

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Savipain

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

(Cho 1 viên nén bao phim Savipain)

Thành phần dược chất:

Paracetamol.....	500 mg
Ibuprofen.....	150 mg

Thành phần tá dược:

Maize starch; Silica, colloidal anhydrous; Croscarmellose sodium; Povidone K30; Magnesium stearate; Hypromellose 6cps; Macrogols 6000; Talc; Titanium dioxide.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

MÔ TẢ SẢN PHẨM

Viên nén hình oval, bao phim màu trắng, hai mặt khum, một mặt khắc "SVP", một mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Savipain được chỉ định để giảm tạm thời các chứng đau liên quan đến: đau đầu, đau nửa đầu, đau lưng, đau bụng kinh, đau răng, đau cơ, triệu chứng cảm cúm, đau họng và sốt.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Dùng đường uống và chỉ dùng trong thời gian ngắn (không quá 3 ngày).

Nếu triệu chứng kéo dài hoặc trở nên nặng hơn hoặc cần dùng thuốc trên 3 ngày, bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ. Thuốc chỉ dùng trong thời gian ngắn và không khuyến cáo sử dụng quá 3 ngày.

Nên sử dụng liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể để giảm triệu chứng.

Người lớn

Liều thường dùng là 1-2 viên mỗi 6 giờ, nếu cần, tối đa 6 viên trong 24 giờ.

Trẻ em dưới 18 tuổi

Không khuyến cáo sử dụng sản phẩm này cho trẻ em dưới 18 tuổi.

Người cao tuổi

Không cần hiệu chỉnh liều. Người cao tuổi có nguy cơ cao bị tác dụng không mong muốn nghiêm trọng. Nếu cần thiết phải dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drug), nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất. Bệnh nhân cần được theo dõi xuất huyết tiêu hóa thường xuyên trong quá trình điều trị bằng NSAID.

Bệnh nhân suy thận/gan

Không cần hiệu chỉnh liều.

Cách dùng

Nên uống thuốc với một ly nước đầy.

Nếu quên dùng thuốc

Nếu gần đến giờ uống liều tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và uống liều tiếp theo đúng giờ. Trường hợp khác, uống ngay khi nhớ ra, sau đó tiếp tục uống thuốc như bình thường.

Không uống gấp đôi liều để bù cho liều đã quên.

Nếu không chắc chắn nên bỏ qua liều hay không, tham khảo ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với paracetamol, ibuprofen hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

- Bệnh nhân nghiện rượu vì uống rượu quá nhiều trong thời gian dài có thể làm tăng nguy cơ tổn thương gan (do thành phần paracetamol).

- Tiền sử hen suyễn, mề đay hoặc phản ứng dị ứng sau khi dùng acid acetylsalicylic hoặc các NSAID khác.

- Có tiền sử hoặc đang bị xuất huyết tiêu hóa hoặc loét dạ dày tá tràng.

- Suy tim nặng (NYHA độ IV), suy gan hoặc suy thận.

- Xuất huyết mạch máu não hoặc đang có xuất huyết khác.

- Rối loạn tạo máu.

- 3 tháng cuối của thai kỳ.



Không nên dùng Savipain với các thuốc khác chứa paracetamol, ibuprofen, acid acetylsalicylic, salicylate hoặc bất kỳ thuốc chống viêm khác (NSAID) trừ khi được bác sĩ hướng dẫn.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Thuốc này chỉ dùng trong thời gian ngắn và không nên dùng quá 3 ngày.

Suy gan

Sử dụng paracetamol với liều cao hơn khuyến cáo có thể dẫn đến độc tính trên gan, thậm chí suy gan và tử vong. Theo dõi chức năng gan định kỳ ở bệnh nhân suy gan, có tiền sử bệnh gan hoặc đang điều trị bằng ibuprofen hoặc paracetamol dài hạn, vì ibuprofen đã được báo cáo có tác động nhẹ và thoáng qua trên các enzyme gan.

Các phản ứng trên gan nghiêm trọng mặc dù hiếm gặp đã được báo cáo với ibuprofen cũng như các NSAID khác, bao gồm vàng da và các trường hợp viêm gan gây tử vong. Nên ngừng sử dụng ibuprofen nếu xét nghiệm chức năng gan bất thường kéo dài hoặc xấu đi, các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng cho thấy bệnh gan tiến triển hoặc nếu xuất hiện biểu hiện toàn thân (ví dụ: tăng bạch cầu ái toan, phát ban,...). Các trường hợp độc tính trên gan và thậm chí suy gan đều được báo cáo ở cả paracetamol và ibuprofen, đặc biệt là paracetamol.

Bệnh nhân thường xuyên uống rượu nhiều hơn mức khuyến cáo không nên dùng thuốc này.

