

# HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



## ECOLBU 650

(Paracetamol 500 mg; Ibuprofen 150 mg)

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*



### 1. THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

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

Ibuprofen.....150 mg

*Thành phần tá dược:* Natri starch glycolat, cellulose vi tinh thể PH 101, povidon K30, natri croscarmellose, magnesi stearat, hypromellose (15cp), talc, PEG 6000, titan dioxit.

### 2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén bao phim dài, màu trắng, hai mặt nhẵn, thành và cạnh viên lảnh lặn.

### 3. CHỈ ĐỊNH:

Giảm đau tạm thời ở những trường hợp: nhức đầu, đau nửa đầu, đau lưng, đau kinh nguyệt, đau răng, đau cơ, cảm lạnh và các triệu chứng cúm, đau họng và sốt.

### 4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

#### *Liều dùng:*

Chỉ sử dụng thuốc trong thời gian ngắn (không dùng quá 3 ngày).

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 xấu đi hoặc nếu thuốc được yêu cầu dùng trên 3 ngày.

*Người lớn:* Uống 1 đến 2 viên mỗi 6 giờ, theo yêu cầu, tối đa 6 viên trong 24 giờ.

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

*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.

*Bệnh nhân suy thận/ suy gan:* Không cần điều chỉnh liều.

#### *Cách dùng:*

Sử dụng đường uống.



Nên uống thuốc với một cốc nước lọc.

### 5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

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

- Bệnh nhân mẫn cảm với ibuprofen, paracetamol, các thuốc NSAID khác hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Ở những bệnh nhân nghiện rượu nặng, do uống rượu quá mức có thể khiến bệnh nhân dễ bị nhiễm độc gan.
- Ở những bệnh nhân có tiền sử phản ứng quá mẫn (ví dụ co thắt phế quản, phù mạch, hen, viêm mũi, mề đay) liên quan đến acid acetylsalicylic hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác (NSAIDs).
- Ở bệnh nhân đang bị hoặc có tiền sử xuất huyết tiêu hóa hoặc loét dạ dày, tá tràng.
- Bệnh nhân tai biến mạch máu não, rối loạn đông máu, rối loạn tạo 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).
- Trong ba tháng cuối của thai kỳ.

Không dùng đồng thời với các sản phẩm chứa paracetamol, ibuprofen, acid acetylsalicylic, salicylat hoặc với bất kỳ loại NSAID khác, trừ khi theo chỉ dẫn của bác sĩ.

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

Thuốc dùng trong thời gian ngắn, không quá 3 ngày.

#### **Suy gan:**

Việc sử dụng paracetamol với liều cao hơn liều khuyến cáo có thể dẫn đến nhiễm độc gan, thậm chí suy gan và tử vong. Ngoài ra, bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan hoặc có tiền sử bệnh gan, hoặc đang điều trị bằng ibuprofen dài hạn hoặc điều trị bằng paracetamol nên theo dõi chức năng gan theo định kỳ, vì ibuprofen đã được báo cáo là có ảnh hưởng đến men gan.

Các triệu chứng trên gan, bao gồm vàng da và các trường hợp viêm gan gây tử vong, mặc dù hiếm gặp, đã được báo cáo với ibuprofen như với các NSAID khác. Nếu các xét nghiệm gan bất thường kéo dài hoặc xấu đi, hoặc nếu các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng tương ứng với bệnh gan nặng lên, hoặc nếu các biểu hiện toàn thân xảy ra (ví dụ như tăng bạch cầu ái toan, phát ban, v.v.), nên ngừng sử dụng ibuprofen. Cả hai loại thuốc đã được báo cáo là gây nhiễm độc gan và thậm chí suy gan, đặc biệt là paracetamol.

Bệnh nhân thường xuyên uống rượu vượt quá lượng khuyến cáo không nên dùng thuốc này.

Giảm liều được khuyến cáo ở những bệnh nhân có dấu hiệu suy giảm chức năng gan. Nên ngừng điều trị ở những bệnh nhân bị suy gan nặng.

