến cáo theo dõi chức năng thận như một biện pháp phòng ngừa khi sử dụng diclofenac trong những trường hợp như vậy. Ngừng điều trị thường hồi phục lại trạng thái trước điều trị.

Ảnh hưởng trên da

Các phản ứng da nghiêm trọng, một số có thể gây tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc, đã được báo cáo rất hiếm gặp liên quan đến việc sử dụng NSAID, bao gồm cả diclofenac. Những bệnh nhân có nguy cơ cao nhất về các phản ứng này trong giai đoạn đầu điều trị: Đa số trường hợp khởi phát phản ứng xảy ra trong tháng đầu điều trị. Nên ngừng sử dụng diclofenac khi thấy có biểu hiện đầu tiên về phát ban, tổn thương niêm mạc, hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác.

SLE và bệnh mô liên kết hỗn hợp

Ở những bệnh nhân bị bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE) và các rối loạn mô liên kết hỗn hợp có thể tăng nguy cơ viêm màng não vô khuẩn.

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 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 sĩ 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 Stadlofen Supp. 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).

Ảnh hưởng trên tim mạch và mạch máu não

Bệnh nhân suy tim sung huyết (độ I theo phân độ chức năng của suy tim theo Hội Tim New York - NYHA) hoặc bệnh nhân có yếu tố nguy cơ đáng kể về biến cố tim mạch (như tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc) chỉ nên điều trị bằng diclofenac sau khi cân nhắc cẩn thận.

Vì các nguy cơ tim mạch của diclofenac có thể tăng theo liều và thời gian sử dụng, nên dùng thuốc trong thời gian ngắn nhất có thể và liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả. Cần đánh giá định kỳ nhu cầu của bệnh nhân để làm giảm triệu chứng và đáp ứng điều trị.

Cần theo dõi và hướng dẫn sử dụng thích hợp cho những bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp và suy tim sung huyết (độ I theo phân độ chức năng của suy tim theo Hội Tim New York - NYHA) vì tình trạng giữ nước và phù đã được báo cáo khi điều trị bằng NSAID, bao gồm diclofenac.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng và dịch tễ học đã chỉ ra nguy cơ tăng các biến cố huyết khối động mạch (như nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ) liên quan đến việc sử dụng diclofenac, đặc biệt ở liều cao (150 mg/ngày) và điều trị lâu dài.

Bệnh nhân nên cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng của các biến cố huyết khối động mạch nghiêm trọng (như đau ngực, khó thở, suy nhược, nổi lồi), có thể xảy ra mà không có cảnh báo. Bệnh nhân nên được hướng dẫn đến gặp bác sĩ ngay lập tức trong trường hợp xảy ra biến cố như vậy.

Ảnh hưởng huyết học

Trong quá trình điều trị kéo dài bằng diclofenac, cũng như các NSAID khác, khuyến cáo theo dõi công thức máu.

Diclofenac có thể ức chế thuận nghịch sự kết tập tiểu cầu. Cần theo dõi cẩn thận ở các bệnh nhân bị khiếm khuyết về cầm máu, tăng xuất huyết hoặc bất thường về huyết học.

Tiền sử hen

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

Giống như các thuốc ức chế hoạt động tổng hợp prostaglandin khác, diclofenac sodium và các NSAID khác có thể gây co thắt phế quản nếu dùng cho bệnh nhân đang mắc hoặc có tiền sử hen phế quản.

Khả năng sinh sản ở phụ nữ

Việc sử dụng diclofenac có thể làm giảm khả năng sinh sản ở phụ nữ và không được khuyến cáo ở những phụ nữ đang mong muốn có thai. Ở những phụ nữ khó thụ thai hoặc đang được điều trị vô sinh, nên cân nhắc việc ngừng sử dụng diclofenac.

Stadlofen Supp. có chứa dưới 1 mmol (23 mg) sodium trong mỗi viên, về cơ bản được xem như "không chứa sodium".

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

Phụ nữ có thai

Sự ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng xấu đến thai kỳ và/hoặc sự phát triển của phôi/thai nhi. Dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy nguy cơ sảy thai và/hoặc dị tật tim và thoát vị thành bụng tăng lên sau khi sử dụng thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin trong thời kỳ đầu mang thai. Nguy cơ tuyệt đối về dị tật tim mạch đã tăng từ dưới 1% 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 cho thấy đã dẫn đến gia tăng mất phôi trước và sau quá trình làm tổ của phôi và gây chết phôi-thai.

