

**TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
DỰ KIẾN LƯU HÀNH**

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén MEDIALECZAN

1. Tên thuốc: MEDIALECZAN

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Đề xa tầm tay trẻ em

Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

3. Thành phần cấu tạo của thuốc: (cho một viên)

- Thành phần hoạt chất: Paracetamol 325 mg; Ibuprofen 200 mg
- Thành phần tá dược: Tinh bột sắn, PVP K30 (Polyvinylpyrrolidon), avicel 102, primellose (Natri croscarmellose), bột talc, màu sunset yellow, aerosil, magnesi stearat.

4. Dạng bào chế: Viên nén

Mô tả: Viên nén tròn 3 lớp, lớp màu trắng ở giữa 2 lớp màu cam, mặt viên nhẵn, cạnh và thành viên lằn lặn.

5. Chỉ định:

Thuốc có đặc tính giảm đau, hạ sốt và chống viêm, được chỉ định trong trường hợp:

- Đau do nhiều nguồn gốc khác nhau, bao gồm:
 - + Nhức đầu,
 - + Đau nửa đầu,
 - + Đau bụng kinh,
 - + Đau răng,
 - + Đau cơ,
 - + Đau xương và khớp,
 - + Đau thắt lưng,
 - + Đau sau chấn thương,
 - + Đau dây thần kinh,
- Sốt.

6. Liều dùng, cách dùng:

- Cách dùng: Dùng theo đường uống. Uống thuốc sau bữa ăn.
- Liều lượng được khuyến nghị như sau:
 - + *Người lớn:* 1 hoặc 2 viên/lần.
Nếu cần thiết, liều có thể được lặp lại, tối đa 3 lần/ngày.
Không sử dụng quá 6 viên mỗi ngày
 - + *Thanh thiếu niên trên 12 tuổi:* 1 viên/lần.
Nếu cần thiết, liều có thể được lặp lại, tối đa 3 lần/ngày.
Không sử dụng quá 3 viên/ngày.
 - + Sử dụng ngắn hạn.
 - + Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất cần thiết để làm giảm các triệu chứng và giảm nguy cơ phản ứng bất lợi.

- + Bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ nếu các triệu chứng vẫn tồn tại hoặc trầm trọng hơn hoặc nếu cần sử dụng sản phẩm trong hơn 3 ngày.
- + Bệnh nhân cao tuổi: không cần điều chỉnh liều.
- + Bệnh nhân cao tuổi có nguy cơ cao bị các tác dụng phụ nghiêm trọng. Khi sử dụng NSAID, bệnh nhân cần được theo dõi thường xuyên tình trạng xuất huyết tiêu hóa.

7. Chống chỉ định của thuốc:

- Quá mẫn với Paracetamol, Ibuprofen hoặc bất kỳ thành phần nào khác của thuốc này.
- Quá mẫn với NSAID, bao gồm acid acetylsalicylic; tiền sử hen suyễn do aspirin, phù mạch, co thắt phế quản, viêm mũi hoặc nổi mề đay liên quan đến dùng acid acetylsalicylic hoặc NSAID khác.
- Suy thận và/hoặc suy gan nặng.
- Loét dạ dày và/hoặc tá tràng (đang hoạt động hoặc có tiền sử); thủng hoặc chảy máu, kể cả những trường hợp xảy ra sau khi sử dụng NSAID.
- Tăng huyết áp nặng.
- Bệnh tim mạch nặng, nhịp tim nhanh, đau thắt ngực.
- Suy tim nặng (Hiệp hội Tim mạch New York (NYHA) độ IV).
- Mang thai và cho con bú.
- Rối loạn chảy máu và dùng thuốc chống đông máu.
- Bí tiểu.
- Thiếu hụt glucose-6-phosphate dehydrogenase bẩm sinh.
- Trẻ em dưới 12 tuổi.
- Nghiện rượu.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- 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).

