



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

FREMEDOL PAIN

Paracetamol 500 mg, Ibuprofen 200 mg

Viên nén

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất: Paracetamol 500 mg, Ibuprofen 200 mg

Thành phần tá dược: Croscarmellose sodium, maize starch, sunset yellow lake, ponceau 4R lake, hypromellose 2910, 6 cps; colloidal silicon dioxide, talc, stearic acid.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén dài, màu cam, hai mặt khum, trơn.

CHỈ ĐỊNH

Giảm các cơn đau từ nhẹ đến vừa như đau nửa đầu, đau đầu, đau lưng, đau bụng kinh, nhức răng, thấp khớp, đau cơ, giảm các triệu chứng cảm lạnh, cúm, đau họng và sốt.

Thuốc có tác dụng giảm đau mạnh hơn khi dùng ibuprofen hoặc paracetamol riêng lẻ.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Chỉ nên sử dụng thuốc trong thời gian ngắn.

Trước khi dùng Fremedol Pain, bệnh nhân nên thử dùng ibuprofen hoặc paracetamol để giảm đau theo hướng dẫn của sản phẩm, trong ngày điều trị đầu tiên.

Nếu cơn đau không thuyên giảm bằng ibuprofen hoặc paracetamol trong ngày điều trị đầu tiên, thì có thể uống Fremedol Pain vào ngày tiếp theo.

Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất cần thiết để làm giảm các triệu chứng (xem **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Bệnh nhân cần tham khảo ý kiến bác sĩ nếu các triệu chứng vẫn còn kéo dài hoặc xấu đi, hoặc khi phải dùng thuốc trên 3 ngày.

Người lớn: Uống 1 viên/lần, có thể dùng đến 3 lần/ngày với nước. Khoảng cách giữa 2 lần dùng thuốc ít nhất 6 giờ.

Nếu liều 1 viên không kiểm soát được các triệu chứng, có thể dùng tối đa 2 viên/lần, 3 lần/ngày. Khoảng cách giữa 2 lần dùng thuốc ít nhất 6 giờ.

Không dùng quá 6 viên/ngày.

Để giảm tối đa các tác dụng có hại, khuyến cáo dùng thuốc với thức ăn.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều (xem **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Người cao tuổi có nguy cơ cao gặp các phản ứng có hại của thuốc. Vì vậy, nên cần thiết phải dùng NSAID nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả và trong thời gian ngắn nhất có thể.

Bệnh nhân cần được theo dõi thường xuyên các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Không dùng thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống.

Nên uống thuốc trong bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng thuốc trong các trường hợp sau:

- Quá mẫn với paracetamol, ibuprofen hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Dùng đồng thời với các thuốc khác có chứa paracetamol – do làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng (xem **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).
- Bệnh nhân có tiền sử các phản ứng quá mẫn (như co thắt phế quản, phù mạch, hen, viêm mũi, mày đay) liên quan với aspirin hoặc với các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) khác.
- Bệnh nhân có tiền sử hoặc đang bị loét/thủng hoặc xuất huyết đường tiêu hóa (hai hoặc nhiều đợt loét hoặc chảy máu rõ rệt đã được chứng minh).
- Bệnh nhân có tiền sử hoặc đang bị loét/thủng hoặc chảy máu đường tiêu hóa, bao gồm cả những bệnh liên quan đến NSAID (xem **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).
- Bệnh nhân có rối loạn đông máu.
- Bệnh nhân suy gan nặng, suy thận nặng hoặc suy tim nặng (NYHA IV) (xem **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).
- Sử dụng đồng thời với các sản phẩm có chứa NSAID khác, bao gồm các chất ức chế đặc hiệu cyclo-oxygenase-2 (COX-2) và liều aspirin trên 75 mg mỗi ngày - tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn (xem **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).
- 3 tháng cuối của thai kỳ do nguy cơ đóng sớm ống động mạch của thai nhi, có thể dẫn đến tăng áp động mạch phổi (xem **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú**).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Không dùng quá liều chỉ định.

Không dùng thuốc này trước khi thử dùng ibuprofen hoặc paracetamol riêng lẻ để làm giảm cơn đau.

Tham khảo ý kiến bác sĩ nếu các triệu chứng kéo dài hoặc trầm trọng hơn hoặc nếu sản phẩm được yêu cầu trong hơn 3 ngày.

Để xa tầm nhìn và tầm với của trẻ em.

Liên quan đến paracetamol

Nguy cơ quá liều paracetamol cao hơn ở những bệnh nhân bệnh gan do rượu không có xơ gan.