Ngoài ra, tỷ lệ mắc các dị tật khác nhau tăng lên, bao gồm cả tim mạch, đã được báo cáo ở động vật được cho sử dụng chất ức chế tổng hợp prostaglandin trong giai đoạn hình thành các hệ cơ quan. Từ tuần thứ 20 của thai kỳ trở đi, việc sử dụng diclofenac có thể gây thiếu ối do rối loạn chức năng thận của thai nhi. Điều này có thể xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị và thường hồi phục khi ngừng thuốc. Ngoài ra, đã có báo cáo về tình trạng co thắt động mạch sau khi điều trị trong ba tháng giữa thai kỳ, hầu hết đều khỏi sau khi ngừng điều trị. Vì vậy, trong ba tháng đầu và ba tháng giữa của thai kỳ, không nên dùng diclofenac trừ khi thật cần thiết. Nếu phụ nữ đang mong muốn có thai hoặc đang được điều trị vô sinh, nên cân nhắc việc ngừng sử dụng diclofenac, nên dùng liều thấp nhất và thời gian điều trị càng ngắn càng tốt. Nên cân nhắc theo dõi trước khi sinh tình trạng thiếu ối và co thắt ống động mạch sau khi tiếp xúc với diclofenac trong vài ngày kể từ tuần thai thứ 20 trở đi. Nên ngừng sử dụng diclofenac nếu phát hiện thiếu ối hoặc co thắt ống động mạch.

Trong ba tháng cuối của thai kỳ, tất cả các chất ức chế tổng hợp prostaglandin đều có nguy cơ phoi nhiễm phôi thai với:

- Độc tính trên tim phổi (co thắt/dóng sớm ống động mạch và tăng huyết áp phổi);
- Rối loạn chức năng thận.

Người mẹ và trẻ sơ sinh vào cuối thai kỳ có thể bị:

- Kéo dài thời gian chảy máu, tác dụng chống kết tập tiểu cầu có thể xảy ra ngay cả ở liều rất thấp;
- Ức chế co bóp tử cung làm quá trình chuyển dạ chậm hoặc kéo dài.

Vì vậy, chống chỉ định diclofenac trong ba tháng cuối thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

Giống như các NSAID khác, diclofenac đi vào sữa mẹ với một lượng nhỏ. Do đó, không nên dùng diclofenac trong thời gian cho con bú để tránh những tác dụng không mong muốn ở trẻ.

Khả năng sinh sản ở phụ nữ

Việc sử dụng diclofenac có thể làm giảm khả năng sinh sản ở phụ nữ và không được khuyến cáo ở những phụ nữ đang mong muốn có thai. Ở những phụ nữ khó thụ thai hoặc đang được điều trị vô sinh, nên cân nhắc việc ngừng sử dụng diclofenac.

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

Bệnh nhân bị rối loạn thị giác, hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ, rối loạn hệ thần kinh trung ương, ngù gà hoặc mệt mỏi khi dùng NSAID nên tránh lái xe hoặc vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác của thuốc

Các tương tác sau đây bao gồm những tương tác được quan sát thấy với viên nén kháng dạ dày diclofenac và/hoặc các dạng bào chế khác của diclofenac.

Lithium

Nếu sử dụng đồng thời, diclofenac có thể làm tăng nồng độ lithium. Khuyến cáo theo dõi nồng độ lithium trong huyết thanh.

Digoxin

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

Thuốc lợi tiểu và thuốc chống tăng huyết áp

Giống như các NSAID khác, sử dụng đồng thời diclofenac với thuốc lợi tiểu và thuốc chống tăng huyết áp (như thuốc chẹn beta, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE)) có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của chúng thông qua ức chế tổng hợp prostaglandin giãn mạch.

Vì vậy, nên thận trọng khi dùng phối hợp và những bệnh nhân, đặc biệt là người cao tuổi, nên được theo dõi huyết áp định kỳ. Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ và cần cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó, đặc biệt đối với thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế ACE do tăng nguy cơ nhiễm độc thận.

Các thuốc gây tăng kali huyết

Điều trị đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali, ciclosporin, tacrolimus hoặc trimethoprim có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh, do đó cần được theo dõi thường xuyên.

Các thuốc chống đông máu và thuốc chống tiểu cầu

Nên thận trọng vì dùng đồng thời có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết. Mặc dù các nghiên cứu lâm sàng không cho thấy diclofenac ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc chống đông máu, nhưng có báo cáo về tăng nguy cơ xuất huyết ở những bệnh nhân dùng đồng thời diclofenac và thuốc chống đông máu. Vì vậy, để chắc chắn không cần thay đổi liều thuốc chống đông máu, cần phải theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này. Như các thuốc chống viêm không steroid khác, diclofenac ở liều cao có thể ức chế thuận nghịch sự kết tập tiểu cầu.