#### **Suy thận**



Paracetamol có thể được sử dụng ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính mà không cần điều chỉnh liều. Nguy cơ độc tính paracetamol trên bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng. Tuy nhiên, đối với thành phần ibuprofen của sản phẩm này - nên thận trọng khi bắt đầu điều trị bằng ibuprofen ở bệnh nhân mất nước. Hai chất chuyển hóa chính của ibuprofen được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu và suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến sự tích tụ của chúng. NSAID đã được báo cáo là gây độc thận ở nhiều dạng khác nhau: viêm thận kẽ, hội chứng thận hư và suy thận. Suy thận do sử dụng ibuprofen thường hồi phục. Ở những bệnh nhân bị suy thận, tim hoặc gan, những người dùng thuốc lợi tiểu và thuốc ức chế men chuyển, và người già, cần thận trọng vì việc sử dụng thuốc chống viêm không steroid có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận. Liều nên được giữ ở mức thấp nhất có thể và chức năng thận nên được theo dõi ở những bệnh nhân này.

Nên ngừng điều trị ở những bệnh nhân bị suy thận nặng.

Sử dụng kết hợp các thuốc ức chế enzym chuyển hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin, thuốc chống viêm và thuốc lợi tiểu thiazid

Việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển (thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin), thuốc chống viêm (thuốc ức chế NSAID hoặc COX-2) và thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng nguy cơ suy thận, bao gồm cả việc sử dụng các sản phẩm kết hợp cố định có chứa nhiều loại thuốc. Sử dụng phối hợp các loại thuốc này nên được đi kèm với tăng cường theo dõi creatinin huyết thanh. Sự phối hợp của các loại thuốc từ ba nhóm này nên được sử dụng thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân cao tuổi hoặc những người bị suy thận từ trước.

#### ***Người cao tuổi***

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân lớn tuổi cần điều trị bằng paracetamol. Những người cần điều trị lâu hơn 10 ngày nên tham khảo ý kiến bác sĩ để theo dõi tình trạng; tuy nhiên, không cần giảm liều khuyến cáo. Cần thận trọng khi sử dụng ibuprofen vì người lớn trên 65 tuổi không nên dùng thuốc này mà không xem xét các bệnh mắc cùng và thuốc dùng cùng vì tăng nguy cơ xảy ra tác dụng phụ, đặc biệt là suy tim, loét đường tiêu hóa và suy thận.

#### ***Tác động huyết học***

Rối loạn tạo máu hiếm khi được báo cáo. Bệnh nhân đang điều trị lâu dài bằng ibuprofen nên được theo dõi huyết học thường xuyên.

#### ***Khiếm khuyết đông máu***

Giống như các NSAID khác, ibuprofen có thể ức chế kết tập tiểu cầu. Ibuprofen đã được chứng minh là kéo dài thời gian chảy máu (nhưng trong phạm vi bình thường), ở những người bình thường. Vì tác dụng chảy máu kéo dài này có thể nặng hơn ở những bệnh nhân bị rối loạn đông máu, nên sử dụng thận trọng các sản phẩm có chứa ibuprofen ở những người bị rối loạn đông máu nội tại và những người đang điều trị chống đông máu.

#### ***Tác động lên đường tiêu hóa***

304  
ĐN  
TNI  
JC  
EC  
IET  
PH

Loét dạ dày-ruột trên, chảy máu dạ dày hoặc thủng dạ dày đã được báo cáo khi sử dụng NSAID. Nguy cơ tăng theo liều và thời gian điều trị, phổ biến hơn ở những bệnh nhân trên 65 tuổi. Một số bệnh nhân sẽ bị khó tiêu, ợ nóng, buồn nôn, đau dạ dày hoặc tiêu chảy. Những nguy cơ này xảy ra tối thiểu khi dùng thuốc với liều quy định trong một vài ngày.

Các sản phẩm có chứa ibuprofen nên được sử dụng thận trọng và ở liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất, ở những bệnh nhân có tiền sử xuất huyết tiêu hóa hoặc loét do tình trạng đó có thể bị trầm trọng hơn.

Do thuốc có chứa thành phần ibuprofen, nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh GI (viêm loét đại tràng, bệnh Crohn) cũng như ở bệnh nhân mắc bệnh rối loạn chuyển hóa porphyrin và thủy đậu.

Nên ngừng sử dụng thuốc này nếu có bất kỳ bằng chứng nào về xuất huyết tiêu hóa.

Việc sử dụng đồng thời acid acetylsalicylic và NSAID cũng làm tăng nguy cơ tác dụng phụ nghiêm trọng ở đường tiêu hóa.