Nên tìm hỗ trợ y tế ngay lập tức trong trường hợp quá liều, ngay cả khi bệnh nhân cảm thấy khỏe, vì nguy cơ tổn thương gan nghiêm trọng có thể xuất hiện chậm.

Không dùng chung với bất kỳ sản phẩm nào khác có chứa paracetamol. Nên tìm hỗ trợ y tế ngay lập tức nếu điều này xảy ra, ngay cả khi bệnh nhân cảm thấy khỏe vì điều này có thể dẫn đến quá liều (xem phần **Quá liều và cách xử trí**).

Cần thận trọng nếu dùng đồng thời paracetamol với flucloxacillin do tăng nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa có tăng khoảng trống anion (HAGMA), đặc biệt ở bệnh nhân suy thận nặng, nhiễm trùng huyết, suy dinh dưỡng và các nguyên nhân khác gây thiếu hụt glutathione (ví dụ nghiện rượu mãn tính), cũng như những bệnh nhân sử dụng liều paracetamol tối đa hàng ngày.

Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ, bao gồm đo 5-oxoproline trong nước tiểu.

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: 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 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 nặng nhất, gồm:
 - Các tổn thương đa dạng ở da: Ban dạng sởi, ban dạng tinh hồng nhiệt, hồng ban hoặc các bong nước bọng nhúng, 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, trợt 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.

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).

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.

Liên quan đến ibuprofen

Các tác dụng không mong muốn có thể được giảm thiểu bằng cách dùng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể và nên dùng thuốc cùng với thức ăn.

Người cao tuổi

Tần suất gặp phản ứng có hại của NSAID cao hơn ở người lớn tuổi, đặc biệt là xuất huyết tiêu hóa và thủng dạ dày, có thể gây tử vong (xem phần **Liều dùng, cách dùng**).

Dùng thuốc thận trọng trong các trường hợp:

Rối loạn hô hấp

Cơ thất phế quản đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị/có tiền sử bị hen phế quản hoặc dị ứng do NSAID.

Lupus ban đỏ hệ thống và bệnh mô liên kết hỗn hợp

Ở những bệnh nhân bị lupus ban đỏ hệ thống và bệnh mô liên kết hỗn hợp, nguy cơ viêm màng não vô khuẩn có thể tăng (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc**).

Tác động trên tim mạch và mạch máu não

Bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp và/hoặc suy tim sung huyết từ nhẹ đến vừa cần được theo dõi và tư vấn y tế thích hợp vì tình trạng giữ nước, tăng huyết áp và phù đã được báo cáo liên quan đến NSAID.

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy việc sử dụng ibuprofen, đặc biệt ở liều cao (2400 mg/ngày) có thể liên quan đến việc tăng nhẹ nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối động mạch (như nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ). Nhìn chung, các nghiên cứu dịch tễ học không gợi ý rằng liều thấp ibuprofen (≤ 1200 mg/ngày) có liên quan đến việc tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối động mạch.

Bệnh nhân 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 xem xét cẩn thận và tránh dùng liều cao (2400 mg/ngày).

Thận trọng trước khi bắt đầu điều trị lâu dài trên bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tim mạch (tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc lá), đặc biệt là nếu cần dùng liều cao ibuprofen (2400 mg/ngày).

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.

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 Fremedol Pain ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Suy tim mạch, thận và gan

Sử dụng NSAID có thể làm giảm (phụ thuộc vào liều dùng) sự tổng hợp prostaglandin và dẫn đến suy thận. Những bệnh nhân có nguy cơ cao nhất bao gồm người suy giảm chức năng thận, suy tim, rối loạn chức năng gan, người đang dùng thuốc lợi tiểu và người cao tuổi. Cần theo dõi chức năng thận ở những bệnh nhân này (xem phần **Chống chỉ định**).

Tác động trên hệ tiêu hóa

Thận trọng khi sử dụng NSAID cho bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa (viêm loét đại tràng, bệnh Crohn) vì những tình trạng này có thể trầm trọng hơn (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc**).

Loét, xuất huyết và thủng đường tiêu hóa (có thể gây tử vong) đã được báo cáo với tất cả các NSAID, vào bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị, có hoặc không có triệu chứng cảnh báo hoặc tiền sử các biến cố nghiêm trọng trên đường tiêu hóa trước đó.

