

THÀNH PHẦN:

Ibuprofen: 200 mg

Paracetamol: 325 mg

Tà dược (Tinh bột, acicel, pH101, natri lauryl sulfat, talc, natri starch glycolat, magnesi stearat, HPMC E6, aerosil, phẩm màu thực phẩm Sunset Yellow) của mỗi viên nén

TÍNH CHẤT

Thuốc kết hợp tác động giảm đau, hạ nhiệt và kháng viêm cùng của 2 chất là paracetamol và ibuprofen. Ibuprofen ngăn cản sự sinh tổng hợp prostaglandin bằng cách ức chế hoạt động của men cyclo-oxygenase nên làm giảm sự viêm, trong khi ibuprofen có tác động ngoại biên thì paracetamol lại có tác động trung ương ngoại biên, do đó tạo nên liều pháp giảm đau rất có hiệu quả.

ĐƯỢC LỰC HỌC

\* Paracetamol:

- Paracetamol (acetaminophen hay N - acetyl - p - aminophenol) là chất chuyển hóa có hoạt tính của phenacetin, là thuốc giảm đau - hạ sốt hữu hiệu có thể thay thế aspirin; tuy vậy, khác với aspirin, paracetamol không có hiệu quả điều trị viêm. Với liều ngang nhau tính theo gam, paracetamol có tác dụng giảm đau và hạ sốt tương tự như aspirin.

- Paracetamol làm giảm thân nhiệt ở người bệnh sốt, nhưng hiếm khi làm giảm thân nhiệt ở người bình thường. Thuốc tác động lên vùng dưới đồi gây hạ thân nhiệt, làm giảm thân nhiệt của người bệnh sốt.

- Paracetamol, với liều điều trị, ít tác động đến hệ tiêu hóa và hô hấp, không làm thay đổi của bằng acid - base, không gây kích ứng, nước hoặc chảy máu dạ dày như khi dùng salicylat, vì paracetamol không tác động trên cyclooxygenase toàn thân, chỉ tác động đến cyclooxygenase/prostaglandin của hệ thần kinh trung ương. Paracetamol không có tác động trên tiểu cầu hoặc thời gian chảy máu.

- Khi dùng quá liều paracetamol một chất chuyển hóa là N - acetyl - benzoquinonimin gây độc nặng cho gan. Liều bình thường, paracetamol duang nạp tốt, không có nhiều tác dụng phụ của aspirin. Tuy vậy, quá liều cấp tính (trên 10 g) làm thương tổn gan gây chết người, và những vụ ngộ độc và tử vẫn bằng paracetamol đã tăng lên một cách đáng lo ngại trong những năm gần đây. Ngoài ra, nhiều người trong đó có cả thầy thuốc, dường như không biết tác dụng chống viêm kém của paracetamol.

\* Ibuprofen:

- Ibuprofen là thuốc chống viêm không steroid, dẫn xuất từ acid propionic. Giống như các thuốc chống viêm không steroid khác, ibuprofen có tác dụng giảm đau, hạ sốt và chống viêm. Cơ chế tác dụng của thuốc là ức chế prostaglandin synthetase và do đó ngăn tạo ra prostaglandin, thromboxan và các sản phẩm khác của cyclooxygenase. Ibuprofen cũng ức chế tổng hợp prostacyclin ở thành mạch và có thể gây nguy cơ ứ nước do làm giảm dòng máu tới thận. Cần phải đề ý đến điều này đối với các người bệnh bị suy thận, suy tim, suy gan và các bệnh có liên quan về thể tích huyết tương.

- Tác dụng chống viêm của ibuprofen xuất hiện sau hai ngày điều trị. Ibuprofen có tác dụng hạ sốt mạnh hơn aspirin, nhưng kém indomethacin. Thuốc có tác dụng chống viêm tốt và có tác dụng giảm đau tốt trong điều trị viêm khớp dạng thấp thiếu niên.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

\* Paracetamol

Hấp thu:

Paracetamol được hấp thu nhanh chóng và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thức ăn có thể làm viên nén giải phóng kéo dài paracetamol chậm được hấp thu một phần và thức ăn giàu carbon hydrat làm giảm tỷ lệ hấp thu của paracetamol. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt trong vòng 30 đến 60 phút sau khi uống viên thuốc.