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

- Sử dụng đồng thời các NSAID khác, bao gồm thuốc ức chế COX-2 và acid acetylsalicylic với liều hàng ngày trên 75 mg - tăng nguy cơ tác dụng phụ.
- Thuốc có chứa Paracetamol. Sử dụng đồng thời các thuốc khác có chứa Paracetamol có thể dẫn đến quá liều và làm tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng phụ nghiêm trọng.
- Cần thận trọng khi dùng đồng thời paracetamol và flucloxacillin do tăng nguy cơ phát triển nhiễm toan chuyển hóa có khoảng trống anion cao (HAGMA), đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy thận nặng, nhiễm khuẩn huyết, suy dinh dưỡng và các nguyên nhân gây thiếu hụt glutathion khác (như nghiện rượu mãn tính), cũng như ở những bệnh nhân sử dụng liều tối

đa Paracetamol hàng ngày. Nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân, bao gồm xét nghiệm 5-oxoprolin trong nước tiểu.

- Việc sử dụng đồng thời, lâu dài các loại thuốc giảm đau khác nhau có thể dẫn đến tổn thương thận và có nguy cơ bị suy thận (bệnh thận sau giảm đau).
- Có nguy cơ suy giảm chức năng thận ở trẻ em và thanh thiếu niên bị mất nước.
- Cần thận trọng khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân có:
 - + Rối loạn chức năng gan và/hoặc thận và hệ tuần hoàn; ở những bệnh nhân có các rối loạn nêu trên, nên sử dụng liều hiệu quả, càng thấp càng tốt, đồng thời theo dõi chức năng gan và/hoặc thận và hệ tuần hoàn.
 - + Hen phế quản hoặc dị ứng - dùng thuốc có thể gây co thắt phế quản.
 - + Bệnh lupus ban đỏ hệ thống và bệnh mô liên kết hỗn hợp - tăng nguy cơ phát triển bệnh viêm màng não vô khuẩn.
 - + Tiền sử bệnh đường tiêu hóa (viêm loét đại tràng, bệnh Crohn) - các triệu chứng có thể trở nên trầm trọng hơn.
 - + Rối loạn nhịp tim, tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim hoặc tiền sử suy tim - tình trạng ứ nước có thể xảy ra trong cơ thể do chức năng thận suy giảm.
 - + Sử dụng đồng thời các thuốc chống đông máu hoặc rối loạn đông máu - ibuprofen có thể kéo dài thời gian chảy máu.
- Bệnh nhân trên 65 tuổi có nguy cơ bị tác dụng phụ cao hơn bệnh nhân trẻ tuổi.
- Có thể giảm nguy cơ tác dụng phụ bằng cách sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong khoảng thời gian ngắn nhất cần thiết để kiểm soát các triệu chứng.
- *Tác dụng lên hệ tuần hoàn và mạch máu*

Các nghiên cứu lâm sàng chỉ ra rằng việc sử dụng ibuprofen, đặc biệt là ở liều cao (2400 mg mỗi ngày), có thể làm tăng nhẹ nguy cơ mắc các biến cố huyết khối động mạch (ví dụ như nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ). Nhìn chung, các nghiên cứu dịch tễ học không chỉ ra rằng việc sử dụng ibuprofen với liều thấp (ví dụ: ≤ 1200 mg mỗi ngày) có liên quan đến việc tăng nguy cơ biến cố huyết khối động mạch.

Đối với những bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát được, suy tim sung huyết (NYHA II-III), bệnh tim thiếu máu cục bộ đã hình thành, bệnh mạch máu ngoại biên và/hoặc bệnh mạch máu não, nên bắt đầu điều trị bằng ibuprofen sau khi cân nhắc cẩn thận và tránh dùng liều cao (2400 mg mỗi ngày).

Điều trị lâu dài cũng cần được cân nhắc cẩn thận ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ mắc các biến cố tim mạch (tăng huyết áp, tăng lipid máu, tiểu đường, hút thuốc lá), đặc biệt nếu cần dùng liều cao ibuprofen (2400 mg mỗi ngày).

- *Tác dụng trên hệ tiêu hóa*

Có nguy cơ xuất huyết, loét hoặc thủng đường tiêu hóa, có thể đe dọa tính mạng và không nhất thiết phải có các triệu chứng cảnh báo trước hoặc có thể xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử có các triệu chứng cảnh báo. Nếu xảy ra xuất huyết hoặc loét đường tiêu hóa, nên ngừng sử dụng sản phẩm ngay lập tức.