Nên giảm liều cho bệnh nhân có dấu hiệu suy chức năng gan. Ngừng điều trị đối với những bệnh nhân bị suy gan nặng.

Suy thận

Paracetamol có thể được sử dụng ở bệnh nhân suy thận mạn tính mà không cần hiệu chỉnh liều. Nguy cơ ngộ độc paracetamol ở bệnh nhân suy thận trung bình đến nặng là rất thấp. Tuy nhiên, do thuốc có chứa ibuprofen, cần thận trọng khi bắt đầu điều trị ibuprofen ở bệnh nhân mất nước. Hai chất chuyển hóa chính của ibuprofen được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, do đó suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến tích lũy các chất này. Chưa rõ tác động của hiện tượng này. NSAID đã được báo cáo gây độc tính trên thận dưới nhiều hình thức: viêm thận kẽ, hội chứng thận hư và suy thận. Suy thận do sử dụng ibuprofen thường hồi phục. Thận trọng ở bệnh nhân suy thận, suy tim hoặc suy gan, bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế ACE (ACE: Angiotensin-converting enzyme) và người cao tuổi vì sử dụng NSAID có thể dẫn đến suy giảm chức năng

thận. Sử dụng liều thấp nhất có thể và theo dõi chức năng thận ở những bệnh nhân này.

Nên ngừng điều trị đối với những bệnh nhân tiến triển suy thận nặng.

Nhiễm toan ống thận và hạ kali máu có thể xảy ra khi quá liều cấp tính và ở bệnh nhân dùng thuốc chứa ibuprofen liều cao kéo dài (thường trên 4 tuần), bao gồm cả liều vượt quá liều khuyến cáo hàng ngày.

Sử dụng phối hợp thuốc ức chế ACE/thuốc đối kháng thụ thể angiotensin, thuốc chống viêm và thuốc lợi tiểu thiazide

Sử dụng đồng thời thuốc ức chế ACE/thuốc đối kháng thụ thể angiotensin, thuốc chống viêm (NSAID hoặc thuốc ức chế COX-2) và thuốc lợi tiểu thiazide làm tăng nguy cơ suy thận. Nguy cơ này bao gồm việc sử dụng thuốc phối hợp cố định liều chứa nhiều loại thuốc. Thường xuyên theo dõi creatinine huyết thanh khi sử dụng đồng thời các thuốc trên, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị. Thận trọng khi sử dụng phối hợp thuốc từ ba nhóm này, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi hoặc những người có tiền sử suy thận.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân cao tuổi cần điều trị bằng paracetamol. Nên tham khảo ý kiến bác sĩ ở những người cần điều trị dài hơn 10 ngày để theo dõi tình trạng, nhưng không cần giảm liều khuyến cáo. Tuy nhiên, thận trọng khi sử dụng ibuprofen, bệnh nhân trên 65 tuổi không nên sử dụng nếu chưa tính đến các thuốc và bệnh lý đi kèm do tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn, đặc biệt là suy tim, loét đường tiêu hóa và suy thận.

Ảnh hưởng đến huyết học

Loạn sản máu hiếm khi được báo cáo. Bệnh nhân đang điều trị lâu dài bằng ibuprofen cần được theo dõi huyết học thường xuyên.

Rối loạn 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 (trong giới hạn bình thường) ở những người bình thường. Do tác dụng kéo dài thời gian chảy máu này có thể tăng lên ở những bệnh nhân có rối loạn đông máu, sử dụng thận trọng các thuốc chứa ibuprofen ở những người có rối loạn đông máu nội sinh và đang điều trị chống đông máu.

Tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa

Loét, xuất huyết nặng hoặc thủng đường tiêu hóa trên đã được mô tả với NSAID. Nguy cơ tăng theo liều và thời gian điều trị, thường gặp hơn ở những bệnh nhân trên 65

tuổi. Một số bệnh nhân sẽ gặp chứng khó tiêu, ợ nóng, buồn nôn, đau bụng hoặc tiêu chảy. Những rủi ro này là rất thấp khi thuốc được sử dụng ở liều dùng quy định trong vài ngày.

Sử dụng thận trọng thuốc có chứa ibuprofen với liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất ở bệnh nhân có tiền sử xuất huyết tiêu hóa hoặc loét vì tình trạng này có thể bị trầm trọng hơn.

Do thuốc có chứa ibuprofen, sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa (viêm loét đại tràng, bệnh Crohn) cũng như ở bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa porphyrin và thủy đậu.

Nên ngừng sử dụng thuốc 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 không mong muốn nghiêm trọng về đường tiêu hóa.