Phân bố:

Paracetamol phân bố nhanh và đồng đều trong phần lớn các mô của cơ thể. Khoảng 25% paracetamol trong máu kết hợp với protein huyết tương.

Thải trừ:

Nửa đời huyết tương của paracetamol là 1,25 - 3 giờ, có thể kéo dài với liều gây độc hoặc ở người bệnh có thương tổn gan. Sau liều điều trị, có thể tìm thấy 90 đến 100% thuốc trong nước tiểu trong ngày thứ nhất, chủ yếu sau khi tìm thấy trong gan với acid glucuronic (khoảng 60%), acid sulfuric (khoảng 35%) hoặc cystein (khoảng 3%); cũng phát hiện thấy một lượng nhỏ những chất chuyển hóa hydroxyl - hoá và khi acetyl. Trẻ nhỏ ít khả năng glucuro liên hợp với thuốc hơn so với người lớn.

Paracetamol bị N - hydroxyl hoá bởi cytochrom P450 để tạo nên N - acetyl - benzoquinonimin, một chất trung gian có tính phản ứng cao. Chất chuyển hóa này bình thường phản ứng với các nhóm sulfhydryl trong glutathion và như vậy bị khử hoạt tính. Tuy nhiên, nếu uống liều cao paracetamol, chất chuyển hóa này được tạo thành với lượng đáng kể làm cạn kiệt glutathion của gan; trong tình trạng đó, phản ứng của nó với nhóm sulfhydryl của protein gan tăng lên, có thể dẫn đến hoại tử gan.

\* Ibuprofen:

Ibuprofen hấp thu tốt ở đường tiêu hóa. Nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương đạt được sau khi uống từ 1 đến 2 giờ. Thuốc gắn rất nhiều với protein huyết tương. Nửa đời của thuốc khoảng 2 giờ. Ibuprofen đào thải rất nhanh qua nước tiểu (1% dưới dạng không đổi, 14% dưới dạng liên hợp).

Các số liệu an toàn tiền lâm sàng

Không có các thông tin về độc tính.

CHỈ ĐỊNH

Giảm đau, kháng viêm trong các trường hợp đau cơ, khớp do chấn thương, thấp khớp, đau do viêm thần kinh thứ đau lưng, vẹo (sỏi) cổ, bong gân, căng cơ quai mắt, trật khớp, đau sau giải phẫu, ...

Điều trị cảm sốt, nhức đầu, đau răng, đau bụng kinh, đau nhức cơ quan vận động.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Cách dùng: Đường uống.

Liều lượng:

Dùng cho người lớn:

- Trường hợp cấp tính:

Uống 1 - 2 viên/lần; ngày 3 lần; hoặc theo sự chỉ dẫn của bác sĩ

- Trường hợp mạn tính:

Uống 1 viên/lần; ngày 3 lần; hoặc theo sự chỉ dẫn của bác sĩ

Lưu ý:

\* Không dùng thuốc này cùng với các chế phẩm khác có chứa paracetamol hoặc ibuprofen

\* Không được dùng quá liều chỉ định.

\* Không được dùng Aphaxan để điều trị giảm đau quá 10 ngày ở người lớn, trừ khi do thầy thuốc hướng dẫn và giám sát.