Nguy cơ loét, xuất huyết hoặc thủng đường tiêu hóa cao hơn khi tăng liều NSAID ở bệnh nhân có tiền sử loét, đặc biệt nếu có biến chứng xuất huyết hoặc thủng đường tiêu hóa (xem phần **Chống chỉ định**) và ở người cao tuổi. Những bệnh nhân này nên điều trị với liều thấp nhất có thể. Cần nhắc phối hợp với các chất bảo vệ (như misoprostol, thuốc ức chế bơm proton) cho các bệnh nhân này, và cho cả những bệnh nhân cần dùng đồng thời aspirin liều thấp hoặc các thuốc khác có khả năng làm tăng nguy cơ đường tiêu hóa (xem phần bên dưới và **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Bệnh nhân có tiền sử tổn thương đường tiêu hóa, đặc biệt là người cao tuổi, nên báo cáo bất kỳ triệu chứng bất thường nào ở đường tiêu hóa (đặc biệt là xuất huyết) đặc biệt là trong giai đoạn đầu điều trị.

Thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc làm tăng nguy cơ loét hoặc xuất huyết như corticosteroid đường uống, thuốc chống đông như warfarin, thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin hoặc thuốc kháng tiểu cầu như aspirin (xem phần **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Khi xuất hiện loét hoặc xuất huyết tiêu hóa, nên ngưng điều trị.

Tác động trên da

Các phản ứng nghiêm trọng trên da, vài trường hợp tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens - Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc đã được báo cáo (hiếm gặp) liên quan đến việc sử dụng NSAID (xem phần **Tác dụng không mong muốn của thuốc**).

Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất gặp phải các phản ứng này sớm trong quá trình điều trị, phản ứng bắt đầu xảy ra trong phần lớn các trường hợp trong tháng đầu tiên. Hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) đã được báo cáo liên quan đến các sản phẩm có chứa ibuprofen. Nên ngừng sử dụng thuốc này khi xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng đầu tiên của phản ứng da nghiêm trọng, như phát ban da, tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác.

Che dấu các triệu chứng của bệnh nhiễm trùng tiềm ẩn

Thuốc này có thể che dấu các triệu chứng nhiễm trùng, điều này có thể dẫn đến làm chậm việc bắt đầu điều trị thích hợp, và do đó làm trầm trọng thêm hậu quả của nhiễm trùng. Điều này đã được quan sát thấy trong viêm phổi mắc phải cộng đồng và biến chứng với bệnh thủy đậu. Khi dùng thuốc này để hạ sốt hoặc giảm đau liên quan đến nhiễm trùng, nên theo dõi nhiễm trùng. Với bệnh nhân điều trị ngoại trú, nên tham khảo ý kiến bác sĩ nếu các triệu chứng kéo dài hoặc trầm trọng hơn.

Suy giảm khả năng sinh sản của phụ nữ

Có bằng chứng hạn chế rằng các loại thuốc ức chế tổng hợp cyclo-oxygenase/prostaglandin có thể làm giảm khả năng sinh sản của phụ nữ do ảnh hưởng đến sự rụng trứng và không được khuyến cáo sử dụng ở phụ nữ có ý định mang thai. Tác dụng này có thể hồi phục khi ngưng điều trị. Ở những phụ nữ gặp khó khăn trong việc thụ thai hoặc đang điều trị vô sinh, nên xem xét việc ngưng dùng thuốc này.

Thận trọng đối với tá dược

Thuốc có chứa sunset yellow lake và ponceau 4R lake có thể gây dị ứng.

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

Thời kỳ mang thai

Không có kinh nghiệm sử dụng thuốc này ở người trong thời kỳ mang thai.

Dữ liệu lớn trên phụ nữ mang thai cho thấy không gây dị tật, cũng không gây độc cho thai nhi/trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu dịch tễ học về sự phát triển thần kinh ở trẻ em tiếp xúc với paracetamol trong tử cung cho kết quả không thuyết phục. Nếu cần thiết về mặt lâm sàng, paracetamol có thể được sử dụng trong thời kỳ mang thai tuy nhiên nên sử dụng ở liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất và với tần suất thấp nhất có thể.

Các bất thường bẩm sinh đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng NSAID ở người; tuy nhiên, với tần suất thấp và dường như không tuân theo bất kỳ mô hình rõ ràng nào. Do tác dụng đã biết của NSAID đối với hệ tim mạch của thai nhi (nguy cơ đóng ống động mạch), chống chỉ định sử dụng thuốc trong ba tháng cuối thai kỳ. Thời gian chuyển dạ có thể chậm và kéo dài, tăng nguy cơ chảy máu ở cả mẹ và thai nhi (xem phần **Chống chỉ định**). Không nên dùng NSAID trong 6 tháng đầu của thai kỳ hoặc khi chuyển dạ trừ khi lợi ích mang lại cho người mẹ cao hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Ibuprofen và các chất chuyển hóa của nó có thể đi vào sữa mẹ với một lượng rất nhỏ (0,0008% liều dùng của mẹ). Không có tác dụng có hại cho trẻ sơ sinh.