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

Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy việc sử dụng ibuprofen, đặc biệt là ở liều cao (2400 mg/ngày) có thể làm tăng nhẹ nguy cơ huyết khối động mạch (ví dụ nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ). Các nghiên cứu dịch tễ học không cho thấy ibuprofen liều thấp (ví dụ: ≤ 1200 mg/ngày) liên quan đến tăng nguy cơ 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 đã được đánh giá cẩn thận và tránh dùng liều cao (2400 mg/ngày).

Cần đánh giá cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị dài hạn cho bệnh nhân có yếu tố nguy cơ của biến cố tim mạch (ví

dụ: tăng huyết áp, tăng lipid huyết, đái tháo đường, hút thuốc), đặc biệt nếu cần dùng liều cao ibuprofen (2400 mg/ngày).

Chưa có bằng chứng thống nhất cho thấy việc sử dụng đồng thời acid acetylsalicylic làm giảm nguy cơ mắc các bệnh huyết khối tim mạch nghiêm trọng do sử dụng NSAID.

Tăng huyết áp

NSAID có thể gây khởi phát tăng huyết áp hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng tăng huyết áp trước đó, bệnh nhân đang dùng thuốc điều trị tăng huyết áp cùng với NSAID có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc này. Cần thận trọng khi chỉ định NSAID cho bệnh nhân tăng huyết áp. Nên theo dõi huyết áp chặt chẽ khi bắt đầu điều trị bằng NSAID và định kỳ sau đó.

Suy tim

Đã quan sát thấy tình trạng ứ dịch và phù ở một số bệnh nhân dùng NSAID; do đó cần thận trọng ở bệnh nhân bị ứ dịch hoặc suy tim.

Phản ứng có hại trên da

Paracetamol

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

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 bùng 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, 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 mủi 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

NSAID rất hiếm khi gây ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên da như viêm da tróc vảy, TEN và SJS, có thể đe dọa tính mạng hoặc tử vong. Những tác dụng không mong muốn này là đặc ứng và không phụ thuộc vào liều hoặc thời gian sử dụng. AGEP đã được báo cáo liên quan đến các thuốc chứa ibuprofen. Bệnh nhân nên được tư vấn về các dấu hiệu và triệu chứng của các phản ứng có hại trên da và tham khảo ý kiến bác sĩ khi lần đầu bị phát ban da hoặc có bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác.

Tiền sử hen suyễn

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

Tác dụng không mong muốn trên nhãn khoa

Các tác dụng không mong muốn trên mắt đã được ghi nhận với NSAID; do đó, bệnh nhân xuất hiện rối loạn thị giác khi đang điều trị bằng các thuốc chứa ibuprofen nên được kiểm tra nhãn khoa.

Viêm màng não vô khuẩn

Rất hiếm khi viêm màng não vô khuẩn được báo cáo với các thuốc chứa ibuprofen, thường ở bệnh nhân bị lupus ban đỏ hệ thống (SLE) hoặc các rối loạn mô liên kết khác.

Ảnh hưởng kết quả xét nghiệm

Với các hệ thống phân tích hiện nay, paracetamol không gây ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm. Tuy nhiên, ở một số phương pháp có ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm:

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. Có thể loại trừ kết quả dương tính giả bằng cách không uống paracetamol vài giờ trước và trong khi đang lấy mẫu nước tiểu.

Che dấu triệu chứng nhiễm trùng

Thuốc có thể che lấp các triệu chứng nhiễm trùng, làm trì hoãn việc khởi đầu điều trị và do đó làm tình trạng nhiễm trùng trở nên nặng hơn. Tình trạng này đã được quan sát thấy trong viêm phổi mắc phải cộng đồng do vi khuẩn và các biến chứng do vi khuẩn của bệnh thủy đậu. Khi sử dụng thuốc để hạ sốt hoặc giảm đau liên quan đến nhiễm trùng, cần theo dõi tình trạng nhiễm trùng. Nếu không đang điều trị nội trú, bệnh nhân nên tham vấn ý kiến bác sĩ nếu các triệu chứng kéo dài hoặc trở nên nặng hơn.

Flucloxacillin

Cần thận trọng nếu dùng đồng thời paracetamol với flucloxacillin do tăng nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa có khoảng trống anion cao (HAGMA), đặc biệt ở bệnh nhân suy thận nặng, nhiễm trùng huyết, suy dinh dưỡng và thiếu hụt glutathione (ví dụ như nghiện rượu mạn tính) và những người sử dụng liều paracetamol tối đa hằng ngày. Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ, bao gồm kiểm tra 5-oxoproline trong nước tiểu.

Thận trọng

Để tránh làm trầm trọng bệnh hoặc suy tuyến thượng thận, bệnh nhân đang dùng corticosteroid kéo dài nên giảm dần liều thay vì ngừng đột ngột khi thêm các thuốc chứa ibuprofen vào liệu trình điều trị.

