

## CEPARA ULTRA

(Paracetamol 500 mg, ibuprofen 200 mg)

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”



### 1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Thành phần hoạt chất: Paracetamol.....500 mg

Ibuprofen... 200 mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose M101, pregelatinised starch, natri crosscarmellose, natri laurylsulfat, PVP K30, colloidal anhydrous silica, magnesi stearat, Opadry white (H PMC 2910/Hypromellose, titanium dioxide, macrogol, PEG)

### 2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim màu trắng, hình oval, có vạch khắc chia đôi.

### 3. CHỈ ĐỊNH

Giảm những cơn đau nhẹ đến trung bình ở những bệnh nhân đau nửa đầu, đau đầu, đau lưng, đau bụng kinh, đau răng, đau khớp, đau cơ, đau do viêm khớp dạng thấp không nghiêm trọng.

Giảm các triệu chứng cảm lạnh, đau họng và sốt.

Sản phẩm này đặc biệt thích hợp với những cơn đau đòi hỏi phải giảm đau mạnh hơn so với khi dùng ibuprofen hoặc paracetamol đơn độc.

### 4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

#### Liều dùng:

Chỉ sử dụng thuốc trong thời gian ngắn.

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 để kiểm soát các triệu chứng.

Bệnh nhân nên tham khảo ý kiến của bác sĩ nếu các triệu chứng vẫn còn hoặc trở nên xấu đi hoặc nếu sản phẩm được yêu cầu dùng trên 3 ngày.

**Người lớn:** Uống 1 viên x 3 lần/ngày với nước. Khoảng cách giữa các liều tối thiểu là 6 giờ.

Nếu dùng một viên không kiểm soát được triệu chứng, có thể dùng tối đa 2 viên x 3 lần/ngày. Khoảng cách giữa các liều tối thiểu là 6 giờ.

Không nên dùng quá 6 viên/ngày.

Để giảm thiểu tác dụng không mong muốn, bệnh nhân nên được khuyến cáo là uống thuốc ngay sau khi ăn no.

**Người cao tuổi:** Không cần điều chỉnh liều đối với người cao tuổi.

Người cao tuổi có nguy cơ cao gặp các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng. Nếu bắt buộc phải dùng NSAID, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể. Bệnh nhân nên được theo dõi thường xuyên đối với tác dụng không mong muốn xuất huyết tiêu hóa trong thời gian điều trị bằng NSAID.

**Trẻ em:** Không dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi.

#### Cách dùng:

Sản phẩm được dùng đường uống, uống viên thuốc với một ít nước.

### 5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Sản phẩm này được chống chỉ định trong các trường hợp:

- Bệnh nhân mẫn cảm với ibuprofen, paracetamol hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Dùng đồng thời với các sản phẩm có chứa paracetamol khác, do làm tăng nguy cơ các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng.
- Ở những bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn (ví dụ co thắt phế quản, phù mạch, hen viêm mũi, mê đay) liên quan đến acid acetylsalicylic hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác (NSAIDs).
- Ở bệnh nhân đang bị hoặc có tiền sử tái loét/xuất huyết đường tiêu hóa (có hai hoặc nhiều hơn các triệu chứng rõ rệt hoặc đã được chứng minh là loét/xuất huyết đường tiêu hóa).
- Ở bệnh nhân đang bị hoặc có tiền sử loét/thủng hoặc xuất huyết đường tiêu hóa liên quan đến việc sử dụng NSAID.
- Bệnh nhân rối loạn đông máu.
- Bệnh nhân suy gan nặng, suy thận nặng hoặc suy tim nặng (Độ 4 theo hệ thống phân loại của Hội tim mạch New York - NYHA).
- Khi dùng đồng thời với các sản phẩm chứa NSAID khác, gồm các chất ức chế đặc hiệu COX-2 và khi dùng liều acetylsalicylat trên 75 mg/ngày – do làm tăng nguy cơ các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng.
- Dùng trong ba tháng cuối của thai kỳ, do nguy cơ đóng buồng sớm của ống động mạch bào thai kèm tăng huyết áp phổi có thể xảy ra.

## 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Không dùng quá liều khuyến cáo.

Nếu các triệu chứng vẫn còn, hãy tham khảo ý kiến của bác sĩ.

Tránh xa tầm tay trẻ em.

### **Paracetamol:**

Nguy cơ cao quá liều paracetamol ở những bệnh nhân bị bệnh gan do rượu không xơ gan. Cần phải đến cơ y tế khẩn cấp trong trường hợp quá liều, ngay cả khi bệnh nhân cảm thấy khoẻ mạnh, vì có nguy cơ bị tổn thương gan nghiêm trọng kéo dài.