\* Không dùng Aphaxan cho người lớn để điều trị sốt cao (trên 39,5°C), sốt kéo dài trên 3 ngày hoặc sốt tái phát, trừ khi do thầy thuốc hướng dẫn và giám sát.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Mẫn cảm với một trong các thành phần của thuốc
- Loét dạ dày-tá tràng tiến triển.
- Suy gan hoặc suy thận nặng.
- Người bệnh nhiều lần thiếu máu hoặc có bệnh tim, phổi, thận hoặc gan.
- Người bệnh thiếu hụt glucocorticoid-6-phosphat dehydrogenase.
- Lupus ban đỏ ruột (nguy cơ tái phát hàng năm nhẹ)
- Trẻ em dưới 12 tuổi cân nặng dưới 20 kg.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Đối với Paracetamol:

- Paracetamol không độc với liều điều trị, và khi dùng dưới sự hướng dẫn của thầy thuốc. Tuy nhiên, dùng quá liều paracetamol là nguyên nhân chính gây suy gan cấp. Dùng nhiều chế phẩm chứa paracetamol (aminophen) đồng thời có thể dẫn đến hậu quả có hại (như của liều paracetamol).

Phản ứng phụ nghiêm trọng trên da mặc dù tỉ lệ mắc phải là không cao nhưng nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng bao gồm hội chứng Steven-Johnson (SJS), hội chứng hoại tử da nhiễm độc: toxic epidermal necrolysis (TEN) hay hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính: acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP).

Triệu chứng của các hội chứng nêu trên được mô tả như sau:

Hội chứng Steven-Johnson (SJS): là dị ứng thuốc thể bệnh nước, bong nước khu trú ở quanh các hốc tự nhiên: mắt, mũi, miệng, tai, bộ phận sinh dục và hậu môn. Ngoài ra có thể kèm sốt cao, viêm phổi, rối loạn chức năng gan thận. Chẩn đoán hội chứng Steven-Johnson (SJS) khi có ít nhất 2 hốc tự nhiên bị tổn thương.

Hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN) là thể dị ứng thuốc nặng nhất, gồm:  
+ Các tổn thương da dạng ổ da: ban dạng sỏi, ban dạng tinh hồng nhiệt, hồng ban hoặc các bong nước bọng nhũ, các tổn thương nhanh chóng lan tỏa khắp người;

- + Tổn thương niêm mạc mắt: viêm giác mạc, viêm kết mạc mù, loét giác mạc;
- + Tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa: viêm miệng, loét niêm mạc miệng, loét hầu, họng thực quản, dạ dày, ruột;
- + Tổn thương niêm mạc đường sinh dục, tiết niệu.

+ Ngoài ra còn có các triệu chứng toàn thân như sốt, xuất huyết đường tiêu hóa, viêm phổi, viêm cầu thận, viêm gan... tỷ lệ tử vong cao 15-30%.

Hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP): mụn mủ và trứng đỏ phát sinh trên nền hồng ban lan rộng. Tổn thương đường tiêu hóa ở các nếp gấp nếp nách, bẹn và mắt, sau đó có thể lan rộng toàn thân. Triệu chứng toàn thân thường có là sốt, xét nghiệm máu bạch cầu tăng trong tình trạng cao.

Khi phát hiện những dấu hiệu phát ban trên da đầu tiên hoặc bất kỳ dấu hiệu phản ứng quá mẫn nào khác, bệnh nhân của phải ngưng sử dụng thuốc. Người đã từng bị các phản ứng trên da nghiêm trọng do paracetamol gây ra thì không được dùng thuốc trở lại và khi đến khám chưa bệnh của phải thông báo cho nhân viên y tế biết về vấn đề này.

Đối với thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) và không phải aspirin:

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. Các số liệu 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 hoặc đi ngay khi xuất hiện các triệu chứng này. Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng Aphaxan ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Đối với Paracetamol:

- Thuốc chống đông máu: Uống dài ngày liều cao paracetamol làm tăng nhẹ tác dụng chống đông máu của coumarin và dẫn chất indandion. Dữ liệu nghiên cứu của máu tuần hoàn và còn nghi ngờ về tương tác này, nên paracetamol được sử dụng hơn salicylat khi cần giảm đau nhẹ hoặc hạ sốt cho người bệnh đang dùng coumarin hoặc dẫn chất indandion

- Cần phải chú ý đến khả năng gây hạ thân nhiệt nghiêm trọng ở người bệnh đang dùng thioridazin và liệu pháp hạ nhiệt (như paracetamol)

- Uống rượu quá nhiều và dài ngày có thể làm tăng nguy cơ độc cho gan của paracetamol.