Một số bằng chứng cho thấy thuốc ức chế tổng hợp cyclooxygenase/prostaglandin có thể gây suy giảm khả năng sinh sản ở nữ giới do ảnh hưởng đến quá trình rụng trứng. Tình trạng này có thể hồi phục khi ngừng thuốc.

Thuốc có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg)/viên, về cơ bản thuốc không chứa natri.

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

Phụ nữ có thai

Không có kinh nghiệm sử dụng phối hợp paracetamol/ibuprofen ở phụ nữ có thai. Các dị tật bẩm sinh đã được báo cáo liên quan đến việc sử dụng NSAID ở người, mặc dù chưa có bằng chứng về tác dụng không mong muốn trong thai kỳ sau khi điều trị bằng paracetamol.

Chống chỉ định trong ba tháng cuối của thai kỳ, đặc biệt là trong vài ngày cuối trước ngày dự sinh ở phụ nữ có thai.

Chưa đủ kinh nghiệm về việc sử dụng an toàn ibuprofen ở phụ nữ có thai. Do đó, không nên sử dụng phối hợp paracetamol/ibuprofen trong 6 tháng đầu của thai kỳ trừ khi lợi ích vượt trên nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi. Chống chỉ định trong ba tháng cuối của thai kỳ.

Một lượng lớn dữ liệu khi sử dụng paracetamol ở phụ nữ có thai cho thấy không có dị tật hoặc độc tính cho thai nhi/trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu dịch tễ học về phát triển thần kinh ở trẻ em phơi nhiễm với paracetamol trong tử cung cho thấy kết quả không nhất quán. Nếu cần thiết về mặt lâm sàng, có thể sử dụng paracetamol trong thai kỳ, 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.

Phụ nữ cho con bú

Paracetamol được bài tiết vào sữa mẹ với lượng không đáng kể trên lâm sàng và không chống chỉ định ở phụ nữ cho con bú dựa trên dữ liệu đã được công bố.

Ibuprofen và các chất chuyển hóa có thể bài tiết một lượng rất nhỏ vào sữa mẹ. Không có tác dụng không mong muốn nào đối với trẻ sơ sinh được biết đến.

Dựa vào những bằng chứng trên, không cần thiết phải ngừng cho con bú khi điều trị Savipain ngắn hạn với liều khuyến cáo.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Tương tác của paracetamol với thuốc khác đã được ghi nhận:

- Thuốc chống đông máu (warfarin): có thể cần giảm liều nếu paracetamol và thuốc chống đông máu được dùng trong thời gian dài.
- Thuốc làm tăng tốc độ rỗng dạ dày (như metoclopramide) làm tăng hấp thu paracetamol.
- Thuốc làm giảm tốc độ rỗng dạ dày (như propantheline, thuốc chống trầm cảm có đặc tính kháng cholinergic, thuốc giảm đau gây nghiện) làm giảm hấp thu paracetamol.
- Paracetamol có thể làm tăng nồng độ chloramphenicol trong huyết tương.
- Nguy cơ độc tính của paracetamol có thể tăng lên ở bệnh nhân đang dùng các thuốc khác có khả năng gây độc gan hoặc các thuốc gây cảm ứng enzyme chuyển hóa ở gan như

rượu và thuốc chống co giật.

- Khi dùng với probenecid, thải trừ paracetamol có thể bị ảnh hưởng và nồng độ trong huyết tương bị thay đổi.
- Dùng cholestyramine trong vòng 1 giờ sau khi uống paracetamol làm giảm sự hấp thu paracetamol.
- Độc tính nghiêm trọng trên gan đã được báo cáo khi dùng liều điều trị hoặc quá liều ở bệnh nhân đang dùng isoniazid đơn độc hoặc với các thuốc điều trị lao khác.
- Độc tính gan nghiêm trọng đã xảy ra sau khi sử dụng paracetamol ở bệnh nhân đang dùng zidovudine và co-trimoxazole.
- Cần thận trọng khi sử dụng paracetamol đồng thời với flucloxacillin vì có liên quan với nhiễm toan chuyển hóa khoảng trống anion cao, đặc biệt ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ.

Tương tác của ibuprofen với các thuốc khác đã được ghi nhận:

- Thuốc chống đông máu, bao gồm warfarin: ibuprofen can thiệp vào sự ổn định của INR và tăng nguy cơ chảy máu nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong, đặc biệt là ở đường tiêu hóa. Chỉ nên sử dụng ibuprofen ở bệnh nhân đang dùng warfarin nếu thật sự cần thiết và phải được theo dõi chặt chẽ.
 - Ibuprofen có thể giảm độ thanh thải qua thận và tăng nồng độ lithi trong huyết tương.
 - Ibuprofen có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn beta, thuốc lợi tiểu, có thể gây natri niệu và tăng kali máu ở bệnh nhân đang điều trị bằng các thuốc này.
 - Ibuprofen làm giảm thanh thải methotrexate.
 - Ibuprofen có thể tăng nồng độ glycoside tim trong huyết tương.
 - Ibuprofen có thể tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa, đặc biệt nếu dùng với corticosteroid.
 - Ibuprofen có thể kéo dài thời gian chảy máu ở bệnh nhân được điều trị bằng zidovudine.
 - Ibuprofen cũng có thể tương tác với probenecid, thuốc điều trị đái tháo đường và phenytoin.
 - Ibuprofen cũng có thể tương tác với tacrolimus, ciclosporin, sulfonilurea và kháng sinh quinolone.
- Acid acetylsalicylic**
- Không khuyến cáo sử dụng đồng thời ibuprofen và acid acetylsalicylic do nguy cơ tăng tác dụng không mong muốn. Dữ liệu thực nghiệm cho thấy ibuprofen có thể ức chế cạnh

20 * M.S.C

C.T.C.B * H.N.H

tranh tác dụng của acid acetylsalicylic liều thấp đối với sự kết tập tiểu cầu khi dùng đồng thời. Mặc dù không chắc chắn việc ngoại suy những dữ liệu này vào thực hành lâm sàng, không thể loại trừ khả năng sử dụng ibuprofen thường xuyên, dài hạn có thể làm giảm tác dụng bảo vệ tim của acid acetylsalicylic liều thấp. Không có tác động liên quan đến lâm sàng khi thỉnh thoảng sử dụng ibuprofen.

Phối hợp paracetamol/ibuprofen có thể tương tác với một số loại thuốc khác bao gồm:

- Warfarin, một loại thuốc để ngừa đông máu.
- Thuốc điều trị động kinh hoặc co giật.
- Chloramphenicol, kháng sinh dùng để điều trị nhiễm trùng tai và mắt.
- Probenecid, thuốc dùng để điều trị bệnh gout.
- Zidovudine, thuốc dùng để điều trị HIV (virus gây ra AIDS).
- Thuốc điều trị lao như isoniazid.
- Acid acetylsalicylic, salicylate hoặc các NSAID khác.
- Thuốc điều trị tăng huyết áp hoặc các bệnh tim khác.
- Thuốc lợi tiểu.
- Lithi, thuốc dùng để điều trị một số loại trầm cảm.
- Methotrexate, thuốc dùng để điều trị viêm khớp và một số loại ung thư.
- Corticosteroid, như prednisone, cortisone.

Các thuốc trên có thể bị ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng đến hiệu quả của phối hợp paracetamol/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.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Tần suất các tác dụng không mong muốn được định nghĩa như sau: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$) hoặc chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu sẵn có).

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

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Ít gặp	Giảm hemoglobin và hematocrit. Mặc dù chưa xác định được mối quan hệ