#### ***Tác động lên tim mạch***

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

Bệnh nhân bị tăng huyết áp không kiểm soát được, suy tim sung huyết (NYHA II-III), bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh động mạch ngoại biên và / hoặc bệnh mạch máu não chỉ nên được điều trị bằng ibuprofen sau khi cân nhắc cẩn thận và dùng liều cao (2400 mg / ngày) .

Cần cân nhắc cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị lâu dài cho bệnh nhân có yếu tố nguy cơ mắc các bệnh tim mạch (ví dụ như tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc), đặc biệt nếu cần dùng ibuprofen liều cao (2400 mg / ngày).

Bệnh nhân mắc bệnh tim mạch hoặc có các yếu tố nguy cơ tim mạch cũng có thể có nguy cơ cao hơn. Để giảm thiểu nguy cơ tiềm ẩn của biến cố tim mạch bất lợi ở bệnh nhân dùng NSAID, đặc biệt ở những người có yếu tố nguy cơ tim mạch, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất.

Không có bằng chứng nhất quán rằng việc sử dụng đồng thời acid acetylsalicylic làm giảm nguy cơ tăng các biến cố huyết khối tim mạch nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng NSAID.

#### ***Tăng huyết áp***

NSAID có thể dẫn đến tăng huyết áp khởi phát hoặc làm nặng thêm tình trạng tăng huyết áp đã có từ trước và bệnh nhân dùng thuốc hạ huyết áp với NSAID có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp. Cần thận trọng khi kê đơn NSAID cho bệnh nhân tăng huyết áp. Huyết áp nên

được theo dõi chặt chẽ trong khi bắt đầu điều trị NSAID và trong khoảng thời gian đầu tiên sau đó.

#### Suy tim

Giữ nước và phù đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân dùng NSAID; do đó, nên thận trọng ở những bệnh nhân bị phù hoặc suy tim.

#### ***Phản ứng da nghiêm trọng***

Bác sĩ cần cảnh báo bệnh nhân về các dấu hiệu của phản ứng trên da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-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).

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 Stevens-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 Stevens-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 Stevens-Johnson khi có ít nhất 2 hốc tự nhiên bị tổn thương.

- Hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN): là thể dị ứng thuốc mạnh 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 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 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 mặt, sau đó có thể lan rộng toàn thân, triệu chứng toàn thân thường có là sốt, xét nghiệm máu bạch cầu mủ 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 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 thông báo cho cán bộ y tế biết về vấn đề này.

### ***Tiền sử hen suyễn***

Các sản phẩm có chứa ibuprofen không nên dùng cho bệnh nhân hen suyễn nhạy cảm với acid acetylsalicylic và nên thận trọng khi dùng cho bệnh nhân có tiền sử hen suyễn.

### ***Tác động lên nhãn khoa***

Biến cố bất lợi trên nhãn khoa đã được ghi nhận khi dùng NSAID; theo đó, bệnh nhân bị rối loạn thị giác trong quá trình điều trị bằng các thuốc có chứa ibuprofen nên được kiểm tra nhãn khoa.

### ***Viêm màng não vô khuẩn***

Đối với các thuốc có chứa ibuprofen, viêm màng não vô khuẩn chỉ được báo cáo với tần suất hiếm gặp, thông thường không phải lúc nào cũng có trên bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống (SLE) hoặc các rối loạn mô liên kết khác

### ***Xét nghiệm lâm sàng***

#### ***Xét nghiệm nước tiểu:***

Paracetamol ở liều điều trị có thể ảnh hưởng đến việc xác định acid 5-hydroxyindoleacetic (5HIAA), gây ra kết quả dương tính giả. Kết quả xét nghiệm sai có thể được loại bỏ bằng cách tránh uống paracetamol vài giờ trước và trong khi thu thập mẫu nước tiểu.

### ***Che lấp các dấu hiệu nhiễm trùng***

Cũng như các loại thuốc khác thuộc nhóm này có chứa ibuprofen, bằng cách hạ sốt có thể che dấu các dấu hiệu nhiễm trùng thông thường.

### ***Biện pháp phòng ngừa***

Để tránh làm trầm trọng thêm bệnh hoặc suy tuyến thượng thận, bệnh nhân đang điều trị bằng corticosteroid kéo dài nên giảm liều từ từ thay vì ngừng thuốc đột ngột khi các sản phẩm có chứa ibuprofen được thêm vào phác đồ điều trị.