Paracetamol được tiết vào sữa mẹ nhưng với lượng không đáng kể. Dữ liệu hiện có không chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN 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 khi dùng NSAID. Nếu bị ảnh hưởng, người bệnh không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Sản phẩm này (giống như bất kỳ sản phẩm nào khác chứa paracetamol) chống chỉ định kết hợp với các sản phẩm chứa paracetamol khác – làm tăng nguy cơ tác dụng có hại nghiêm trọng (xem phần **Chống chỉ định**).

Sản phẩm này (giống như bất kỳ sản phẩm nào khác có chứa ibuprofen và NSAID) chống chỉ định kết hợp với:

- Aspirin: Thường không khuyến cáo sử dụng đồng thời ibuprofen và aspirin vì nguy cơ tăng tác dụng phụ, trừ trường hợp sử dụng aspirin liều thấp (≤ 75 mg/ngày) (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).
- Dữ liệu thực nghiệm cho thấy ibuprofen có thể ức chế cạnh tranh tác động trên sự kết tập tiểu cầu của aspirin khi dùng đồng thời. Mặc dù chưa có dữ liệu chắc chắn liên quan đến lâm sàng, nhưng không thể loại trừ khả năng sử dụng ibuprofen thường xuyên và lâu dài có thể làm giảm tác dụng bảo vệ tim mạch của aspirin liều thấp. Không có tác động trên lâm sàng khi sử dụng ibuprofen không thường xuyên (xem phần **Đặc tính dược lực học**).

- Các NSAID khác (bao gồm thuốc ức chế chọn lọc COX-2): Tăng nguy cơ tác dụng có hại (xem phần **Chống chỉ định**).

Sản phẩm này (giống như bất kỳ sản phẩm nào khác chứa paracetamol) thận trọng khi kết hợp với:

- Cholestyramine: Làm giảm hấp thu paracetamol, do đó không nên dùng cholestyramine trong vòng một giờ nếu cần giảm đau tối đa.
- Metoclopramide và domperidone: Làm tăng hấp thu paracetamol, tuy nhiên không cần phải tránh sử dụng đồng thời.
- Warfarin: Tác dụng chống đông máu của warfarin và các coumarin khác có thể tăng lên khi sử dụng paracetamol thường xuyên kéo dài làm tăng nguy cơ chảy máu; liều lượng không thường xuyên không có tác dụng đáng kể.
- Cần thận trọng nếu dùng đồng thời paracetamol với flucloxacillin do tăng nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa có tăng khoảng trống anion (HAGMA), đặc biệt ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Sản phẩm này (giống như bất kỳ sản phẩm nào khác có chứa ibuprofen và NSAID) thận trọng khi kết hợp với:

- Thuốc chống đông: Làm tăng tác dụng của thuốc chống đông (như warfarin) (xem **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).
- Thuốc trị tăng huyết áp (thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II) và thuốc lợi tiểu: NSAID có thể làm giảm tác dụng của các thuốc này. Ở một số bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương (bệnh nhân mất nước hoặc bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bị tổn thương), sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II với thuốc ức chế cyclo-oxygenase có thể làm suy giảm thêm chức năng thận, có thể gây suy thận cấp (thường có thể hồi phục). Do đó, sự kết hợp nên được thực hiện thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên được bù nước đầy đủ và nên cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó. Thuốc lợi tiểu có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc thận của NSAID.
- Thuốc kháng tiểu cầu và thuốc ức chế chọn lọc serotonin (SSRI): Làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).
- Các glycosid tim: NSAID có thể làm trầm trọng thêm tình trạng suy tim, giảm độ lọc cầu thận và tăng nồng độ glycosid tim trong huyết tương.
- Cyclosporine: Làm tăng nguy cơ độc thận.
- Corticosteroid: Làm tăng nguy cơ loét hoặc xuất huyết tiêu hóa (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).
- Lithi: Làm giảm thải trừ lithi.
- Methotrexate: Làm giảm thải trừ methotrexate.
- Mifepristone: Không nên sử dụng NSAID trong khoảng 8 - 12 ngày sau khi dùng mifepristone vì NSAID có thể làm giảm tác dụng của mifepristone.
- Kháng sinh quinolone: Dữ liệu trên động vật cho thấy rằng NSAID có thể làm tăng nguy cơ co giật liên quan đến kháng sinh quinolone. Bệnh nhân dùng NSAID và quinolone có thể tăng nguy cơ bị co giật.
- Tacrolimus: Làm tăng nguy cơ độc thận.