	nhân quả, các trường hợp chảy máu (ví dụ chảy máu cam, rong kinh) đã được báo cáo trong quá trình điều trị với thuốc.
Rất hiếm gặp	Các rối loạn tạo máu (giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, thiếu máu bất sản, thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu có hoặc không có ban xuất huyết) đã được báo cáo sau khi sử dụng paracetamol, nhưng không nhất thiết có quan hệ nhân quả với thuốc.
Rối loạn tim	
Thường gặp	Phù, giữ nước; giữ nước thường hồi phục khi ngừng thuốc.
Rất hiếm gặp	Đã có báo cáo về các triệu chứng như: hồi hộp, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim và các rối loạn nhịp tim khác. Tăng huyết áp và suy tim đã được báo cáo liên quan đến việc điều trị bằng NSAID. ¹
Rối loạn tai và mê đạo	
Thường gặp	Ù tai (đối với thuốc chứa ibuprofen)
Rất hiếm gặp	Chóng mặt
Rối loạn mắt	
Ít gặp	Nhược thị (nhìn mờ và/hoặc giảm thị lực, ám điểm và/hoặc thay đổi màu sắc nhìn thấy) xảy ra nhưng thường hồi phục sau khi ngừng điều trị. Bất kỳ bệnh nhân nào có vấn đề về mắt nên được khám nhãn khoa bao gồm kiểm tra trường nhìn trung tâm
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp	Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, khó chịu dạ dày và nôn.
Ít gặp	Đầy hơi và táo bón, loét dạ dày tá tràng, thủng hoặc xuất huyết tiêu hóa, với các triệu chứng như phân đen, nôn ra máu đôi khi gây tử vong, đặc biệt ở người cao tuổi. Viêm loét miệng, viêm loét đại tràng nặng lên và bệnh Crohn đã được báo cáo sau khi sử dụng thuốc. Viêm dạ dày và viêm tụy được báo cáo ít gặp hơn.
Rối loạn toàn thân	
Rất hiếm gặp	Mệt mỏi và khó chịu
Rối loạn gan và mật	
Rất hiếm gặp	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.
Rối loạn hệ miễn dịch	
Rất hiếm gặp	Phản ứng quá mẫn bao gồm phát ban da và nhạy cảm chéo với thuốc giống giao cảm đã được báo cáo.
Ít gặp	Các phản ứng dị ứng khác đã được báo cáo nhưng mối liên quan nhân quả chưa được xác lập: Bệnh huyết thanh, hội chứng lupus ban đỏ, viêm mạch Henoch-Schönlein, phù mạch.
Xét nghiệm	
Thường gặp	Tăng alanine aminotransferase, tăng gamma-glutamyltransferase và xét nghiệm chức năng gan bất thường với paracetamol. Tăng creatinine máu và tăng urê máu.
Ít gặp	Tăng aspartate aminotransferase, tăng alkaline phosphatase máu, tăng creatine phosphokinase máu. Giảm hemoglobin và tăng số lượng tiểu cầu.
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất hiếm gặp	Trong trường hợp nhiễm toan chuyển hóa, nguyên nhân gây ra là không chắc chắn do uống nhiều hơn một loại thuốc. Trường hợp nhiễm toan chuyển hóa xảy ra sau khi uống 75 gam paracetamol, 1,95 gam acid acetylsalicylic và một lượng nhỏ dung dịch chất tẩy rửa. Tiền sử co giật ở bệnh nhân có thể góp phần làm tăng nồng độ lactate, là dấu hiệu của tình trạng nhiễm toan chuyển hóa. Các tác dụng không mong muốn chuyển hóa bao gồm hạ kali máu, nhiễm toan chuyển hóa đã được báo cáo sau khi dùng quá liều một lượng lớn paracetamol.
Ít gặp	Vú to ở nam giới, hạ đường huyết
Chưa rõ tần suất	Hạ kali máu ²
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Chóng mặt, đau đầu, lo âu
Ít gặp	Trầm cảm, mất ngủ, lú lẫn, thay đổi cảm xúc, buồn ngủ, viêm màng não vô khuẩn với sốt và hôn mê.
Hiếm gặp	Dị cảm, ảo giác, rối loạn giấc mơ
Rất hiếm gặp	Kích thích nghịch thường, viêm dây

	thần kinh thị giác, rối loạn tâm thần vận động, tác dụng ngoại tháp, run, co giật
Rối loạn thận và tiết niệu	
Ít gặp	Bí tiểu
Rất hiếm gặp	Độc tính trên thận ở nhiều dạng khác nhau, bao gồm viêm mô kẽ ống thận, hội chứng thận hư, suy thận cấp và mạn tính. Tác dụng không mong muốn trên thận thường gặp nhất sau khi dùng quá liều, lạm dụng thuốc mạn tính (thường dùng nhiều thuốc giảm đau) hoặc độc tính trên gan liên quan đến paracetamol. Hoại tử ống thận cấp tính thường xảy ra cùng với suy gan, nhưng cũng được quan sát thấy riêng biệt trong một số ít trường hợp. Khả năng tăng nguy cơ ung thư biểu mô tế bào thận cũng có liên quan đến việc sử dụng paracetamol lâu dài. Một nghiên cứu bệnh chứng ở bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối cho thấy sử dụng paracetamol trong thời gian dài 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.
Chưa rõ tần suất	Nhiễm toan ống thận
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Ít gặp	Dịch tiết đường hô hấp đặc lại
Rất hiếm gặp	Phản ứng hô hấp bao gồm: hen suyễn, hen suyễn nặng hơn, co thắt phế quản và khó thở.
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Phát ban (bao gồm loại ban dát sần), ngứa.
Rất hiếm gặp	Tăng tiết mồ hôi, ban xuất huyết và nhạy cảm với ánh sáng. Các trường hợp rất hiếm gặp về các phản ứng trên da nghiêm trọng đã được báo cáo, như viêm da tróc vảy và phản ứng bong nước bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử da nhiễm độc.
Chưa rõ tần suất	Hội chứng DRESS, AGEP.

1. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy việc sử dụng

ibuprofen, đặc biệt là ở liều cao (2400 mg/ngày) có thể liên quan đến tình trạng tăng nhẹ nguy cơ huyết khối động mạch (ví dụ như nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ).

2. Nhiễm toan ống thận và hạ kali máu thường được báo cáo trong giai đoạn hậu mại sau khi sử dụng ibuprofen kéo dài ở liều cao hơn khuyến cáo.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Nếu xảy ra tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, phải ngừng thuốc.

Nếu người bệnh thấy nhìn mờ, giảm thị lực, hoặc rối loạn cảm nhận màu sắc thì phải ngừng dùng thuốc.