Bệnh nhân có tiền sử nhiễm độc đường tiêu hóa (đặc biệt là bệnh nhân cao tuổi) nên báo cáo bất kỳ triệu chứng bất thường nào ở bụng (đặc biệt chú ý đến xuất huyết tiêu hóa), đặc biệt là trong giai đoạn đầu điều trị.

Nguy cơ xuất huyết, loét hoặc thủng đường tiêu hóa tăng lên khi tăng liều NSAID ở bệnh nhân có tiền sử loét, đặc biệt nếu có biến chứng xuất huyết hoặc thủng và ở người cao tuổi. Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất hiện có. Ở những bệnh nhân này, cũng như ở những bệnh nhân cần điều trị đồng thời với liều thấp acid acetylsalicylic hoặc các hoạt chất khác có thể làm tăng nguy cơ tổn thương đường tiêu hóa, liệu pháp kết hợp với các thuốc có tác dụng bảo vệ (ví dụ: misoprostol hoặc thuốc ức chế bơm proton).

Cần thận trọng ở những bệnh nhân dùng thuốc đồng thời có thể làm tăng nguy cơ loét hoặc chảy máu, chẳng hạn như corticosteroid đường uống, thuốc chống đông máu bao gồm warfarin, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc hoặc thuốc chống tiểu cầu bao gồm acid cetylsalicylic.

Không uống rượu khi đang dùng thuốc Paracetamol do có nguy cơ gây tổn thương gan.

Có nguy cơ tổn thương gan đặc biệt ở những người bị đói và thường xuyên uống rượu.

Việc sử dụng sản phẩm có thể gây ra kết quả sai lệch trong một số xét nghiệm trong phòng thí nghiệm được thực hiện bằng phương pháp oxy hóa-khử (ví dụ: xác định đường huyết).

- *Phản ứng da nghiêm trọng*

Các phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm cả những trường hợp tử vong, đã được báo cáo khi sử dụng NSAID, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc. Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất phát triển các phản ứng này sớm trong điều trị, với phần lớn các phản ứng xảy ra trong tháng đầu điều trị.

Các trường hợp ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) đã được báo cáo khi sử dụng các sản phẩm có chứa ibuprofen. Nên ngừng sử dụng Ibuprofen khi có dấu hiệu và triệu chứng đầu tiên của phản ứng da nghiêm trọng như phát ban, tổn thương niêm mạc hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác.

- *Che giấu các triệu chứng của nhiễm khuẩn cơ bản*

Thuốc có thể che giấu các triệu chứng nhiễm khuẩn, điều này có thể dẫn đến việc bắt đầu điều trị thích hợp chậm trễ và do đó làm trầm trọng thêm ảnh hưởng của nhiễm khuẩn. Hiện tượng này đã được quan sát thấy ở bệnh viêm phổi do vi khuẩn mắc phải tại cộng đồng và các biến chứng do vi khuẩn của bệnh thủy đậu. Nếu thuốc được sử dụng do sốt hoặc đau liên quan đến nhiễm khuẩn, nên theo dõi quá trình nhiễm khuẩn. Ở môi trường ngoài bệnh viện, bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ nếu các triệu chứng vẫn tồn tại hoặc trầm trọng hơn.

Nên khuyên bệnh nhân liên hệ với bác sĩ hoặc dược sĩ nếu xảy ra bất kỳ triệu chứng mới hoặc xấu đi nào nêu trên.

- *Thận trọng các tá dược:*

Sunset yellow: Có thể gây ra phản ứng dị ứng.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

- *Phụ nữ có thai:*

- + Chống chỉ định dùng thuốc khi mang thai.
- + Sự ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng đến quá trình mang thai và/hoặc sự phát triển của thai nhi.
- + Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy khi dùng thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin trong giai đoạn đầu của thai kỳ, nguy cơ sảy thai và dị tật phát triển của tim và đường tiêu hóa của thai nhi sẽ tăng lên.
- + Nguy cơ tuyệt đối về dị tật tim mạch tăng từ <1% lên khoảng 1,5%. Nguy cơ này tăng lên theo liều lượng và thời gian điều trị.
- + Người ta đã chứng minh rằng ở động vật, việc sử dụng chất ức chế tổng hợp prostaglandin làm tăng tỷ lệ sảy thai trước và sau khi cấy và tử vong phôi thai. Dùng thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin trong quá trình hình thành cơ quan của thai nhi làm tăng tỷ lệ mắc các khuyết tật phát triển khác nhau, bao gồm cả khuyết tật hệ tuần hoàn.
- + Từ tuần thứ 20 của thai kỳ, việc sử dụng ibuprofen có thể gây thiếu ối do chức năng thận của thai nhi bị suy giảm. Nó có thể xảy ra ngay sau khi bắt đầu điều trị và thường hồi phục khi ngừng thuốc. Ngoài ra, các trường hợp hẹp ống động mạch đã được báo cáo sau khi điều trị trong ba tháng thứ hai của thai kỳ, hầu hết các trường hợp này đều thuyên giảm khi ngừng điều trị.