Thuốc chống co giật (gồm phenytoin, barbiturat, carbamazepin) gây cảm ứng enzyme ở microsom gan, có thể làm tăng ảnh hưởng lại gan của paracetamol do tăng chuyển hoá thuốc thành những chất độc hại với gan.

Ngoài ra dùng đồng thời isoniazid với paracetamol cũng có thể dẫn đến tăng nguy cơ độc tính cho gan, nhưng chưa xác định được cơ chế chính xác của tương tác này. Nguy cơ paracetamol gây độc cho gan gia tăng đáng kể ở người bệnh uống liều paracetamol lớn hơn liều khuyến dùng trong khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid. Thường không cần giảm liều ở người bệnh dùng đồng thời liều điều trị paracetamol và thuốc chống co giật; tuy vậy, người bệnh phải hạn chế tự dùng paracetamol khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid.

- Probenecid có thể làm giảm đào thải paracetamol và làm tăng thời gian nửa đời trong huyết tương của paracetamol.

- Isoniazid và các thuốc chống lao làm tăng độc tính của paracetamol đối với gan.

Đối với Ibuprofen:

- Ibuprofen hiệp đồng tác dụng với warfarin gây chảy máu dạ dày. Phối hợp hai thuốc này làm tăng nguy cơ gây chảy máu dạ dày cao hơn khi dùng từng thuốc đơn độc.

- Ibuprofen khi dùng đồng thời với aspirin làm tăng nguy cơ gây chảy máu dạ dày. Ngoài ra, ibuprofen đối kháng tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu không hồi phục của aspirin nên làm giảm tác dụng của aspirin trên tim mạch và làm tăng nguy cơ tim mạch. Sử dụng aspirin trước 2 giờ khi dùng liều ibuprofen buổi sáng không tránh được xảy ra tương tác khi dùng chế độ liều liều ibuprofen trong ngày, mặc dù thay đổi thời gian sử dụng hai thuốc có thể tránh được khi sử dụng chế độ liều ibuprofen trong ngày.

- Đã có báo cáo ibuprofen làm tăng nồng độ huyết tương của lithi lên 12-67% và giảm thải trừ lithi qua thận. Cơ chế của tương tác này chưa rõ nhưng sự ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng đến sự thải trừ lithi ở thận. Một số nhà lâm sàng khuyến không nên dùng đồng thời ibuprofen và lithi. Tuy nhiên, nếu dùng đồng thời phải theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu ngộ độc lithi và nồng độ huyết tương của lithi với ibuprofen. Tuy nhiên, nếu dùng đồng thời phải theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu ngộ độc lithi và nồng độ huyết tương của lithi phải được theo dõi khi bắt đầu sử dụng đồng thời hai thuốc và hiệu chỉnh các liều tiếp theo. Có thể phải giảm liều lithi ở một số bệnh nhân và cần hiệu chỉnh liều lithi khi ngưng dùng ibuprofen.

- Có một số bằng chứng về hiệp đồng tác dụng ức chế prostaglandin khi dùng đồng thời ibuprofen với các thuốc ức chế enzyme chuyển hóa

đôi kháng thụ thể angiotensin II làm giảm hiệu quả của các thuốc này trên huyết áp. Phải theo dõi chặt chẽ huyết áp khi phối hợp thuốc điều trị tăng huyết áp. Cần thận trọng khi dùng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin II. Có ít dữ liệu về việc gây giảm nồng độ các thuốc chống viêm không steroid và thuốc ức chế enzym chuyển, tuy nhiên không thể loại trừ nguy cơ này vì mỗi nhóm thuốc khi dùng đơn độc đều gây ADR này.