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 (TEN - toxic epidermal necrolysis) hay hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP - acute generalized exanthematous pustulosis). Bác sĩ cần cảnh báo bệnh nhân về các dấu hiệu của phản ứng trên da nghiêm trọng như hội chứng Steven-Johnson (SJS), hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN) hay hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP).

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

- Hội chứng Steven-Johnson (SJS): là dị ứng thuốc thể bong 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 đa dạng ở da: ban dạng sởi, ban dạng tinh hồng nhiệt, hồng ban hoặc các bong nước bồng nhùng, các tổn thương nhanh chóng lan tỏa khắp người;
  - + Tổn thương niêm mạc mắt: viêm giác mạc, viêm kết mạc mủ, 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 trầm trọng 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 vô trùng nhỏ phát sinh trên nền hồng ban lan rộng. Tổn thương thường xuất hiện ở các nếp gấp như 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 trung tính tăng 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 cần phải ngừng 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 chữa bệnh cần phải thông báo cho nhân viên y tế biết về vấn đề này.

#### **Ibuprofen:**

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 có thể để kiểm soát các triệu chứng và uống ngay sau khi ăn no.

**Người cao tuổi:** Người cao tuổi có nguy cơ tăng tần suất gặp các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng đối với NSAID, đặc biệt là xuất huyết và thủng dạ dày, có thể gây tử vong.

Cần thận trọng đối với các bệnh nhân mắc kèm các bệnh sau:

**Rối loạn hô hấp:** Ở những bệnh nhân bị hen phế quản hoặc có tiền sử bệnh dị ứng, các NSAID đã được báo cáo là gây co thắt phế quản.

**Bệnh lupus ban đỏ và bệnh mô liên kết:** Ở bệnh nhân bị lupus ban đỏ hệ thống (SLE) và rối loạn mô liên kết có thể có nguy cơ viêm màng não vô khuẩn.

**Tác dụng lên tim mạch và mạch máu não:** Cần theo dõi và tư vấn y tế phù hợp cho những bệnh nhân có tiền sử cao huyết áp và/hoặc suy tim sung huyết ở mức độ vừa phải vì sự giữ nước, tăng huyết áp và phù nề đã được báo cáo khi kết hợp với liệu pháp NSAID.

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy sử dụng ibuprofen, đặc biệt ở liều cao (2400 mg/ngày) có thể làm tăng nguy cơ các hiện tượng huyết khối động mạch (ví dụ nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ). Nhìn chung, nghiên cứu dịch tễ học không cho thấy liều thấp ibuprofen (ví dụ  $\leq 1200$  mg/ngày) có liên quan đến nguy cơ tăng huyết khối động mạch.

Bệnh nhân bị tăng huyết áp không kiểm soát được, suy tim sung huyết (độ II - III theo NYHA), bệnh thiếu máu cục bộ, các bệnh liên quan đến động mạch ngoại vi và/hoặc bệnh mạch máu nên được cân nhắc cẩn thận khi điều trị bằng ibuprofen và nên tránh dùng liều cao (2400 mg/ngày). Cần cân nhắc cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị kéo dài cho bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đối với các biến cố tim mạch (ví dụ như tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc) đặc biệt nếu dùng ibuprofen liều cao (2400 mg/ngày).

#### **Suy gan, suy thận, suy tim:**

Việc sử dụng các thuốc NSAID có thể làm giảm tạo prostaglandin phụ thuộc vào liều và gây suy thận nhanh chóng. Những bệnh nhân có nguy cơ cao nhất của phản ứng này là những người bị suy giảm chức năng thận, suy tim, rối loạn chức năng gan, những người dùng thuốc lợi tiểu và người cao tuổi. Nên giám sát chức năng thận ở những bệnh nhân này.

#### **Tác động lên hệ tiêu hóa:**

Việc dùng các NSAID nên được cân nhắc cẩn thận cho những bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa (viêm loét đại tràng loét, bệnh Crohn) vì các tình trạng này có thể trầm trọng hơn.

Chảy máu, loét và thủng đường tiêu hóa, có thể gây tử vong, đã được báo cáo với tất cả các NSAID ở bất cứ thời điểm nào trong quá trình điều trị, có hoặc không có triệu chứng cảnh báo hoặc tiền sử trước đây liên quan đến các biến cố đường tiêu hóa nghiêm trọng.