Nếu có rối loạn nhẹ về tiêu hóa thì nên uống thuốc lúc ăn hay uống với sữa.

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

Triệu chứng quá liều

Paracetamol

Quá liều paracetamol có thể gây tổn thương gan và thậm chí suy gan. Các triệu chứng quá liều paracetamol trong 24 giờ đầu là nhợt nhạt, buồn nôn, nôn mửa, chán ăn và đau bụng. Tổn thương gan có thể xuất hiện sau 12 đến 48 giờ kể từ khi uống thuốc. Rối loạn chuyển hóa glucose và nhiễm toan chuyển hóa có thể xảy ra. Trong trường hợp ngộ độc nặng, suy gan có thể tiến triển thành bệnh não, hôn mê và tử vong. Suy thận cấp với hoại tử ống thận có thể tiến triển khi không có tổn thương gan nghiêm trọng. Rối loạn nhịp tim đã được báo cáo. Tổn thương gan có thể xảy ra ở người lớn đã uống 10 g paracetamol trở lên, do lượng lớn chất chuyển hóa có độc tính.

Ibuprofen

Các triệu chứng bao gồm buồn nôn, đau bụng và nôn, chóng mặt, co giật và hiếm gặp là mất ý thức. Các biểu hiện lâm sàng của quá liều ibuprofen có thể là suy giảm hệ thần kinh trung ương và hệ hô hấp.

Trong trường hợp ngộ độc nghiêm trọng, toan chuyển hóa có thể xảy ra và thời gian prothrombin/INR có thể kéo dài do ảnh hưởng đến hoạt tính của các yếu tố đông máu trong tuần hoàn. Suy thận cấp và tổn thương gan có thể xảy ra.

Sử dụng thuốc kéo dài ở liều cao hơn khuyến cáo có thể dẫn đến hạ kali máu nghiêm trọng và nhiễm toan ống thận. Các triệu chứng có thể bao gồm mất ý thức và suy nhược toàn thân.

Cách xử trí

Paracetamol

Điều trị kịp thời là rất quan trọng khi xử lý quá liều paracetamol, ngay cả khi không có triệu chứng rõ ràng, vì nguy cơ tổn thương gan có thể xuất hiện sau vài giờ hoặc thậm chí vài ngày. Nên tiến hành điều trị ngay đối với bất kỳ bệnh nhân nào đã uống $\geq 7,5$ g paracetamol trong vòng 4 giờ. Có thể cân nhắc rửa dạ dày. Điều trị đặc hiệu để phục hồi tổn thương gan bằng thuốc giải độc đặc hiệu như acetylcysteine (truyền tĩnh mạch) hoặc methionine (đường uống) nên được bắt đầu càng sớm càng tốt.

Acetylcysteine hiệu quả nhất khi được dùng trong vòng 8 giờ đầu sau khi quá liều và tác dụng giảm dần từ 8 đến 16 giờ. Trước đây việc bắt đầu điều trị sau 15 giờ được cho là không có hiệu quả và có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh não gan. Tuy nhiên, việc điều trị muộn hiện đã được chứng minh là an toàn, và các nghiên cứu trên bệnh nhân được điều trị đến 36 giờ sau khi uống thuốc cho thấy kết quả có lợi sau 15 giờ. Việc dùng acetylcysteine đường tĩnh mạch cho bệnh nhân đã tiến triển suy gan cấp được chứng minh là làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong.

Liều ban đầu là 150 mg/kg acetylcysteine trong 200 mL glucose 5% được truyền tĩnh mạch trong 15 phút, tiếp theo là truyền tĩnh mạch 50 mg/kg trong 500 mL glucose 5% trong 4 giờ và sau đó là 100 mg/kg trong 1 lít glucose 5% trong 16 giờ. Thể tích dịch truyền tĩnh mạch nên được điều chỉnh ở trẻ em.

Methionine dùng đường uống với liều 2,5 g mỗi 4 giờ, tổng liều 10 g. Điều trị bằng methionine 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.

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

Ibuprofen

Trong trường hợp quá liều cấp tính, nên làm trống dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày, mặc dù có thể ít thuốc được thu hồi nếu đã quá một giờ kể từ khi uống thuốc. Do thuốc có tính acid và được bài tiết qua nước tiểu, nên về lý thuyết có thể dùng chất có tính kiềm và gây 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.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc giảm đau.

Mã ATC: N02BE51 – paracetamol kết hợp với thành phần khác trừ thuốc an thần

Cơ chế tác động

Mặc dù vị trí và cơ chế giảm đau chính xác của paracetamol chưa được xác định rõ, dường như paracetamol giảm đau bằng cách tăng ngưỡng đau. Cơ chế có thể liên quan đến ức chế con đường nitric oxide qua trung gian bởi nhiều thụ thể dẫn truyền thần kinh bao gồm N-methyl-D-aspartate và cơ chất P.