- Zidovudine: Làm tăng nguy cơ độc tính trên huyết học. Có bằng chứng về việc tăng nguy cơ xuất huyết khớp và tụ máu ở bệnh nhân HIV (+) mắc bệnh máu khó đông được điều trị đồng thời với zidovudine và ibuprofen.

Tương kỵ

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


TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các thử nghiệm lâm sàng với sản phẩm chứa phối hợp này không chỉ ra bất kỳ tác dụng không mong muốn nào khác ngoài tác dụng không mong muốn của riêng ibuprofen hoặc paracetamol.

Bảng bên dưới liệt kê các tác dụng không mong muốn từ dữ liệu cảnh giác dược của bệnh nhân dùng ibuprofen hoặc paracetamol riêng lẻ trong thời gian ngắn và dài hạn.

Các tác dụng không mong muốn có liên quan đến ibuprofen hoặc paracetamol riêng lẻ được đưa ra dưới đây, được phân loại theo hệ cơ quan và tần suất theo quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), không biết (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)	Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)	Không biết (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có)
<i>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</i>			Rối loạn tạo máu ¹	
<i>Rối loạn hệ miễn dịch</i>		Quá mẫn (mày đay, ngứa) ²	Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng. Các triệu chứng có thể bao gồm sưng mắt, lưỡi và cổ họng, khó thở, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp (sốc phản vệ, phù mạch hoặc sốc nặng) ²	
<i>Rối loạn tâm thần</i>			Nhầm lẫn, trầm cảm và ảo giác	
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>		Nhức đầu và chóng mặt	Viêm màng não vô khuẩn ³ , dị cảm, viêm dây thần kinh thị giác và buồn ngủ	
<i>Rối loạn mắt</i>			Rối loạn thị giác	

Phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)	Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)	Không biết (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có)
Rối loạn tai và ốc tai			Ù tai, chóng mặt	
Rối loạn tim mạch			Suy tim, phù ⁴	
Rối loạn mạch			Tăng huyết áp ⁴	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất			Phản ứng hô hấp bao gồm: hen suyễn, cơn hen kịch phát, co thắt phế quản và khó thở ²	
Rối loạn hệ tiêu hóa	Đau bụng, nôn, tiêu chảy, buồn nôn, khó tiêu và khó chịu vùng bụng ⁵	Loét dạ dày tá tràng, thủng dạ dày hoặc xuất huyết tiêu hóa, phân đen, nôn ra máu ⁶ , loét miệng, làm trầm trọng thêm bệnh viêm đại tràng và bệnh Crohn ⁷ , viêm dạ dày, viêm tụy, đầy hơi và táo bón		
Rối loạn gan mật			Chức năng gan bất thường, viêm gan và vàng da ⁸	
Rối loạn da và mô dưới da	Tăng tiết mồ hôi	Phát ban da đa dạng ²	Phản ứng bóng nước bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng và hoại tử biểu bì nhiễm độc ² . Da tróc vảy, ban xuất huyết, nhạy cảm với ánh sáng	Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS), hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) Phản ứng nhạy cảm ánh sáng

Phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)	Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)	Không biết (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có)
Rối loạn thận và tiết niệu			Nhiễm độc thận ở nhiều dạng khác nhau, bao gồm viêm thận kẽ, hội chứng thận hư và suy thận cấp tính và mạn tính ⁹	
Rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc			Mệt mỏi và khó chịu	
Xét nghiệm	Tăng alanine aminotransferase, tăng gammaglutamyltransferase và xét nghiệm chức năng gan bất thường với paracetamol Tăng creatinine máu, tăng urê máu	Tăng aspartate aminotransferase, tăng phosphatase kiềm trong máu, tăng creatine phosphokinase trong máu, giảm huyết sắc tố và tăng số lượng tiểu cầu		

Nguy cơ huyết khối tim mạch (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

¹ Bao gồm mất bạch cầu hạt, thiếu máu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu và giảm tiểu cầu.

Các dấu hiệu đầu tiên là sốt, đau họng, loét bề mặt miệng, các triệu chứng giống như cúm, kiệt sức nghiêm trọng, chảy máu và bầm tím không rõ nguyên nhân và chảy máu mũi.