Nguy cơ xuất huyết, loét hoặc thủng dạ dày cao hơn khi tăng liều NSAID, khi dùng cho những bệnh nhân có tiền sử bị loét, đặc biệt nếu có biểu hiện xuất huyết hoặc thủng dạ dày và khi dùng ở người cao tuổi. Những bệnh nhân này nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất có thể. Phải phối hợp với các thuốc bảo vệ (ví dụ như misoprostol hoặc thuốc ức chế bơm proton) cần được xem xét đối với những bệnh nhân này và những bệnh nhân này cần dùng liều thấp acetylsalicylic acid hoặc các thuốc có thể ảnh hưởng đến đường tiêu hóa.

Những bệnh nhân có tiền sử về độc tính trên đường tiêu hóa, đặc biệt là người cao tuổi, nên báo cáo bất kỳ triệu chứng bất thường nào liên quan đến đường tiêu hóa (đặc biệt là xuất huyết tiêu hóa) nhất là trong giai đoạn ban đầu của quá trình điều trị.

Cần thận trọng khi phối hợp các thuốc khác có thể làm tăng nguy cơ bị loét hoặc chảy máu đường tiêu hóa, như corticoid đường uống, thuốc chống đông máu như wafarin, các chất ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu như axit acetylsalicylic.

Khi có xuất huyết tiêu hóa hoặc loét xảy ra ở những bệnh nhân dùng các sản phẩm chứa ibuprofen, nên ngưng điều trị.

#### *Tác động lên da:*

Các phản ứng về da nghiêm trọng, một số trong đó gây tử vong, bao gồm viêm da bong vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hội chứng hoại tử da nhiễm độc, đã được báo cáo ở tần suất rất hiếm gặp liên quan đến việc sử dụng các NSAID. Bệnh nhân dường như có nguy cơ mắc các phản ứng này cao nhất trong giai đoạn đầu tiên của quá trình điều trị, phần lớn các phản ứng diễn ra ở các ca bệnh trong tháng điều trị đầu tiên. Nên ngưng thuốc khi có biểu hiện ban đầu của phát ban da, tổn thương niêm mạc, hoặc bất kỳ dấu hiệu nào của biểu hiện quá mẫn.

#### *Tác động khả năng sinh sản của phụ nữ:*

Có một số bằng chứng hạn chế cho thấy thuốc ức chế tổng hợp cyclo-oxygenase/prostaglandin có thể làm giảm khả năng sinh sản của phụ nữ do ảnh hưởng lên sự rụng trứng và không được khuyến cáo dùng ở phụ nữ khó có thai. Điều này có thể được phục hồi khi ngừng điều trị. Ở phụ nữ gặp khó khăn khi thụ thai hoặc đang điều trị vô sinh, nên xem xét việc ngừng thuốc.

#### *Nguy cơ huyết khối tim mạch:*

Các thuốc 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 của 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 thuốc Cepara Ultra ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

## **7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

### **- Phụ nữ có thai:**

Chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng thuốc này trên phụ nữ có thai.

Các bất thường bẩm sinh đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng các thuốc NSAID ở người; tuy nhiên xảy ra ở tần số thấp và dường như không theo bất kỳ mô hình nào rõ ràng. Như theo dõi các tác động đã biết của NSAID trên hệ tim mạch của thai nhi (nguy cơ đóng sớm ống động mạch), sử dụng trong 3 tháng cuối thai kỳ là chống chỉ định. Thuốc có thể làm chậm quá trình chuyển dạ và có xu hướng kéo dài thời gian chảy máu ở cả mẹ và con. NSAID không nên được sử dụng trong hai

tháng đầu của thai kỳ hoặc trong quá trình chuyển dạ, trừ khi lợi ích cho bệnh nhân lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Các nghiên cứu dịch tễ học trong thời kỳ mang thai ở người đã cho thấy không có ảnh hưởng nào xấu do sử dụng paracetamol ở liều lượng khuyến cáo.

Do đó, nếu có thể, nên tránh sử dụng Cepara Ultra trong 6 tháng đầu của thai kỳ và chống chỉ định trong ba tháng cuối của thai kỳ

**- Phụ nữ đang cho con bú:**

Ibuprofen và chất chuyển hóa của nó có thể bài tiết một lượng rất nhỏ (0,0008% liều thuốc người mẹ sử dụng) vào sữa mẹ, không gây hại cho trẻ sơ sinh.