- + Trong ba tháng thứ ba của thai kỳ, tất cả các chất ức chế tổng hợp prostaglandin có thể khiến thai nhi:
 - o Tác dụng độc hại trên phổi và tim (thu hẹp/đóng sớm ống động mạch và tăng huyết áp phổi);
 - o Vấn đề về thận.
- + Vào cuối thai kỳ ở bà mẹ và trẻ sơ sinh:
 - o Kéo dài thời gian chảy máu, tác dụng kháng tiêu cầu có thể xảy ra ngay cả ở liều rất thấp;
 - o Ức chế co bóp tử cung dẫn đến trì hoãn hoặc kéo dài thời gian chuyển dạ.
- Cho con bú:
 - + Thuốc chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú.
- Khả năng sinh sản:
 - + Có bằng chứng cho thấy các thuốc ức chế cyclooxygenase (tổng hợp prostaglandin) có thể gây ra các vấn đề về sinh sản ở phụ nữ do ảnh hưởng đến sự rụng trứng. Tác dụng này thoáng qua và biến mất sau khi kết thúc điều trị.
 - + Đối với những phụ nữ gặp khó khăn trong việc thụ thai hoặc đang trải qua các xét nghiệm về vô sinh, hãy cân nhắc việc ngừng sử dụng ibuprofen.

10. Ảnh hưởng tới khả năng lái xe và vận hành máy móc:

- Các tác dụng phụ như chóng mặt, buồn ngủ, mệt mỏi và rối loạn thị giác có thể xảy ra sau khi dùng NSAID. Những bệnh nhân gặp phải những triệu chứng này không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

- Giống như bất kỳ sản phẩm nào có chứa Paracetamol, nên tránh sử dụng thuốc kết hợp với các thuốc khác có chứa Paracetamol do tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng phụ nghiêm trọng
- Sử dụng đồng thời các NSAID khác, bao gồm thuốc ức chế COX-2 và acid acetylsalicylic với liều hàng ngày lớn hơn 75 mg - tăng nguy cơ tác dụng phụ.
- Việc sử dụng đồng thời acid acetylsalicylic và ibuprofen không được khuyến khích do có thể làm tăng tác dụng phụ, ngoại trừ liều thấp (tối đa 75 mg mỗi ngày) được bác sĩ khuyến dùng.
- Dữ liệu thực nghiệm chỉ ra rằng ibuprofen có thể ức chế cạnh tranh tác dụng kết tập tiểu cầu của acid acetylsalicylic liều thấp khi dùng đồng thời các thuốc này. Mặc dù không chắc chắn liệu những dữ liệu này có thể được ngoại suy cho các tình huống lâm sàng hay không, nhưng không thể loại trừ rằng việc sử dụng ibuprofen thường xuyên, lâu dài có thể hạn chế tác dụng bảo vệ tim mạch của acid acetylsalicylic liều thấp. Việc sử dụng ibuprofen không thường xuyên không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.
- Sản phẩm này, giống như bất kỳ sản phẩm nào có chứa Paracetamol, nên thận trọng khi sử dụng kết hợp với các loại thuốc sau:
 - + Cloramphenicol: làm tăng nồng độ cloramphenicol trong huyết tương.
 - + Cholestyramin: tốc độ hấp thu của paracetamol bị giảm bởi cholestyramin. Vì vậy, không nên dùng cholestyramin nếu cần giảm đau tối đa.
 - + Metoclopramid và domperidon: metoclopramid và domperidon làm tăng hấp thu của paracetamol. Tuy nhiên, không nên tránh việc sử dụng đồng thời các loại thuốc này.
 - + Warfarin: sử dụng thường xuyên, lâu dài paracetamol có thể làm tăng tác dụng chống đông của warfarin và các coumarin khác, do đó làm tăng nguy cơ chảy máu; việc sử dụng đặc biệt không có ý nghĩa lâm sàng.