Có một số bằng chứng cho thấy các loại thuốc ức chế tổng hợp cyclo-oxyase / prostaglandin có thể gây suy giảm khả năng sinh sản của phụ nữ do ảnh hưởng đến sự rụng trứng. Tình trạng này có thể hồi phục khi dừng thuốc.

## **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.

Chống chỉ định trong ba tháng cuối của thai kỳ, đặc biệt trong vài ngày trước ngày dự sinh.

Không có đủ bằng chứng về an toàn khi sử dụng ibuprofen ở phụ nữ có thai. Do đó, không nên dùng thuốc trong 6 tháng đầu của thai kỳ trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

### ***Phụ nữ cho con bú:***

Ibuprofen và chất chuyển hóa của nó có thể bài tiết một lượng rất nhỏ 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.

#### ***Ảnh hưởng lên khả năng sinh sản của phụ nữ:***

Việc dùng thuốc 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. 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 VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:**

Thuốc không có hoặc không ảnh hưởng đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

#### **9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỊ CỦA THUỐC:**

##### ***Các tương tác sau đây của paracetamol với các loại thuốc khác đã được ghi nhận:***

- Thuốc chống đông máu (warfarin) - có thể cần giảm liều nếu dùng paracetamol và thuốc chống đông máu trong một thời gian dài.
- Sự hấp thu paracetamol được tăng lên bởi các thuốc tăng tháo rỗng dạ dày, ví dụ như metoclopramid.
- Sự hấp thu paracetamol bị giảm bởi các thuốc làm chậm tháo rỗng dạ dày, ví dụ propanthelin, thuốc chống trầm cảm có đặc tính kháng cholinergic và thuốc giảm đau gây nghiện.
- Paracetamol có thể làm tăng nồng độ cloramphenicol trong huyết tương.
- Nguy cơ nhiễm độc paracetamol có thể tăng lên ở những bệnh nhân đang dùng các loại thuốc gây độc gan khác hoặc các thuốc làm tăng các enzym gan như rượu và thuốc chống co giật.
- Bài tiết paracetamol có thể bị ảnh hưởng và nồng độ trong huyết tương bị thay đổi khi dùng cùng với probenecid.
- Cholestyramin làm giảm sự hấp thu paracetamol nếu dùng trong vòng 1 giờ sau khi dùng paracetamol.
- Nhiễm độc gan nặng ở liều điều trị hoặc quá liều vừa phải của paracetamol đã được báo cáo ở những bệnh nhân chỉ dùng isoniazid hoặc với các thuốc khác để điều trị bệnh lao.
- Nhiễm độc gan nặng đã xảy ra sau khi sử dụng paracetamol ở bệnh nhân dùng zidovudin và co-trimoxazol.

##### ***Các tương tác sau đây của ibuprofen với các loại thuốc khác đã được ghi nhận:***

- Thuốc chống đông máu, bao gồm warfarin - ibuprofen ảnh hưởng đến sự ổn định của INR và có thể làm tăng nguy cơ chảy máu và đôi khi xuất huyết gây tử vong, đặc biệt là xuất huyết tiêu hóa. Ibuprofen chỉ nên được sử dụng ở những bệnh nhân dùng warfarin nếu thực sự cần thiết và phải được theo dõi chặt chẽ.
- Ibuprofen có thể làm giảm độ thanh thải ở thận và tăng nồng độ liti trong huyết tương.

- Ibuprofen có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn beta và thuốc lợi tiểu và có thể gây ra hạ natri máu và tăng kali máu ở bệnh nhân trong các phác đồ điều trị này.
- Ibuprofen làm giảm độ thanh thải methotrexat.
- Ibuprofen có thể làm tăng nồng độ glycosid tim trong huyết tương.
- Ibuprofen có thể làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa đặc biệt là nếu dùng chung với corticosteroid.
- Ibuprofen có thể kéo dài thời gian chảy máu ở bệnh nhân điều trị bằng zidovudin.
- Ibuprofen cũng có thể tương tác với probenecid, thuốc trị đái tháo đường và phenytoin.
- Ibuprofen cũng có thể tương tác với kháng sinh tacrolimus, ciclosporin, sulphonylurease và quinolon.

### ***Acid acetylsalicylic***

Sử dụng đồng thời ibuprofen và acid acetylsalicylic thường không được khuyến cáo vì làm tăng tác dụng không mong muốn.