Paracetamol bài tiết qua sữa mẹ nhưng không có ý nghĩa lâm sàng. Các dữ liệu được công bố cho thấy không có khuyến cáo ngừng dùng paracetamol trong thời kỳ cho con bú.

Vì vậy không cần ngừng cho con bú trong thời gian điều trị ngắn hạn bằng thuốc này với liều lượng khuyến cáo.

**- Khả năng sinh sản:**

Có một số bằng chứng hạn chế cho thấy thuốc ức chế tổng hợp cyclo-oxygenase/prostaglandin có thể làm giảm khả năng sinh sản của phụ nữ do ảnh hưởng lên sự rụng trứng và không được khuyến cáo dùng ở phụ nữ khó có thai. Điều này có thể được phục hồi khi ngừng điều trị. Ở phụ nữ gặp khó khăn khi thụ thai hoặc đang điều trị vô sinh, nên xem xét việc ngừng thuốc.

**8. ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Các tác dụng không mong muốn như chóng mặt, buồn ngủ, mệt mỏi và rối loạn thị giác có thể xảy ra sau khi dùng NSAID. Nếu bệnh nhân bị ảnh hưởng không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

**9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC**

**Tương tác của thuốc:**

Cepara Ultra (cũng như bất kỳ thuốc có chứa paracetamol khác) được chống chỉ định khi kết hợp với các sản phẩm có chứa paracetamol khác – do làm tăng nguy cơ các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng.

Cepara Ultra (cũng như bất kỳ thuốc có chứa ibuprofen khác và NSAIDs) đều không được kết hợp với:

- Acid acetylsalicylic: Việc sử dụng đồng thời ibuprofen và acid acetylsalicylic thường không được khuyến cáo vì có khả năng gây tăng tác dụng không mong muốn, trừ khi có chỉ định của bác sĩ và nên dùng acid acetylsalicylic liều thấp (không quá 75 mg mỗi ngày).

- Dữ liệu thực nghiệm cho thấy ibuprofen có thể ức chế cạnh tranh tác dụng của acid acetylsalicylic liều thấp lên kết tập tiểu cầu khi chúng được dùng đồng thời. Mặc dù có những điều không chắc chắn về ngoại suy các dữ liệu này đối với tình trạng lâm sàng, nhưng không thể loại bỏ được khả năng sử dụng ibuprofen thường xuyên và kéo dài có thể làm giảm hiệu quả bảo vệ tim của acid acetylsalicylic liều thấp. Nếu dùng ibuprofen không thường xuyên, không có tác động có ý nghĩa lâm sàng.

- Các NSAID khác bao gồm thuốc ức chế chọn lọc cyclo-oxygenase-2 vì chúng có thể làm tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn.

Cepara Ultra (cũng như bất kỳ thuốc có chứa paracetamol khác) nên được dùng thận trọng khi phối hợp với:

- Cholestyramin: Tốc độ hấp thu paracetamol giảm bởi cholestyramin. Do đó, cholestyramin không nên dùng trong vòng một giờ nếu cần giảm đau nhanh.

- Metoclopramid và domperidon: Sự hấp thu paracetamol tăng lên bởi metoclopramid và domperidon. Tuy nhiên, không cần phải tránh sử dụng đồng thời.



- Wafarin: Tác dụng chống đông máu của warfarin và các coumarin khác có thể được tăng cường khi sử dụng paracetamol thường xuyên kéo dài với nguy cơ chảy máu cao; nếu dùng paracetamol không thường xuyên, không có tác động có ý nghĩa.

Cepara Ultra (cũng như bất kỳ sản phẩm có chứa ibuprofen khác và các thuốc NSAID) nên được dùng thận trọng khi phối hợp với:

- Thuốc chống đông máu: các thuốc NSAID làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông máu như wafarin.
- Thuốc chống tăng huyết áp (các thuốc ức chế men chuyển angiotensin và các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II) và thuốc lợi tiểu: các thuốc NSAID có thể làm giảm tác dụng của các thuốc này. Ở một số bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm (ví dụ: bệnh nhân mất nước hoặc bệnh nhân cao tuổi bị suy giảm chức năng thận) thì khi dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc chất đối kháng thụ thể angiotensin II với các thuốc ức chế cyclo-oxygenase có thể dẫn tới suy giảm chức năng thận và suy thận cấp có thể xảy ra, nhưng có thể phục hồi được. Những tương tác này cần được xem xét ở những bệnh nhân dùng coxib đồng thời với thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc chất đối kháng thụ thể angiotensin II. Do đó, phối hợp nên được sử dụng cẩn thận, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần uống nước đầy đủ và cần phải xem xét đến việc theo dõi chức năng thận kèm theo sau khi bắt đầu điều trị, và sau đó là định kỳ. Thuốc lợi tiểu có thể làm tăng nguy cơ độc tính ở thận của các NSAID.
- Thuốc chống kết tập tiểu cầu và các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRIs): Làm tăng nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa.
- Glycosid tim: Các NSAID có thể làm trầm trọng thêm suy tim, giảm GFR (độ lọc cầu thận) và tăng nồng độ glycosid trong huyết tương.
- Ciclosporin: Làm tăng độc tính trên thận.
- Corticosteroid: Làm tăng nguy cơ thủng hoặc xuất huyết đường tiêu hóa.
- Các muối Lithi: Làm giảm thải trừ các muối lithi.
- Mifepriston: Các NSAID không nên dùng trong vòng 8 -12 ngày sau khi dùng mifepriston vì các NSAID có thể làm giảm tác dụng của mifepriston.
- Kháng sinh nhóm Quinolon: Các dữ liệu nghiên cứu trên động vật cho thấy các NSAID có thể làm tăng nguy cơ co giật liên quan đến kháng sinh quinolon. Bệnh nhân dùng đồng thời các NSAID và quinolon có thể có nguy cơ bị co giật.
- Tacrolimus: Có thể làm tăng độc tính trên thận khi dùng đồng thời các NSAID và tacrolimus.
- Zidovudin: Nguy cơ gia tăng nguy cơ độc tính về huyết học của các NSAID khi dùng đồng thời với zidovudin. Có bằng chứng về nguy cơ tăng huyết khối và tụ máu ở bệnh nhân nhiễm HIV dương tính được điều trị đồng thời với zidovudin và ibuprofen.

#### **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.

#### **10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Tần suất được quy định như sau: Rất phổ biến ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10\ 000$  đến  $< 1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10\ 000$ ), chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

| Hệ cơ quan           | Tần suất     | Các tác dụng không mong muốn |
|----------------------|--------------|------------------------------|
| Hệ máu và bạch huyết | Rất hiếm gặp | Rối loạn tạo máu.            |

|                                 |                          |                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hệ miễn dịch                    | <i>Ít gặp</i>            | Tăng nhạy cảm với các phản ứng quá mẫn: mề đay, ngứa                                                                                                             |
|                                 | <i>Rất hiếm gặp</i>      | Các phản ứng quá mẫn nặng, bao gồm các triệu chứng có thể có như sưng mắt, lưỡi và cổ họng; khó thở; nhịp tim nhanh; hạ huyết áp (phù mạch hoặc sốc nặng)        |
| Hệ tâm thần                     | <i>Rất hiếm gặp</i>      | Lú lẫn, trầm cảm, ảo giác.                                                                                                                                       |
| Hệ thần kinh                    | <i>Ít gặp</i>            | Đau đầu, chóng mặt.                                                                                                                                              |
|                                 | <i>Rất hiếm gặp</i>      | Viêm màng não vô khuẩn, dị mạch, viêm dây thần kinh thị giác, buồn ngủ.                                                                                          |
| Mắt                             | <i>Rất hiếm gặp</i>      | Rối loạn thị giác.                                                                                                                                               |
| Tai                             | <i>Rất hiếm gặp</i>      | Ù tai, chóng mặt.                                                                                                                                                |
| Hệ tim mạch                     | <i>Rất hiếm gặp</i>      | Suy tim, phù, tăng huyết áp.<br>Nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm phần <b>CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC</b> )                                        |
| Hệ hô hấp                       | <i>Rất hiếm gặp</i>      | Hen, làm nặng thêm cơn hen, co thắt phế quản, khó thở                                                                                                            |
| Hệ tiêu hóa                     | <i>Thường gặp</i>        | Đau bụng, nôn, buồn nôn, tiêu chảy, khó tiêu và khó chịu vùng bụng.                                                                                              |
|                                 | <i>Ít gặp</i>            | Viêm loét, xuất huyết, thủng đường tiêu hóa, phân đen, nôn ra máu, loét miệng, làm trầm trọng thêm viêm đại tràng và bệnh Crohn, viêm tụy, đầy hơi và táo bón.   |
| Gan                             | <i>Rất hiếm gặp</i>      | Rối loạn chức năng gan, viêm gan, vàng da.                                                                                                                       |
| Da và tổ chức mô                | <i>Thường gặp</i>        | Ra nhiều mồ hôi.                                                                                                                                                 |
|                                 | <i>Ít gặp</i>            | Ban đỏ.                                                                                                                                                          |
|                                 | <i>Rất hiếm gặp</i>      | Phản ứng nặng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng và hội chứng hoại tử da nhiễm độc. Viêm da tróc vảy, ban xuất huyết, da nhạy cảm với ánh sáng. |
|                                 | <i>Chưa rõ tần suất:</i> | Hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ưa acid và những triệu chứng toàn thân (Hội chứng DRESS).                                                          |
| Thận và đường tiết niệu         | <i>Rất hiếm gặp</i>      | Các biểu hiện độc với thận như: viêm thận kẽ, hội chứng thận hư, suy thận cấp và mạn.                                                                            |
| Rối loạn hệ thống và đường dùng | <i>Rất hiếm gặp</i>      | Mệt mỏi, khó chịu.                                                                                                                                               |