- Sử dụng đồng thời corticoid và thuốc chống viêm không steroid làm tăng nguy cơ loét dạ dày.
- Ibuprofen và các thuốc chống viêm không steroid khác làm tăng ADR của các kháng sinh nhóm quinolone lên hệ thần kinh trung ương và có thể dẫn đến co giật.
- Magnezi hydroxyd làm tăng sự hấp thu ban đầu của ibuprofen; nhưng nếu nhóm hydroxyd cũng có mặt thì lại không có tác dụng này.
- Với các thuốc chống viêm không steroid khác: tăng nguy cơ chảy máu và gây loét.
- Methotrexat, Ibuprofen làm tăng độc tính của methotrexat.
- Furosemid, các thiazid: Ibuprofen có thể làm giảm tác dụng bài xuất natri niệu của furosemid và các thuốc lợi tiểu.
- Digoxin: Ibuprofen có thể làm tăng nồng độ digoxin huyết tương.

**SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

**Thời kỳ mang thai:**  
 Cần thận khi dùng trong 3 tháng đầu của thai kỳ.  
 Tuyệt đối không dùng trong quý 3 của thai kỳ (có nguy cơ nhiễm độc thai kỳ thận và tim phổi thai nhi, với sự đóng sớm ống động mạch) và vào cuối thai kỳ (có nguy cơ xuất huyết ở mẹ và cả con do kéo dài thời gian chảy máu).

**Thời kỳ cho con bú:**  
 Cần thận khi dùng cho người mẹ nuôi con bú.  
**Tác dụng của thuốc khi lactax và vận hành máy móc:**  
 Người lái xe hoặc vận hành máy móc cần lưu ý về nguy cơ bị chóng mặt khi dùng thuốc.  
**Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.**

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

**Đối với Paracetamol:**  
 - Phẫn ứng da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, hoại tử biểu bì nhiễm độc, mụn mủ ban đỏ toàn thân cấp tính nghiêm trọng xảy ra, nhưng có khả năng gây tử vong. Nếu thấy xuất hiện ban hoặc các biểu hiện khác về da, phải ngưng dùng thuốc và thăm khám thầy thuốc.  
 - Ban da và các phản ứng dị ứng khác thành thoảng xảy ra. Thường là ban đỏ hoặc mẩn ngứa, nhưng đôi khi nặng hơn và có thể kèm theo sốt do thuốc và tổn thương niêm mạc. Nếu thấy sốt, bọng nước quanh các bậc tự nhiên, nên nghĩ đến hội chứng Stevens-Johnson, phải ngưng dùng thuốc ngay. Quá liều paracetamol có thể dẫn đến tổn thương gan nặng và đôi khi hoại tử ống thận cấp. Người bị mẩn cảm với salicylat hiếm khi mẩn cảm với paracetamol và những thuốc có liên quan. Trong một số ít trường hợp hiếm hoi, paracetamol đã gây gây bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và giảm toan mê huyết cầu.

**Liều:** 1/1600 < ADR < 1/100  
 Da: ban  
 Dạ dày-ruột: Buồn nôn, nôn  
 Huyết học: Loạn tạo máu (giảm bạch cầu trung tính, giảm toan mê huyết cầu, giảm bạch cầu), thiếu máu.  
 Thận: Đỉnh thận, độc tính thận khi lạm dụng dài ngày.  
 Hiếm gặp, ADR < 1/1000

Da: Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Lyell, mụn mủ gan gan toàn thân cấp tính.  
 Khác: Phấn ứng quá mẫn.  
**Đối với Ibuprofen:**  
 - 5-15% người bệnh có tác dụng phụ về tiêu hoá.