² Các phản ứng quá mẫn đã được báo cáo. Có thể bao gồm (a) phản ứng dị ứng không đặc hiệu và sốc phản vệ, (b) hoạt động của đường hô hấp, ví dụ hen suyễn, hen suyễn trầm trọng hơn, co thắt phế quản hoặc khó thở, hoặc (c) các phản ứng da khác nhau, bao gồm phát ban các loại, ngứa, nổi mề đay, ban xuất huyết, phù mạch và hiếm gặp hơn là tróc da và bóng nước (bao gồm hoại tử biểu bì nhiễm độc, Hội chứng Stevens-Johnson và hồng ban đa dạng).

³ Cơ chế gây bệnh của viêm màng não vô khuẩn do thuốc chưa được hiểu đầy đủ. Tuy nhiên, dữ liệu hiện có về viêm màng não vô khuẩn liên quan đến NSAID chỉ ra phản ứng quá mẫn (do mối quan hệ tạm thời với việc uống thuốc và biến mất các triệu chứng sau khi ngừng thuốc). Đáng chú ý, đã quan sát thấy các trường hợp đơn lẻ viêm màng não vô khuẩn ở bệnh nhân mắc các rối loạn tự miễn dịch (như lupus ban đỏ hệ thống và bệnh mô liên kết hỗn hợp) trong khi điều trị bằng

ibuprofen, với các triệu chứng như: cứng cổ, đau đầu, buồn nôn, nôn, sốt hoặc mất phương hướng (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

⁴ Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng việc sử dụng ibuprofen đặc biệt ở liều cao (2400 mg/ngày) có thể liên quan đến việc tăng nhẹ nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối động mạch (như nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ) (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

⁵ Các biến cố bất lợi được quan sát thường xuyên nhất về bản chất là đường tiêu hóa.

⁶ Đôi khi gây tử vong, đặc biệt ở người già.

⁷ Xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**.

⁸ Khi dùng quá liều paracetamol có thể gây suy gan cấp, suy gan, hoại tử gan và tổn thương gan (xem phần **Quá liều và cách xử trí**).

⁹ Đặc biệt khi sử dụng lâu dài, có liên quan đến tăng urê huyết thanh và phù.

Cũng bao gồm cả hoại tử nhú thận.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Paracetamol

Tổn thương gan có thể xảy ra khi người lớn dùng 10 g paracetamol. Uống 5 g paracetamol có thể gây tổn thương gan nếu bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ dưới đây:

- Điều trị dài hạn với carbamazepine, phenobarbitone, phenytoin, primidone, rifampicin, thảo dược St John hoặc các thuốc cảm ứng enzyme gan.
- Thường xuyên uống nhiều rượu.
- Thiếu hụt glutathione như rối loạn ăn uống, xơ nang, nhiễm HIV, đói, suy kiệt.

Triệu chứng

Các triệu chứng của quá liều paracetamol trong 24 giờ đầu bao gồm xanh xao, buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng.

Tổn thương gan có thể trở nên rõ ràng hơn sau 12 - 48 giờ uống quá liều thể hiện ở sự bất thường của các kết quả kiểm tra chức năng gan.

Bất thường về chuyển hóa glucose và nhiễm toan chuyển hóa có thể xảy ra. Nếu ngộ độc nặng, suy gan có thể tiến triển thành bệnh não, xuất huyết, hạ đường huyết, phù não và tử vong. Suy thận cấp với hoại tử ống thận cấp (với triệu chứng đau thắt lưng, tiểu ra máu và protein niệu) có thể tiến triển ngay cả khi không có tổn thương gan nặng. Rối loạn nhịp tim và viêm tụy cũng đã được báo cáo.

Cách xử trí

Điều trị kịp thời là điều cần thiết trong xử trí quá liều paracetamol. Bệnh nhân nên đến cơ sở y tế để được chăm sóc phù hợp, kể cả khi không có triệu chứng ban đầu đáng kể. Các triệu chứng có thể chỉ giới hạn ở buồn nôn hoặc nôn và có thể không phản ánh mức độ nghiêm trọng của quá liều hoặc nguy cơ tổn thương cơ quan. Nên thực hiện theo hướng dẫn điều trị quá liều đã được thiết lập.

Xem xét sử dụng than hoạt tính trong vòng 1 giờ sau khi quá liều. Nồng độ paracetamol trong huyết tương nên được đo sau khi uống than hoạt 4 giờ hoặc muộn hơn (nồng độ đo trước đó không đáng tin cậy).