**Khi gặp các tác dụng không mong muốn, ngừng thuốc và thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ.**

## 11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

**Paracetamol:** Tổn thương gan có thể xảy ra ở người lớn khi uống 10g paracetamol hoặc nhiều hơn. Uống 5g paracetamol hoặc nhiều hơn có thể dẫn đến tổn thương gan khi bệnh nhân có một hoặc nhiều hơn các yếu tố nguy cơ sau:

- Đang trong thời gian điều trị kéo dài với carbamazepin, phenobarbiton, phenytoin, primidon, rifampicin, St John's Wort hoặc các thuốc khác làm giảm enzym gan.
- Thường xuyên uống rượu với lượng vượt quá mức khuyến cáo.
- Các trường hợp làm giảm glutathion như: rối loạn ăn uống, bệnh xơ nang, nhiễm HIV, đói, chán ăn.

**Triệu chứng:** Triệu chứng quá liều paracetamol trong 24 giờ đầu bao gồm: tái nhợt, buồn nôn, nôn, chán ăn và đau bụng. Tổn thương gan có thể rõ ràng trong khoảng từ 12 – 48 giờ sau khi uống, thể hiện bằng các xét nghiệm chứng tỏ chức năng gan bất thường. Các bất thường về chuyển hóa glucose và chuyển hóa acid có thể xảy ra. Trong một vài trường hợp nhiễm độc, suy gan có thể tiến triển thành hôn mê gan, xuất huyết, hạ đường huyết, phù não và tử vong. Suy thận cấp kèm theo hoại tử ống thận cấp được biểu hiện bằng cơn đau dữ dội vùng thắt lưng, đái ra máu, protein niệu có thể phát triển ngay cả khi không có tổn thương gan nghiêm trọng. Các triệu chứng loạn nhịp tim và viêm tụy đã được báo cáo.

**Xử trí:** Điều trị ngay lập tức là cần thiết trong trường hợp quá liều paracetamol. Mặc dù thiếu các triệu chứng sớm đáng kể, nhưng bệnh nhân nên được đưa đến bệnh viện khẩn cấp để được chăm sóc y tế ngay. Các triệu chứng có thể được giới hạn ở buồn nôn hoặc nôn và không phản ánh mức độ nghiêm trọng của quá liều hoặc nguy cơ bị tổn thương cơ quan. Xử trí nên tuân theo các hướng dẫn điều trị đã được thiết lập.

Điều trị bằng than hoạt tính nên được xem xét nếu bệnh nhân uống thuốc trong vòng 1 giờ. Nồng độ paracetamol huyết tương nên được đo ở 4 giờ hoặc muộn hơn sau khi uống (nồng độ sớm hơn không đáng tin cậy).

Điều trị với N-acetylcystein có thể được sử dụng đến 24 giờ sau khi uống paracetamol, tuy nhiên, hiệu quả bảo vệ tối đa đạt được sau 8 giờ. Hiệu quả của thuốc giải độc giảm mạnh sau thời gian này. Nếu cần thiết, bệnh nhân nên được tiêm tĩnh mạch N-acetylcystein, theo đúng phác đồ đã được thiết lập. Nếu không có vấn đề về nôn, methionin đường uống có thể là một phương pháp thay thế phù hợp cho các cơ sở vùng sâu vùng xa, bên ngoài bệnh viện.

Bệnh nhân có rối loạn chức năng gan nặng sau 24 giờ kể từ khi uống thuốc phải được điều trị theo đúng hướng dẫn đã được thiết lập.