Dữ liệu thực nghiệm cho thấy ibuprofen có thể ức chế cạnh tranh tác dụng của acid acetylsalicylic liều thấp đối với sự kết tập tiểu cầu khi được dùng đồng thời. Mặc dù có những điều không chắc chắn về ngoại suy các dữ liệu này trên lâm sàng, khả năng sử dụng ibuprofen thường xuyên, lâu dài có thể làm giảm tác dụng bảo vệ tim mạch của acid acetylsalicylic liều thấp có thể được loại trừ. Không có tác dụng liên quan đến lâm sàng nào được coi là do sử dụng ibuprofen thường xuyên.

### ***Thuốc này nên được dùng thận trọng với các thuốc sau:***

- Warfarin, thuốc dùng để ngăn ngừa cục máu đông
- Thuốc để điều trị bệnh động kinh hoặc các cơn đau
- Chloramphenicol, kháng sinh dùng để điều trị nhiễm trùng tai và mắt
- Probenecid, thuốc dùng để điều trị bệnh gút
- Zidovudin, thuốc dùng để điều trị HIV (vi rút gây ra AID)
- Thuốc điều trị bệnh lao như isoniazid
- Acid acetylsalicylic, salicylat hoặc các loại thuốc NSAID khác
- Thuốc điều trị tăng huyết áp hoặc các bệnh tim khác
- Thuốc lợi tiểu
- Liti, thuốc điều trị một số loại trầm cảm
- Methotrexat, thuốc điều trị viêm khớp và một số loại ung thư
- Corticosteroid, như prednison, cortison

Các loại thuốc trên có thể bị ảnh hưởng bởi sản phẩm này hoặc có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của sản phẩm này.



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

Phản ứng có hại đã được xếp hạng theo tần số theo quy ước sau:

1. Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ );
2. Thường gặp ( $\geq 1/100, <1/10$ );
3. Không thường gặp ( $\geq 1/1000, <1/100$ );
4. Hiếm gặp ( $\geq 1/10000, <1/1000$ );
5. Rất hiếm gặp ( $<1/10000$ )
6. Chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>	<b>Không thường gặp:</b> Giảm huyết sắc tố và hematocrit, các đợt chảy máu (ví dụ như chảy máu cam, rong kinh) đã được ghi nhận trong quá trình điều trị bằng thuốc. <b>Rất hiếm gặp:</b> Rối loạn tạo máu (mất bạch cầu hạt, thiếu máu, thiếu máu bất sản, giảm bạch cầu thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu có hoặc không có xuất huyết) đã được báo cáo sau khi sử dụng paracetamol.
<b>Rối loạn tim</b>	<b>Thường gặp:</b> Phù, ứ nước; ứ nước thường đáp ứng kịp thời khi ngừng thuốc. <b>Rất hiếm gặp:</b> Đánh trống ngực; nhịp tim nhanh; loạn nhịp tim và rối loạn nhịp tim khác đã được báo cáo. Tăng huyết áp và suy tim đã được báo cáo liên quan đến điều trị NSAID.
<b>Rối loạn tai và ốc tai</b>	<b>Rất hiếm gặp:</b> Chóng mặt. <b>Thường gặp:</b> Chứng ù tai (đối với các loại thuốc có chứa ibuprofen)
<b>Rối loạn mắt</b>	<b>Không thường gặp:</b> Chứng giảm thị lực (mờ và / hoặc giảm thị lực, scotomata và / hoặc thay đổi thị lực) đã xảy ra nhưng thường hồi phục sau khi ngừng điều trị. Bất kỳ bệnh nhân nào có bất thường về mắt nên được kiểm tra nhãn khoa.
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	<b>Thường gặp:</b> Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, khó chịu ở dạ dày và nôn <b>Không thường gặp:</b> Đầy hơi và táo bón, loét dạ dày, thủng hoặc xuất huyết tiêu hóa, với các triệu chứng xuất huyết có thể gây tử vong, đặc biệt ở người cao tuổi. Viêm miệng, loét làm trầm trọng thêm viêm loét đại tràng và bệnh Crohn đã được báo cáo sau khi dùng. Viêm tụy, viêm dạ dày ít gặp.
<b>Rối loạn chung</b>	<b>Rất hiếm gặp:</b> Mệt mỏi và khó chịu.