**Thường gặp, ADR > 1/100**  
 Toàn thân: Sốt, mẩn mẩn.  
 Tiêu hoá: Chướng bụng, buồn nôn, nôn.  
 TKTW: Nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt, bồn chồn.  
 Da: Mẩn ngứa, ngoại ban.  
**Liều:** 1/100 < ADR > 1/1000

Toàn thân: Phẫn ứng dị ứng (đặc biệt có thể phổ biến ở người bệnh bị hen), viêm mũi, nổi mề đay.  
 Tiêu hoá: Đau bụng, chảy máu dạ dày-ruột, làm loét dạ dày tiền môn.  
 TKTW: Lo âu, mất ngủ, ù tai.  
 Mắt: Rối loạn thị giác.  
 Tai: Thính lực giảm.  
 Máu: Thời gian máu chảy kéo dài.

**Hiếm gặp, ADR < 1/1000**  
 Toàn thân: Phù, nổi ban, hội chứng Stevens-Johnson, rụng tóc, hạ natri.  
 TKTW: Trầm cảm, viêm màng não vô khuẩn và tổn thương mắt, rối loạn nhìn màu, giảm thị lực do ngộ độc thuốc.  
 Máu: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu hạt thiếu máu.  
 Tiêu hoá: Rối loạn co bóp túi mật, các nghiên cứu đã chứng minh gan bất thường, nhiễm độc gan. Viêm ruột hoại tử, hội chứng Crohn, viêm tụy.

Tiết niệu-sinh dục: Viêm bàng quang, sỏi thận, suy thận cấp, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư.  
 Da: Nhạy cảm với ánh sáng.  
 Nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm phần Cảnh báo và thận trọng).

**HƯỚNG DẪN CÁCH XỬ LÝ ADR**

- Nếu xảy ra phản ứng không mong muốn nghiêm trọng, ngưng dùng paracetamol.
- Nếu người bệnh thấy nhức mắt, giảm thị lực, hoặc rối loạn nhìn màu sắc thì phải ngưng dùng ibuprofen.
- Nếu có rối loạn nhẹ về tiêu hóa thì nên uống thuốc lúc ăn hay uống với sữa.

**QUA LIỀU VÀ XỬ TRÍ**

**Đối với Ibuprofen:**  
 Thường là triệu chứng và hỗ trợ. Nếu đã uống quá liều thì cần áp dụng những biện pháp sau đây nhằm tăng đào thải và bắt hoạt thuốc: rửa dạ dày, gây nôn và lợi tiểu, cho uống than hoạt hay thuốc tẩy muối. Nếu nặng: thẩm tách máu hoặc truyền máu. Vì thuốc gây toan hóa và đào thải qua nước tiểu nên về lý thuyết sẽ có lợi ích cho truyền dịch kiềm và lợi tiểu.

**Đối với Paracetamol:**  
 Biểu hiện  
 Nhiễm độc paracetamol có thể do dùng một liều độc duy nhất, hoặc do uống lặp lại liều lớn paracetamol (ví dụ, 7,5 - 10 g mỗi ngày, trong 1 - 2 ngày), hoặc do uống thuốc dài ngày. Hoại tử gan phụ thuộc liều là tác dụng độc cấp tính nghiêm trọng nhất do quá liều và có thể gây tử vong.