**Ibuprofen:** Ở trẻ em, uống hơn 400 mg/kg ibuprofen có thể xuất hiện triệu chứng quá liều. Ở người lớn, liều gây ra các biểu hiện quá liều ít rõ ràng hơn. Thời gian bán hủy của thuốc khi dùng quá liều là 1,5 – 3 giờ.

**Triệu chứng:** Hầu hết các bệnh nhân đã uống một lượng NSAID đáng kể về mặt lâm sàng sẽ không chỉ bị buồn nôn, nôn mửa, đau thượng vị, hoặc hiếm khi bị tiêu chảy. Chứng ù tai, đau đầu và xuất huyết đường tiêu hóa cũng có thể xảy ra. Trong các trường hợp ngộ độc nghiêm trọng hơn, độc tính xảy ra trong hệ thống thần kinh trung ương, biểu hiện như buồn ngủ, thỉnh thoảng kích thích và mất phương hướng hoặc hôn mê. Đôi khi bệnh nhân bị co giật. Trong trường hợp nhiễm độc nghiêm trọng, nhiễm toan chuyển hóa có thể xảy ra và thời gian prothrombin/INR có thể kéo dài, có thể là do sự can thiệp vào các hoạt động của các yếu tố đông máu tuần hoàn. Suy thận cấp và tổn thương gan có thể xảy ra nếu kèm theo tình trạng mất nước. Có thể làm nặng thêm tình trạng bệnh hen ở bệnh nhân hen suyễn.

**Xử trí:** Nên được điều trị triệu chứng và được hỗ trợ, bao gồm việc duy trì đường thở thông thoáng, theo dõi các dấu hiệu về tim mạch và các yếu tố liên quan đến sống còn cho đến khi ổn định. Xem xét sử dụng than hoạt tính khi bệnh nhân uống thuốc trong vòng 1 giờ. Nếu co giật thường xuyên hoặc kéo dài, bệnh nhân nên được điều trị bằng diazepam tĩnh mạch hoặc lorazepam. Dùng thuốc giãn phế quản cho bệnh hen.

## 12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

**Nhóm dược lý:** Thuốc giảm đau, chống viêm không steroid.

**Mã ATC:** M01AE51



Tác động dược lý của ibuprofen và paracetamol khác nhau ở vị trí và cơ chế tác dụng. Sự phối hợp cơ chế tác dụng này mang tính hiệp đồng và tạo ra tác dụng giảm đau và hạ sốt mạnh hơn so với đơn trị liệu.

Ibuprofen là một thuốc giảm đau chống viêm không steroid (NSAID) đã được chứng minh tính hiệu quả của nó trong các mô hình viêm thí nghiệm trên động vật bằng cách ức chế tổng hợp prostaglandin. Prostaglandin làm tăng sự nhạy cảm của đầu tận sợi trục thần kinh gây đau với các chất trung gian như bradikynin. Do đó, ibuprofen gây ra tác dụng giảm đau thông qua việc ức chế isoenzym cyclooxygenase-2 (COX-2) ngoại biên cùng với sự giảm nhạy cảm của đầu tận sợi trục thần kinh gây đau. Ibuprofen cũng được chứng minh là ngăn cản sự di chuyển của tế bào bạch cầu vào các tổ chức viêm. Ibuprofen có tác động rõ ràng đến tùy sống do một phần cơ chế ức chế COX. Tác dụng hạ sốt của ibuprofen chủ yếu là do sự ức chế prostaglandin ở vùng dưới đồi. Ibuprofen ức chế thuận nghịch sự kết tập tiểu cầu. Ở người, ibuprofen làm giảm viêm do làm giảm các triệu chứng đau, sưng, sốt. Cơ chế tác dụng chính xác của paracetamol vẫn chưa được xác định rõ, tuy nhiên có những bằng chứng đáng kể để hỗ trợ cho giả thuyết chủ yếu về tác dụng giảm đau. Các nghiên cứu sinh hóa khác nhau chỉ ra sự ức chế chủ yếu hoạt động của COX-2. Paracetamol cũng có thể kích thích hoạt động của các con đường làm giảm 5-hydroxytryptamin (serotonin), do đó ức chế sự truyền tín hiệu cảm thụ đau trong tùy sống. Có bằng chứng đã chỉ ra paracetamol ức chế rất yếu isoenzym COX-1 và 2 ngoại vi.