<b>Rối loạn gan mật</b>	<b>Rất hiếm gặp:</b> Chức năng gan bất thường, viêm gan và vàng da. Quá liều paracetamol có thể gây suy gan cấp, suy gan, hoại tử gan và tổn thương gan.
<b>Rối loạn hệ thống miễn dịch</b>	<b>Rất hiếm gặp:</b> Các phản ứng quá mẫn bao gồm phát ban da và nhạy cảm chéo với thuốc cường giao cảm đã được báo cáo. <b>Không thường gặp:</b> Các phản ứng dị ứng khác đã được báo cáo nhưng mối quan hệ nhân quả chưa được thiết lập: Bệnh huyết thanh, hội chứng lupus ban đỏ, viêm mạch Henoch-Schönlein, phù mạch.
<b>Cận lâm sàng</b>	<b>Thường gặp :</b> Alanin aminotransferase, gamma-glutamyltransferase tăng và xét nghiệm chức năng gan bất thường.Creatinin máu và urê máu tăng. <b>Không thường gặp:</b> Aspartat aminotransferase tăng, phosphatase kiềm máu tăng, phosphokinase máu tăng, huyết sắc tố giảm và số lượng tiểu cầu tăng.
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>	<b>Rất hiếm gặp :</b> Trong trường hợp nhiễm toan chuyển hóa, nguyên nhân không chắc chắn do sử dụng nhiều hơn một loại thuốc. Nhiễm toan chuyển hóa sau khi uống 75 gam paracetamol, 1,95 gam acid acetylsalicylic. Tác dụng phụ bao gồm hạ kali máu. Nhiễm toan chuyển hóa đã được báo cáo sau khi dùng quá liều paracetamol. <b>Không thường gặp :</b> Vú to ở nam giới, phản ứng hạ đường huyết.
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	<b>Thường gặp :</b> Chóng mặt, nhức đầu, hồi hộp <b>Không thường gặp:</b> Trầm cảm, mất ngủ, nhầm lẫn, mất khả năng cảm xúc, buồn ngủ, viêm màng não vô khuẩn với sốt và hôn mê <b>Hiếm gặp :</b> Gây tê, ảo giác, ác mộng. <b>Rất hiếm gặp :</b> Kích thích nghịch lý, viêm dây thần kinh thị giác, suy yếu tâm thần, tác dụng ngoại tháp, run và co giật.
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>	<b>Không phổ biến :</b> Bí tiểu <b>Rất hiếm gặp :</b> Gây độc thận dưới nhiều hình thức khác nhau, bao gồm viêm thận kẽ, hội chứng thận hư và suy thận cấp và mạn tính. Tác dụng không mong muốn trên thận thường được quan sát thấy sau khi dùng quá liều, lạm dụng (thường dùng nhiều thuốc giảm đau) hoặc liên quan đến nhiễm độc gan do paracetamol. Hoại tử ống thận cấp thường đi kèm với suy gan, nhưng có thể không liên quan trong những trường hợp hiếm gặp. Có thể tăng nguy cơ ung thư biểu mô tế bào thận có liên quan đến việc sử dụng paracetamol mạn tính.

0104  
C  
D  
I  
VII  
VH P

	Một nghiên cứu kiểm soát trường hợp bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối cho thấy rằng dùng kéo dài paracetamol có thể làm tăng đáng kể nguy cơ mắc bệnh thận giai đoạn cuối, đặc biệt ở những bệnh nhân dùng hơn 1000 mg mỗi ngày.
<b>Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất</b>	<b>Không thường gặp</b> : Dịch tiết đường hô hấp đặc <b>Rất hiếm gặp</b> : Phản ứng hô hấp bao gồm: hen suyễn, đợt cấp hen suyễn, co thắt phế quản và khó thở.
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	<b>Thường gặp</b> : Phát ban (bao gồm cả loại đa hồng cầu), ngứa. <b>Rất hiếm gặp</b> : Hội chứng tăng tiết mồ hôi, ban xuất huyết và nhạy cảm ánh sáng. Các trường hợp rất hiếm gặp về phản ứng da nghiêm trọng đã được báo cáo, hội chứng Stevens Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc. <b>Chưa rõ tần suất</b> : Phản ứng thuốc với bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính - AGEP).

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy sử dụng ibuprofen, đặc biệt ở liều cao (2400 mg / ngày) có thể liên quan đến nguy cơ tăng huyết áp động mạch nhỏ (ví dụ nhồi máu cơ tim hoặc đột quy)

**Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.**

## 11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

### **Triệu chứng**

#### Paracetamol

Tổn thương gan và thậm chí suy gan có thể xảy ra sau khi dùng quá liều paracetamol.