Các thuốc NSAID khác bao gồm thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 và corticosteroid

Dùng đồng thời diclofenac với các NSAID dùng đường toàn thân hoặc corticosteroid khác có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết hoặc loét đường tiêu hóa. Tránh sử dụng đồng thời hai hoặc nhiều NSAID.

Các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI)

Sử dụng đồng thời SSRI có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa.

Các thuốc điều trị đái tháo đường

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy diclofenac có thể được dùng cùng với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống mà không ảnh hưởng đến hiệu quả trên lâm sàng. Tuy nhiên, đã có các báo cáo riêng lẻ về cả tác dụng hạ glucose huyết và tăng glucose huyết nên cần phải thay đổi liều của thuốc điều trị đái tháo đường trong quá trình điều trị bằng diclofenac. Vì lý do này, việc theo dõi nồng độ glucose huyết được khuyến cáo như một biện pháp phòng ngừa trong quá trình điều trị đồng thời.

Methotrexate

Diclofenac có thể ức chế sự thanh thải methotrexate ở ống thận do đó làm tăng nồng độ methotrexate. Cần thận trọng khi dùng NSAID, bao gồm diclofenac, dưới 24 giờ trước khi điều trị bằng methotrexate, vì nồng độ methotrexate trong máu có thể tăng và làm tăng độc tính của thuốc. Các trường hợp ngộ độc nghiêm trọng đã được báo cáo khi methotrexate và NSAID bao gồm cả diclofenac được dùng trong vòng 24 giờ. Tương tác này thông qua trung gian tích lũy methotrexate do giảm bài tiết qua thận khi có sự hiện diện của NSAID.

Ciclosporin

Diclofenac, giống như các NSAID khác, có thể làm tăng độc tính trên thận của ciclosporin do tác dụng lên prostaglandin ở thận. Vì vậy, nên dùng liều thấp hơn liều dùng cho bệnh nhân không dùng ciclosporin.

Tacrolimus

Có thể tăng nguy cơ độc tính trên thận khi dùng NSAID cùng với tacrolimus. Điều này có thể thông qua trung gian tác dụng kháng prostaglandin ở thận của cả NSAID và thuốc ức chế calcineurin.

Kháng sinh nhóm quinolone

Có thể xảy ra co giật do tương tác giữa quinolone và NSAID. Điều này có thể xảy ra ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử động kinh hoặc co giật trước đó. Vì vậy, cần cân nhắc thận trọng khi sử dụng quinolone ở những bệnh nhân đang dùng NSAID.

Phenytoin

Khi sử dụng phenytoin đồng thời với diclofenac, nên theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết tương do dự đoán có thể tăng nồng độ phenytoin.

Colestipol và cholestyramine

Những thuốc này có thể làm chậm hoặc giảm hấp thu diclofenac. Vì vậy, nên dùng diclofenac ít nhất 1 giờ trước hoặc 4 đến 6 giờ sau khi dùng colestipol/cholestyramine.

Glycoside tim

Ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời glycoside tim và NSAID có thể làm trầm trọng thêm tình trạng suy tim, giảm độ lọc cầu thận (GFR) và tăng nồng độ glycoside trong huyết tương.

Mifepristone

Không nên sử dụng NSAID trong 8 - 12 ngày sau khi dùng mifepristone vì NSAID có thể làm giảm tác dụng của mifepristone.

Các thuốc ức chế mạnh CYP2C9

Cần thận trọng khi kê đơn đồng thời diclofenac với thuốc ức chế mạnh CYP2C9 (như voriconazole), điều này có thể dẫn đến tăng đáng kể nồng độ đỉnh trong huyết tương và mức tiếp xúc với diclofenac do ức chế sự chuyển hóa diclofenac.

Tương kỵ của thuốc

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

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

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 mục 8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Các tác dụng không mong muốn của thuốc được liệt kê dưới đây được phân theo loại cơ quan và tần suất. Tần suất được xác định là: Rất thường gặp (ADR $\geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq \text{ADR} < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq \text{ADR} < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10.000$), chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu có sẵn).

Các tác dụng không mong muốn sau đây bao gồm những tác dụng được báo cáo khi sử dụng ngắn hạn hoặc dài hạn.