Ibuprofen là dẫn xuất acid propionic có hoạt tính giảm đau, chống viêm và hạ sốt. Tác dụng điều trị của thuốc như một NSAID là kết quả của tác dụng ức chế đối với enzyme cyclo-oxygenase, 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 đối với sự kết tập tiểu cầu khi dùng đồng thời. Một số nghiên cứu được lực học cho thấy tác dụng của acid acetylsalicylic đối với sự hình thành thromboxane hoặc kết tập tiểu cầu giảm khi dùng liều đơn ibuprofen 400 mg trong vòng 8 giờ trước hoặc trong vòng 30 phút sau khi dùng acid acetylsalicylic phóng thích tức thời (81 mg). Mặc dù việc ngoại suy đối với tình huống lâm sàng là không chắc chắn, không thể loại trừ khả năng sử dụng ibuprofen thường xuyên, dài hạn có thể làm giảm tác dụng bảo vệ tim của acid acetylsalicylic liều thấp. Tác dụng liên quan đến lâm sàng dường như không xảy ra khi thỉnh thoảng dùng ibuprofen.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

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

Tốc độ và sự hấp thu của phối hợp paracetamol/ibuprofen giảm nhẹ khi uống thuốc sau ăn.

Phân bố

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

Ibuprofen liên kết mạnh (90-99%) với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Paracetamol được chuyển hóa mạnh ở gan và bài tiết qua nước tiểu, chủ yếu dưới dạng liên hợp glucuronide và sulfate không có hoạt tính. Dưới 5% được thải trừ dưới dạng không đổi. Các chất chuyển hóa của paracetamol bao gồm một lượng nhỏ chất trung gian được hydroxyl hóa có hoạt tính gây độc gan. Chất trung gian có hoạt tính này được giải độc bằng cách liên hợp với glutathione. Tuy nhiên, chất này có thể tích lũy sau khi dùng quá liều

paracetamol và nếu không được điều trị có thể gây tổn thương gan nghiêm trọng và thậm chí không thể hồi phục.

Paracetamol được chuyển hóa khác nhau ở trẻ sinh non, trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ so với người lớn, dạng liên hợp sulfate chiếm ưu thế.

Ibuprofen được chuyển hóa chủ yếu ở gan thành các chất không hoạt tính, chủ yếu bằng con đường glucuronide hóa.

Các con đường chuyển hóa của paracetamol và ibuprofen là khác nhau, không có tương tác thuốc do sự chuyển hóa của chất này ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của chất còn lại. Một nghiên cứu sử dụng enzyme gan người để thử nghiệm khả năng trên cho thấy không có bất kỳ tương tác tiềm ẩn nào trong quá trình chuyển hóa.

Trong một nghiên cứu khác, tác dụng của ibuprofen đối với quá trình oxy hóa paracetamol được đánh giá ở những tình nguyện viên khỏe mạnh ở tình trạng đói. Kết quả nghiên cứu cho thấy ibuprofen không làm thay đổi lượng paracetamol qua quá trình oxy hóa, vì lượng paracetamol và các chất chuyển hóa (glutathione-, mercapturate-, cysteine-, glucuronide- và sulfate-paracetamol) khi dùng đơn độc paracetamol tương đương khi dùng đồng thời với ibuprofen. Nghiên cứu này loại trừ khả năng gia tăng nguy cơ trên gan do các chất chuyển hóa độc tính cho gan (NAPQI) từ paracetamol nếu dùng với ibuprofen.

Thải trừ

Thời gian bán thải của paracetamol dao động trong khoảng 1 đến 3 giờ.

Cả các chất chuyển hóa không hoạt tính và một lượng nhỏ ibuprofen dạng không đổi đều được đào thải nhanh và hoàn toàn qua thận, với 95% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu trong vòng 4 giờ sau khi uống. Thời gian bán thải của ibuprofen khoảng 2 giờ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 4 vỉ x 15 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30 °C. Tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

CƠ SỞ SẢN XUẤT



TRÁCH NHIỆM TRON VUN

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI
(**SaVi**pharm J.S.C)

Lô Z01-02-03a, Khu công nghiệp trong Khu chế xuất Tân
Thuận, Phường Tân Thuận Đông, Quận 7, Thành phố Hồ
Chí Minh.

Điện thoại: (028) 37700142-143-144
Fax: (028) 37700145



Tp Hồ Chí Minh, ngày 10 tháng 09 năm 2024
KT. TỔNG GIÁM ĐỐC
GIÁM ĐỐC TRUNG TÂM NGHIÊN CỨU
PHÁT TRIỂN CÔNG NGHỆ CAO



DS. HÀ XUÂN HOANH