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 có thể tiến triển ngay cả khi không có tổn thương gan nghiêm trọng. Các triệu chứng loạn nhịp tim và viêm tụy đã được báo cáo. Tổn thương gan có thể xảy ra ở người lớn khi uống 10g paracetamol trở lên do dư thừa chất chuyển hóa có độc tính.

#### Ibuprofen

Các triệu chứng bao gồm buồn nôn, đau bụng và nôn, chóng mặt, co giật và mất ý thức (hiếm khi xảy ra). Đặc điểm lâm sàng của quá liều với ibuprofen là suy giảm hệ thần kinh trung ương và suy hô hấp. Trong trường hợp ngộ độc nặng, nhiễm toan chuyển hóa có thể xảy ra.

### **Xử trí**

### Paracetamol

Điều trị kịp thời là rất cần thiết trong việc xử trí quá liều paracetamol ngay cả khi không có triệu chứng rõ ràng. Các nguy cơ tổn thương gan, xuất hiện sau vài giờ hoặc thậm chí vài ngày trì hoãn. Điều trị y tế được khuyến cáo, không chậm trễ ở bất kỳ bệnh nhân nào đã uống 7,5 g paracetamol trở lên trong 4 giờ trước đó. Rửa dạ dày được cân nhắc. Điều trị cụ thể để hồi phục tổn thương gan bằng thuốc giải độc như acetylcystein (tiêm tĩnh mạch) hoặc methionin (uống) càng sớm càng tốt.

Acetylcystein có hiệu quả nhất khi dùng trong 8 giờ đầu sau khi uống quá liều và tác dụng giảm dần dần trong khoảng từ 8 đến 16 giờ. Điều trị trong thời điểm trên đã được chứng minh là an toàn và các nghiên cứu về bệnh nhân được điều trị tới 36 giờ sau khi uống cho thấy kết quả có lợi có thể đạt được sau 15 giờ. Sử dụng acetylcystein tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân đã bị suy gan nặng đã được chứng minh làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong.

Một liều ban đầu 150 mg / kg acetylcystein trong 200 ml glucose 5% được tiêm tĩnh mạch trong 15 phút, sau đó truyền IV 50 mg / kg trong 500 ml glucose 5% trong 4 giờ và sau đó 100 mg / kg trong 1 lít glucose 5 % trong 16 giờ. Thể tích dịch IV nên được điều chỉnh ở trẻ em.

Methionin được dùng bằng đường uống 2,5 g mỗi 4 giờ lên đến 10 g. Điều trị bằng methionin phải được bắt đầu trong vòng 10 giờ sau khi uống paracetamol; nếu không sẽ không hiệu quả và có thể làm trầm trọng thêm tổn thương gan.

Bằng chứng về các triệu chứng nghiêm trọng có thể không rõ ràng cho đến 4 hoặc 5 ngày sau khi dùng quá liều và bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận trong một thời gian dài.

### Ibuprofen

Trong trường hợp quá liều cấp tính, nên gây nôn hoặc rửa dạ dày, mặc dù ít thuốc có thể sẽ được phục hồi nếu hơn một giờ đã trôi qua kể từ khi uống. Bởi vì thuốc có tính acid và được bài tiết qua nước tiểu, có lợi khi sử dụng kiềm và gây ra lợi tiểu. Ngoài các biện pháp hỗ trợ, việc sử dụng than hoạt tính đường uống có thể giúp giảm hấp thu và tái hấp thu ibuprofen.

## **12. ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC:**

**Mã ATC:** N02BE51

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

### **Cơ chế tác dụng:**

Mặc dù vị trí và cơ chế giảm đau chính xác của paracetamol chưa rõ, nhưng có vẻ paracetamol giảm đau bằng cách tăng ngưỡng chịu đau. Cơ chế tiềm tàng có thể liên quan đến sự ức chế con đường nitric oxid qua trung gian bởi số lượng lớn các thụ thể dẫn truyền thần kinh bao gồm N-methyl-D-aspartat và chất P.

Ibuprofen là một dẫn xuất của acid propionic bao gồm tác dụng giảm đau, chống viêm. Tác dụng của thuốc tương tự như một thuốc giảm đau chống viêm không steroid (NSAID), ức chế enzym cyclo-oxidase, dẫn đến giảm tổng hợp prostaglandin.