Buồn nôn, nôn, và đau bụng thường xảy ra trong vòng 2 - 3 giờ sau khi uống liều độc của thuốc. Methemoglobin - máu, dẫn đến chứng xanh tím da, niêm mạc và móng tay là một dấu hiệu đặc trưng nhiễm độc cấp tính chính chất p-aminophenol, một lượng nhỏ sulfhemoglobin cũng có thể được sản sinh. Trẻ em có khuynh hướng tạo methemoglobin dễ hơn người lớn sau khi uống paracetamol.  
 Khi bị ngộ độc nặng, ban đầu có thể có kích thích hệ thần kinh trung ương, kích động và mê sảng. Tiếp theo có thể là ức chế thần kinh trung ương: sưng sọ, hạ thân nhiệt; mất li; thờnhanh, nóng; mạch nhanh, yếu, không đều; huyết áp thấp; và suy tuần hoàn. Truy mạch do giảm oxy huyết tương đối và do tác dụng ức chế trung tâm, tác dụng này chỉ xảy ra với liều rất lớn. Sốt có thể xảy ra nếu giảm mạch nhiều. Cần có giải pháp thở oxy và ngưng cho thuốc xảy ra. Thường nên mổ bụng ra trước khi chết để ngộ độc sau vài ngày hoặc một tuần.  
 Đau bụng làm căng thượng tiêu gan trở nên nổi sứt trong vòng 2 đến 4 ngày sau khi uống liều độc. Aminotransferase huyết tương tăng (đôi khi tăng rất cao) và nồng độ bilirubin trong huyết tương cũng có thể tăng; thêm nữa, khi thường tồn gan lan rộng, thời gian prothrombin kéo dài. Có thể 10% người bệnh bị ngộ độc được điều trị đặc hiệu đã có thương tổn gan nghiêm trọng; trong số đó 10% đến 20% cuối cùng chết vì suy gan. Suy thận cấp cũng xảy ra ở một số người bệnh. Sinh thiết gan phát hiện hoại tử trung tâm tiêu thụ từ vùng quanh tĩnh mạch cửa. Ở những trường hợp không tử vong, thương tổn gan phục hồi sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng.

**Điều trị:**  
 Chẩn đoán sớm rất quan trọng trong điều trị quá liều paracetamol. Có những phương pháp xác định nhanh nồng độ thuốc trong huyết tương. Tuy vậy, không được trì hoãn điều trị trong khi chờ kết quả xét nghiệm nếu bệnh sơ gan? là quá liều nặng. Khi nhiễm độc nặng, điều quan trọng là phải điều trị hỗ trợ tích cực. Cần rửa dạ dày trong môi trường hợp, sớm nhất trong vòng 4 giờ sau khi uống.

Liệu pháp giải độc chính là dùng những hợp chất sulfhydryl, có lẽ tác dụng một phần do bổ sung dự trữ glutathion ở gan. N-acetylcystein có tác dụng hỗ trợ cũng nên thêm thêm mạch. Phải cho thuốc ngay lập tức nếu chưa đến 36 giờ kể từ khi uống paracetamol. Điều trị với N - acetylcystein có hiệu quả hơn khi cho thuốc trong thời gian dưới 10 giờ sau khi uống paracetamol. Khi cho uống, hòa loãng dạng dịch N - acetylcystein với nước hoặc đồ uống không có natri để đạt dung dịch 5% và phải uống trong vòng 1 giờ sau khi pha. Cho uống N - acetylcystein với liều đầu tiên là 140 mg/kg, sau đó cho tiếp 17 liều nữa, mỗi liều 70 mg/kg cách nhau 4 giờ một lần. Chăm sóc điều trị nếu xét nghiệm paracetamol trong huyết tương cho thấy nguy cơ độc hại gan thấp.

Tác dụng không mong muốn của N - acetylcystein gồm ban da (gồm cả mẩn ngứa, không yếu của phát ngứa thuốc), buồn nôn, nôn, ỉa chảy, và phản ứng quá mẫn về.

Nếu không có N - acetylcystein, có thể dùng methionin (xem chuyên luận Methionin). Ngoài ra có thể dùng than hoạt và/hoặc thuốc tẩy muối, chúng có khả năng làm giảm hấp thu paracetamol.

- Người bị phenylketon- niệu (nghĩa là, thiếu hụt gen xác định tình trạng của phenylalanin hydroxylase) và người phản chế tương pterylalanin đưa vào cơ thể phải được cảnh báo là một số chế phẩm paracetamol chứa aspartan, sẽ chuyển hóa trong dạ dày-nội thành pterylalanin sau khi uống.