Điều trị với N-acetylcystein có thể sử dụng trong vòng 24 giờ sau khi quá liều paracetamol. Tuy nhiên, hiệu quả bảo vệ tối đa đạt được lên đến 8 giờ sau khi uống. Hiệu quả của thuốc giải độc giảm mạnh sau thời gian này.

Nếu cần, bệnh nhân nên được tiêm tĩnh mạch N-acetylcystein, phù hợp với lịch trình liều lượng đã thiết lập. Nếu nôn không phải là vấn đề, methionine uống có thể là một lựa chọn thay thế phù hợp cho bệnh nhân ở vùng sâu vùng xa, bệnh nhân ngoại trú.

Bệnh nhân có biểu hiện rối loạn chức năng gan nghiêm trọng sau 24 giờ kể từ khi uống quá liều nên được xử trí theo hướng dẫn.

Ibuprofen

Ở trẻ em, uống hơn 400 mg/kg ibuprofen có thể gây ra các triệu chứng. Ở người lớn, tác dụng đáp ứng liều ít rõ ràng hơn.

Nửa đời thải trừ khi dùng quá liều là 1,5 - 3 giờ.

Triệu chứng

Hầu hết các bệnh nhân đã uống một lượng NSAID đáng kể sẽ phát triển các triệu chứng buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị hoặc hiếm khi tiêu chảy. Û tai, đau đầu và xuất huyết tiêu hóa cũng có thể xảy ra. Trong trường hợp ngộ độc nặng, độc tính được biểu hiện ở hệ thần kinh trung ương, như buồn ngủ, đôi khi kích thích và mất phương hướng hoặc hôn mê. Đôi khi bệnh nhân bị co giật. Nhiễm toan chuyển hóa và thời gian prothrombin/ INR kéo dài có thể xảy ra, có thể là do ảnh hưởng đến hoạt động của các yếu tố đông máu trong tuần hoàn. Suy thận cấp và tổn thương gan có thể xảy ra nếu có tình trạng mất nước đồng thời. Con hen cấp có thể xảy ra ở bệnh nhân hen phế quản.

Cách xử trí

Nên điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ thích hợp bao gồm duy trì đường thở thông thoáng, kiểm soát các dấu hiệu sinh tồn và tìm đến khi ổn định. Có thể dùng than hoạt tính trong vòng 1 giờ sau khi dùng quá liều. Nếu co giật nhiều hoặc kéo dài, nên điều trị bằng diazepam hoặc lorazepam tiêm tĩnh mạch. Dùng thuốc giãn phế quản để điều trị cơn hen.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc giảm đau kháng viêm không steroid, kết hợp của ibuprofen.

Mã ATC: M01AE51.

Ibuprofen và paracetamol có vị trí và cơ chế tác động khác nhau, có tác dụng hiệp đồng dẫn đến khả năng giảm đau và hạ sốt cao hơn so với các hoạt chất đơn lẻ.

Paracetamol

Cơ chế tác động chính xác của paracetamol vẫn chưa được xác định rõ. Tuy nhiên, đã có bằng chứng ủng hộ giả thuyết về tác dụng giảm kích thích đau trung ương. Các nghiên cứu sinh hóa khác nhau chỉ ra sự ức chế hoạt động COX-2 trung tâm. Paracetamol cũng có thể kích thích hoạt động của các con đường giảm dẫn 5-hydroxytryptamine (serotonin), làm ức chế truyền tín hiệu đau ở tủy sống. Bằng chứng cho thấy paracetamol là chất ức chế rất yếu các isoenzyme 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 đau đầu, đau răng, đau bụng kinh và sốt; hơn nữa hiệu quả đã được chứng minh ở những bệnh nhân bị đau và sốt liên quan đến cảm lạnh và cúm và trong các mô hình đau như viêm họng, đau cơ hoặc chấn thương mô mềm và đau lưng.

Sản phẩm này đặc biệt phù hợp với những cơn đau cần giảm đau mạnh hơn so với ibuprofen 400 mg hoặc paracetamol 1000 mg riêng lẻ và cần giảm đau nhanh hơn so với ibuprofen.