Dữ liệu thực nghiệm cho thấy ibuprofen có thể ức chế cạnh tranh tác dụng của acid acetylsalicylic liều thấp trong chống kết tập tiểu cầu khi dùng đồng thời. Một số nghiên cứu về dược lực học cho thấy dùng 1 liều ibuprofen 400 mg được uống trong vòng 8 giờ trước hoặc trong vòng 30 phút sau khi dùng liều acid acetylsalicylic giải phóng ngay (81 mg) sẽ làm giảm tác dụng của acid acetylsalicylic đối với sự hình thành thromboxan hoặc kết tập tiểu cầu.

Mặc dù không chắc chắn khi ngoại suy trên lâm sàng, nhưng có thể loại trừ khả năng sử dụng ibuprofen thường xuyên, lâu dài làm giảm tác dụng trên tim mạch của acid acetylsalicylic liều thấp. Không có bằng chứng lâm sàng nào cho thấy tác dụng khi sử dụng ibuprofen thường xuyên.

### 13. DƯỢC ĐỘNG HỌC:

#### **Hấp thu:**

Cả paracetamol và ibuprofen đều hấp thu tốt qua đường tiêu hóa với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 10 đến 60 phút sau khi uống.

Tốc độ và sự hấp thu của paracetamol và ibuprofen trong chế phẩm dạng phối hợp này ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

#### **Phân bố:**

Paracetamol phân bố vào hầu hết các mô trong cơ thể.

Ibuprofen liên kết với protein huyết tương với tỷ lệ 90-99%.

#### **Chuyển hóa:**

Paracetamol được chuyển hóa nhanh qua gan và bài tiết qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng liên hợp với glucuronid và sulfat. Dưới 5% lượng paracetamol được bài tiết ở dạng nguyên vẹn. Các chất chuyển hóa của paracetamol bao gồm một lượng nhỏ chất trung gian hydroxyl hóa có hoạt tính gây độc với gan. Hoạt chất trung gian này được khử độc bằng cách liên hợp với glutathion trong gan, có thể tích lũy sau khi uống paracetamol quá liều và gây tổn thương gan. Nếu không được điều trị có thể gây tổn thương nghiêm trọng, thậm chí gây tổn thương gan không hồi phục. Paracetamol chuyển hóa khác nhau ở trẻ sinh non, trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ so với người lớn.

Ibuprofen được chuyển hóa nhanh qua gan tạo thành các chất chuyển hóa không hoạt tính, chủ yếu liên hợp với glucuronid. Quá trình chuyển hóa của paracetamol và ibuprofen khác nhau nên không xảy ra tương tác thuốc. Trong một nghiên cứu chính thức có sử dụng men gan của người để điều tra, không tìm thấy bất kỳ tương tác thuốc nào trong quá trình chuyển hóa. Trong một nghiên cứu khác về tác dụng của ibuprofen đối với quá trình oxy hóa của paracetamol được đánh giá ở những người tình nguyện khỏe mạnh trong điều kiện nhịn đói. Kết quả chỉ ra ibuprofen không làm thay đổi quá trình oxy hóa của paracetamol, như hàm lượng paracetamol và các chất

B-C  
Y  
T  
AM  
M  
HA

chuyển hóa (glutathion-, mercapturat-, cystein-, glucuronid-, và sulfat- paracetamol) tương tự nhau khi dùng đơn độc hoặc đồng thời với ibuprofen. Nghiên cứu này giúp loại bỏ mọi nguy cơ từ chất chuyển hóa độc với gan, NAPQI, từ paracetamol nếu phối hợp với ibuprofen.

**Thải trừ:**

Thời gian bán thải của paracetamol thay đổi từ 1 – 3 giờ.

Cả các chất chuyển hóa không có hoạt tính và một lượng nhỏ ibuprofen dạng không thay đổi được bài tiết nhanh và hoàn toàn qua thận, với 95% liều sử dụng được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 4 giờ. Thời gian bán thải của ibuprofen là khoảng 2 giờ.

**14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:**

Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ PVC/nhôm

Hộp 10 vỉ x 10 viên, vỉ PVC/nhôm

**15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:**

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

**16. HẠN DÙNG CỦA THUỐC:**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:**

Tiêu chuẩn cơ sở.

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

**CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM 150 COPHAVINA**

112 Trần Hưng Đạo, Phường Phạm Ngũ Lão, Quận 1, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