Hiệu quả lâm sàng của ibuprofen và paracetamol đã được chứng minh trong các cơn đau liên quan đến nhức đầu, đau răng, đau bụng kinh và sốt; hiệu quả còn được thể hiện ở những bệnh nhân bị đau và sốt liên quan đến cảm lạnh và cúm, đau họng, đau cơ hoặc đau do tổn thương mô mềm, đau lưng. Sản phẩm này đặc biệt thích hợp với những cơn đau đòi hỏi sự giảm đau mạnh hơn khi dùng ibuprofen 400 mg hoặc paracetamol 1000 mg riêng lẻ và có tác dụng giảm đau nhanh hơn ibuprofen.

### 13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

#### **Ibuprofen:**

*Hấp thu:* Ibuprofen được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa.

*Phân bố:* Ibuprofen liên kết nhiều với protein huyết tương. Ibuprofen khuếch tán vào chất hoạt dịch. Khi uống lúc đói, nồng độ ibuprofen trong máu có thể được phát hiện sau 5 phút và đạt nồng độ đỉnh sau 1- 2 giờ. Khi uống thuốc cùng với thức ăn, nồng độ đỉnh của ibuprofen đạt được là thấp hơn và chậm hơn khoảng 25 phút, nhưng mức độ hấp thu là tương đương nhau.

*Chuyển hóa và thải trừ:* Ibuprofen được chuyển hóa qua gan tạo thành các chất chuyển hóa được bài tiết chủ yếu qua thận cùng với một lượng không đáng kể ibuprofen không biến đổi. Quá trình bài tiết qua thận diễn ra nhanh chóng và hoàn toàn. Thời gian bán thải khoảng 2 giờ. Trong các nghiên cứu còn hạn chế, ibuprofen được bài tiết trong sữa mẹ với nồng độ rất thấp.

Không có sự khác biệt đáng kể nào về dược động học của ibuprofen ở người cao tuổi.

#### **Paracetamol:**

*Hấp thu:* Paracetamol được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa.

*Phân bố:* Paracetamol liên kết với protein huyết tương không đáng kể ở liều điều trị thông thường, mặc dù tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của thuốc phụ thuộc vào liều. Sau khi uống lúc đói, nồng độ paracetamol trong máu có thể được phát hiện sau 5 phút và đạt nồng độ đỉnh sau 0,5 – 0,67 giờ. Khi uống thuốc cùng với thức ăn, nồng độ đỉnh của paracetamol đạt được là thấp hơn và chậm hơn khoảng 55 phút, nhưng mức độ hấp thu là tương đương nhau.

*Chuyển hóa và thải trừ:* Paracetamol được chuyển hóa qua gan và bài tiết qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng liên hợp với glucoronid và sulfat, khoảng 10% dưới dạng liên hợp với glutathion. Dưới 5%

lượng paracetamol được bài tiết ở dạng nguyên vẹn. Thời gian bán thải của paracetamol khoảng 3 giờ. Một lượng rất nhỏ chất chuyển hóa có tính khử được sinh ra bởi chức năng oxy hóa hỗn hợp trong gan và được khử độc bằng cách liên hợp với glutathion trong gan, có thể tích tụ sau khi uống paracetamol quá liều và gây tổn thương gan.

Sinh khả dụng và đặc tính dược lực học của ibuprofen và paracetamol không thay đổi khi dùng phối hợp trong một chế phẩm và lặp lại liều.

Không có sự khác biệt đáng kể nào về dược động học của paracetamol ở người cao tuổi.

#### **14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 2 vỉ x 10 viên nén bao phim (vỉ PVC/Alu, vỉ Alu/Alu), kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Hộp 5 vỉ x 10 viên nén bao phim (vỉ PVC/Alu, vỉ Alu/Alu), kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim (vỉ PVC/Alu, vỉ Alu/Alu), kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

#### **15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

#### **16. HẠN DÙNG CỦA THUỐC**

36 tháng kể từ ngày sản xuất

#### **17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC**

TCCS

#### **18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC**

##### **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC - VẬT TƯ Y TẾ THANH HÓA**

Địa chỉ văn phòng: Số 232 Trần Phú, phường Lam Sơn, thành phố Thanh Hóa,  
tỉnh Thanh Hóa, Việt Nam.

Địa chỉ sản xuất: Số 04 đường Quang Trung, phường Ngọc Trạo, Thành phố Thanh Hóa,  
tỉnh Thanh Hóa, Việt Nam.

SĐT: 0237 3737888

Hotline: 1800 8140



Cepara® là nhãn hiệu thương mại đã đăng ký của Thephaco

Số 232 Trần Phú, Phường Lam Sơn, Thành phố Thanh Hóa, Tỉnh Thanh Hóa.