Máu và bạch huyết	
Rất hiếm gặp	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu (bao gồm thiếu máu tán huyết và thiếu máu bất sản), mất bạch cầu hạt.
Hệ miễn dịch	
Hiếm gặp	Quá mẫn, phản ứng phản vệ và loại phản vệ (bao gồm hạ huyết áp và sốc).
Rất hiếm gặp	Phù mạch thần kinh (bao gồm phù mắt).
Tâm thần	
Rất hiếm gặp	Mất phương hướng, trầm cảm, mất ngủ, ác mộng, cấu kính, rối loạn tâm thần.
Hệ thần kinh	
Thường gặp	Đau đầu, hoa mắt.
Hiếm gặp	Buồn ngủ, mệt mỏi.
Rất hiếm gặp	Dị cảm, suy giảm trí nhớ, co giật, lo âu, run, viêm màng não vô khuẩn, rối loạn vị giác, tai biến mạch máu não.
Chưa rõ tần suất	Lú lẫn, ảo giác, rối loạn cảm giác, khó chịu.
Mắt	
Rất hiếm gặp	Rối loạn thị giác, nhìn mờ, nhìn đôi.
Chưa rõ tần suất	Viêm dây thần kinh thị giác.
Tai và tai trong	
Thường gặp	Chóng mặt.
Rất hiếm gặp	Ù tai, suy giảm thính lực.
Tim	
Ít gặp*	Nhồi máu cơ tim, suy tim, đánh trống ngực, đau ngực.
Chưa rõ tần suất	Hội chứng Kounis.
Mạch máu	
Rất hiếm gặp	Tăng huyết áp, hạ huyết áp, viêm mạch.
Hô hấp, ngực và trung thất	
Hiếm gặp	Hen phế quản (bao gồm khó thở).
Rất hiếm gặp	Viêm phổi.
Tiêu hóa	
Thường 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, phân đen, loét đường tiêu hóa có hoặc không xuất huyết hoặc thủng (đôi khi gây tử vong, đặc biệt ở người cao tuổi).
Rất hiếm gặp	Viêm đại tràng (bao gồm viêm đại tràng xuất huyết và đợt cấp viêm loét đại tràng hoặc bệnh Crohn), táo bón, viêm miệng (kể cả viêm loét miệng), viêm lưỡi, rối loạn thực quản, hẹp ruột giống cơ hoành, viêm tụy.
Chưa rõ tần suất	Viêm đại tràng thiếu máu cục bộ.
Gan mật	
Thường gặp	Tăng transaminase.
Hiếm gặp	Viêm gan, vàng da, rối loạn chức năng gan.
Rất hiếm gặp	Viêm gan tối cấp, hoại tử gan, suy gan.
Da và mô dưới da	
Thường gặp	Phát ban.
Hiếm gặp	Mày đay.
Rất hiếm gặp	Phát ban bong nước, chàm, ban đỏ, hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell), viêm da tróc vảy, rụng tóc, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, ban xuất huyết, ban xuất huyết dị ứng, ngứa.
Thận và tiết niệu	
Rất hiếm gặp	Suy thận cấp, tiểu ra máu, protein niệu, hội chứng thận hư, viêm thận kẽ, hoại tử nhú thận.
Hệ sinh sản và vú	
Rất hiếm gặp	Bất lực.
Toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	
Hiếm gặp	Kích ứng tại chỗ dùng thuốc, phù nề.

* Tần suất phản ánh dữ liệu từ việc điều trị kéo dài với liều cao (150 mg/ngày).
Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng và dịch tễ học luôn hướng đến nguy cơ gia tăng các biến cố huyết khối động mạch (ví dụ nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ) liên quan đến việc sử dụng diclofenac, đặc biệt ở liều cao (150 mg/ngày) và khi điều trị kéo dài.
Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

13. **Quá liều và cách xử trí**
Triệu chứng

Không có bệnh cảnh lâm sàng điển hình do dùng quá liều diclofenac. Quá liều có thể gây ra các triệu chứng như đau đầu, buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị, xuất huyết tiêu hóa, tiêu chảy, chóng mặt, mất phương hướng, kích động, hôn mê, ngủ gà, ù tai, ngất xỉu hoặc co giật. Trong trường hợp ngộ độc nặng có thể xảy ra suy thận cấp và tổn thương gan.

Xử trí
Bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng theo yêu cầu. Co giật thường xuyên hoặc kéo dài nên được điều trị bằng diazepam tiêm tĩnh mạch. Các biện pháp khác có thể được chỉ định tùy theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống viêm, chống thấp khớp, không steroid; dẫn xuất của acid acetic và các chất liên quan.

Mã ATC: M01AB05.