- Một số dạng paracetamol trên thị trường chứa sulfat có thể gây phản ứng dị ứng, gồm cả phản vệ và những cơn hen do tính mẫn cảm hoặc ít nghiêm trọng hơn ở một số người quá mẫn. Thường gặp ở người bệnh hen hoặc ở người không hen.

- Phải thận trọng khi dùng paracetamol cho người bị suy gan, suy thận, người nghiện rượu, suy dinh dưỡng mạn tính hoặc bị mất nước. Tránh dùng liều cao, dùng kéo dài.

- Phải dùng paracetamol thận trọng cho người có thiếu máu từ trước, vì chứng xanh tím có thể không biểu lộ rõ, mặc dù nồng độ cao ở mức nguy hiểm của methemoglobin trong máu.

- Uống nhiều nước có thể tăng độc tính với gan của paracetamol, nên tránh hoặc hạn chế uống rượu.

**Đối với Ibuprofen:**  
 - Cần thận trọng khi dùng ibuprofen đối với người cao tuổi.  
 - Ibuprofen có thể làm các enzym transaminase tăng lên trong máu, nhưng biến đổi này thoáng qua và hồi phục được.  
 - Rất loạn thị giác như nhìn mờ là dấu hiệu của quáng và có thể liên quan đến tác dụng có hại của thuốc nhưng sẽ hết khi ngưng dùng ibuprofen.  
 - Ibuprofen ức chế kết tập tiểu cầu nên có thể làm cho thời gian chảy máu kéo dài.  
 - Cần theo dõi chức năng gan thường xuyên khi sử dụng ibuprofen lâu dài. Nồng độ ALT huyết tương là chỉ số nhạy nhất để đánh giá nguy cơ làm giảm chức năng gan của thuốc chống viêm steroid.  
 - Cần thận trọng và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân suy giảm chức năng thận khi sử dụng ibuprofen.  
 - Ở người có acid phenylpyruvic niệu (thứ thừa enzym phenylalanin hydroxylase).  
 - Cần theo dõi chặt chẽ nguy cơ chảy máu khi dùng ibuprofen ở trẻ sơ sinh dưới tháng.

- Thận trọng khi sử dụng ibuprofen ở trẻ sơ sinh thiếu tháng có nguy cơ nhiễm khuẩn hoặc nhiễm khuẩn chưa được kiểm soát đầy đủ.  
 - Khi sử dụng ibuprofen có thể làm tăng huyết áp hoặc làm nặng hơn bệnh tăng huyết áp, làm tăng nguy cơ các biến cố tim mạch. Ibuprofen làm tăng nguy cơ biến cố tim mạch nghiêm trọng hoặc có yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Để giảm thiểu các biến cố tim mạch nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất. Bệnh nhân cần được thông tin về các triệu chứng độc tính nghiêm trọng trên tim mạch (đau ngực, khó thở, yếu, mệt mỏi) và hướng dẫn xử trí khi các triệu chứng này xảy ra.  
 - Ibuprofen nên sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có ứ dịch, suy tim vì đã có báo cáo về tác dụng phụ ứ dịch và phù xảy ra khi sử dụng các thuốc này.

- Cần thận trọng vì tác dụng hạ nhiệt và chống viêm của ibuprofen có thể che mờ các dấu hiệu và triệu chứng của các bệnh khác. Ibuprofen nên thận trọng khi sử dụng ở bệnh nhân tăng bilirubin toàn thân vì nguy cơ fonbuprofen thay thế bilirubin trong liên kết với albumin.

**ĐÓNG GÓI:**  
 Hộp 5 vi x 20 viên;  
 Hộp 25 vi x 4 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.  
**BẢO QUẢN:** Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.  
**TIÊU CHUẨN A P D U N G:** Tiêu chuẩn cơ sở.  
**HẠN DÙNG:** 48 tháng, kể từ ngày sản xuất.  
**Để xa tầm tay của trẻ em.**  
**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**  
**Nếu cần thêm thông tin, xin hãy liên hệ Bác sĩ.**