Ibuprofen

Ibuprofen là một NSAID đã chứng minh hiệu quả trong các mô hình gây viêm thực nghiệm trên động vật bằng cách ức chế tổng hợp prostaglandin. Prostaglandin làm nhạy cảm các đầu dây thần kinh hướng tâm cảm thụ đau với các chất trung gian như bradykinin. Do đó, ibuprofen tạo ra tác dụng giảm đau thông qua ức chế ngoại vi isoenzyme cyclooxygenase-2 (COX-2), sau đó làm giảm độ nhạy cảm của các đầu dây thần kinh cảm thụ đau. Ibuprofen cũng đã được chứng minh là có tác dụng ức chế sự di chuyển của bạch cầu vào các vùng bị viêm. Ibuprofen có tác dụng rõ rệt ở tùy sống, một phần là do ức chế COX. Tác dụng hạ sốt của ibuprofen được tạo ra bởi sự ức chế trung tâm prostaglandin ở vùng dưới đồi. Ibuprofen ức chế kết tập tiểu cầu có hồi phục. Ở người, ibuprofen làm giảm đau do viêm, sưng và sốt.

Dữ liệu thực nghiệm cho thấy ibuprofen có thể ức chế cạnh tranh tác động trên sự kết tập tiểu cầu của aspirin liều thấp khi dùng đồng thời. Một số nghiên cứu dược lực học cho thấy khi dùng liều đơn ibuprofen 400 mg trong vòng 8 giờ trước hoặc trong vòng 30 phút sau khi dùng liều aspirin giải phóng tức thì (81 mg), đã làm giảm tác dụng của aspirin đối với sự hình thành thromboxane hoặc kết tập tiểu cầu. Mặc dù chưa có dữ liệu chắc chắn liên quan đến lâm sàng, nhưng không thể loại trừ khả năng sử dụng ibuprofen thường xuyên và lâu dài có thể làm giảm tác dụng bảo vệ tim mạch của aspirin liều thấp. Không có tác động trên lâm sàng khi sử dụng ibuprofen không thường xuyên (xem phần **Đặc tính dược lực học**).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Paracetamol

Paracetamol được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa. Liên kết với protein huyết tương không đáng kể ở nồng độ điều trị, mặc dù điều này phụ thuộc vào liều lượng. Nồng độ paracetamol trong huyết tương được phát hiện sau 5 phút với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 0,5-0,67 giờ sau khi uống lúc đói. Khi dùng cùng với thức ăn, nồng độ đỉnh của paracetamol trong huyết tương thấp hơn và bị chậm trung bình 55 phút, nhưng mức độ hấp thu tổng thể là tương đương.

Paracetamol được chuyển hóa ở gan và bài tiết qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng liên hợp glucuronide và sulphate, với khoảng 10% dưới dạng liên hợp glutathione. Dưới 5% paracetamol được bài tiết dưới dạng không đổi. Nửa đời thải trừ khoảng 3 giờ.

Một lượng nhỏ chất chuyển hóa hydroxy cũng được tạo thành trong gan bởi các enzyme oxy hóa có chức năng hỗn hợp và bị khử hoạt tính bằng cách liên hợp với glutathione ở gan, có thể tích lũy sau khi dùng quá liều paracetamol và gây tổn thương gan.

Không quan sát thấy sự khác biệt đáng kể về đặc tính dược động học của paracetamol ở người cao tuổi.

Sinh khả dụng và dược động học của ibuprofen và paracetamol được dùng dưới dạng sản phẩm phối hợp này không bị thay đổi khi dùng kết hợp các liều đơn hoặc liều lặp lại.

Ibuprofen

Ibuprofen được hấp thu tốt qua đường tiêu hóa và liên kết mạnh với protein huyết tương. Ibuprofen khuếch tán vào hoạt dịch. Nồng độ ibuprofen trong huyết tương được phát hiện sau 5 phút với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1-2 giờ sau khi uống lúc đói. Khi dùng cùng thức ăn, nồng độ đỉnh của ibuprofen trong huyết tương thấp hơn và bị chậm trung bình 25 phút, nhưng mức độ hấp thu tổng thể là tương đương.

Ibuprofen được chuyển hóa ở gan thành hai chất chuyển hóa chính, bài tiết chủ yếu qua thận dưới dạng chất chuyển hóa hoặc dưới dạng các chất liên hợp chính, cùng với một lượng nhỏ ibuprofen ở dạng không đổi. Sự bài tiết qua thận nhanh và hoàn toàn. Nửa đời thải trừ khoảng 2 giờ.

Trong các nghiên cứu hạn chế, ibuprofen hiện diện trong sữa mẹ ở nồng độ rất thấp.

Không quan sát thấy sự khác biệt đáng kể về đặc tính dược động học của ibuprofen ở người cao tuổi.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN: Giữ thuốc nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS.

Nhà máy sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM FREMED

Địa chỉ: Lô E9-3a, Đường số 1, KCN Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam.