Cơ chế tác dụng

Diclofenac sodium là một hợp chất không steroid có đặc tính giảm đau/chống viêm rõ rệt. Đây là thuốc ức chế prostaglandin synthetase (cyclo-oxygenase).

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

15. Đặc tính dược động học

Hấp thu

Hấp thu nhanh chóng mặc dù tốc độ hấp thu chậm hơn so với viên nén bao tan trong ruột dùng đường uống. Sau khi dùng viên đạn 50 mg, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trung bình trong vòng 1 giờ, nhưng nồng độ tối đa trên mỗi đơn vị liều bằng khoảng 2/3 nồng độ đạt được sau khi dùng viên nén bao tan trong ruột ($1,95 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$ ($1,9 \mu\text{g}$)/ml $\equiv 5,9 \mu\text{mol/l}$)).

Sinh khả dụng

Giống như các chế phẩm uống, AUC xấp xỉ bằng một nửa giá trị liều tiêm.

Tình trạng dược động học không thay đổi sau khi dùng liều lặp lại. Không xảy ra tích lũy thuốc, miễn là tuân thủ khoảng cách khuyến cáo giữa các liều dùng.

Phân bố

99,7% hoạt chất liên kết với protein, chủ yếu với albumin (99,4%).

Diclofenac vào được hoạt dịch, nồng độ tối đa đo được lúc 2 - 4 giờ sau khi đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương. Thời gian bán thải biểu kiến để thải trừ khỏi hoạt dịch là 3 - 6 giờ. Hai giờ sau khi đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương, nồng độ hoạt chất trong hoạt dịch đã cao hơn trong huyết tương và duy trì ở 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 đang cho con bú. Lượng thuốc ước tính mà trẻ uống từ sữa mẹ tương đương với liều 0,03 mg/kg/ngày.

Chuyển hóa

Sinh chuyển hóa của diclofenac xảy ra một phần bằng quá trình glucuronid hóa phân tử nguyên vẹn, nhưng chủ yếu bằng quá trình hydroxyl hóa và methoxyl hóa một lần và nhiều lần tạo ra nhiều chất chuyển hóa phenolic, phần lớn những chất này được chuyển thành dạng liên hợp glucuronid. Hai chất chuyển hóa phenolic có hoạt tính sinh học nhưng ở mức độ thấp hơn nhiều so với diclofenac.

Thải trừ

Độ thanh thải toàn phần của diclofenac trong huyết tương là $263 \pm 56 \text{ mL/phút}$ (giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn). 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 thải trong huyết tương ngắn từ 1 - 3 giờ.

Khoảng 60% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng liên hợp glucuronid của phân tử nguyên vẹn và dưới dạng chất chuyển hóa, phần lớn những chất này cũng được chuyển thành liên hợp glucuronid. Dưới 1% được bài tiết dưới dạng không đổi. Phần còn lại của liều được thải trừ dưới dạng chất chuyển hóa qua mật trong phân.

Đối tượng đặc biệt

Chưa quan sát thấy sự khác biệt liên quan đến độ tuổi trong quá trình hấp thu, chuyển hóa hoặc thải trừ của thuốc, ngoài phát hiện ở 5 bệnh nhân cao tuổi, truyền tĩnh mạch trong 15 phút dẫn đến nồng độ trong huyết tương cao hơn 50% so với dự kiến ở những đối tượng trẻ khỏe mạnh.

Suy thận

Ở những bệnh nhân bị suy thận, không có sự tích lũy hoạt chất có thể suy ra từ động học đơn liều khi dùng liều thông thường. Ở độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút, nồng độ của các chất chuyển hóa hydroxy trong huyết tương ở trạng thái ổn định cao hơn khoảng 4 lần so với người bình thường. Tuy nhiên, các chất chuyển hóa cuối cùng được đào thải qua mật.

Suy gan

Ở những bệnh nhân viêm gan mạn tính hoặc xơ gan không mất bù, động học và chuyển hóa của diclofenac giống như ở bệnh nhân không mắc bệnh gan.

16. Quy cách đóng gói

Hộp 1 vỉ x 5 viên.

Hộp 2 vỉ x 5 viên.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

17.1. Điều kiện bảo quản

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô. Nhiệt độ không quá 30°C.

17.2. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17.3. Tiêu chuẩn chất lượng

TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc



Công ty TNHH LD Stellapharm - Chi nhánh 1
Số 40 đại lộ Tự Do, KCN Việt Nam - Singapore,
P. An Phú, Tp. Thuận An, T. Bình Dương, Việt Nam
ĐT: (+84 274) 3767 470 Fax: (+84 274) 3767 469



Nguyễn Ngọc Liễu