- + Thuốc làm tăng chuyển hóa ở gan như rifampicin, thuốc chống động kinh, barbiturat: nguy cơ tổn thương gan ngay cả ở liều khuyến cáo.
- + Thuốc ức chế MAO: dễ kích động, sốt cao.
- + Propanthelin và các thuốc ức chế nhu động ruột: làm chậm hấp thu Paracetamol.
- + Cần thận trọng khi dùng đồng thời Paracetamol và Flucloxacillin vì có thể dẫn đến nhiễm toan chuyển hóa có khoảng trống anion cao, đặc biệt ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ.
- Sản phẩm này, giống như bất kỳ sản phẩm NSAID và ibuprofen, nên thận trọng khi sử dụng kết hợp với các loại thuốc sau:
 - + Thuốc chống đông máu: NSAID có thể tăng cường tác dụng của thuốc chống đông máu, ví dụ như warfarin.
 - + Thuốc hạ huyết áp: NSAID có thể làm giảm tác dụng của thuốc này.
 - + Thuốc kháng tiểu cầu và thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI): tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa.
 - + Glycosid tim: NSAID có thể làm trầm trọng thêm tình trạng suy tim, giảm GFR và tăng nồng độ glycosid trong huyết tương.
 - + Cyclosporin: tăng nguy cơ độc tính trên thận.
 - + Corticosteroid: tăng nguy cơ loét hoặc chảy máu đường tiêu hóa.
 - + Thuốc lợi tiểu: làm giảm tác dụng lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc thận do NSAID.
 - + Lithi: giảm thải trừ lithi.
 - + Methotrexat: giảm thải trừ methotrexat.
 - + Mifepriston: Không nên dùng NSAID trong vòng 8-12 ngày sau khi dùng mifepriston vì có thể làm giảm tác dụng của thuốc.
 - + Kháng sinh quinolon: dữ liệu từ các nghiên cứu trên động vật cho thấy NSAID có thể làm tăng nguy cơ co giật liên quan đến kháng sinh quinolon. Bệnh nhân dùng đồng thời NSAID và quinolon có thể tăng nguy cơ bị co giật.
 - + Tacrolimus: nguy cơ độc tính trên thận tăng lên khi dùng đồng thời NSAID với tacrolimus.
 - + Zidovudin: tăng nguy cơ độc tính về huyết học khi dùng đồng thời NSAID với zidovudin. Có bằng chứng về việc tăng nguy cơ chảy máu khớp và tụ máu ở bệnh nhân mắc bệnh máu khó đông nhiễm HIV được điều trị đồng thời với zidovudin và ibuprofen.
- Uống rượu trong khi điều trị có thể dẫn đến tổn thương gan do nhiễm độc và suy gan.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

- Nguy cơ huyết khối tim mạch.
- Các nghiên cứu lâm sàng sử dụng kết hợp ibuprofen và paracetamol không cho thấy bất kỳ nguy cơ tác dụng phụ nào ngoài những tác dụng phụ được quan sát thấy khi sử dụng ibuprofen hoặc paracetamol đơn độc.
- Bảng dưới đây cho thấy các phản ứng bất lợi đã được thu thập trong quá trình cảnh giác được ở những bệnh nhân dùng đơn trị liệu bằng ibuprofen hoặc đơn trị liệu bằng paracetamol, dài hạn hoặc ngắn hạn.
- Các tác dụng phụ được liệt kê theo tần suất sử dụng các thuật ngữ 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: $< 1/10.000$

Tần suất không rõ (không thể ước tính tần suất từ dữ liệu có sẵn)

Hệ thống và cơ quan của MedDRA	Tần suất	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Rất hiếm gặp	Rối loạn hệ thống tạo máu (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 triệu chứng đầu tiên là: sốt, đau họng, loét bề mặt niêm mạc miệng, các triệu chứng giống cúm, mệt mỏi trầm trọng, chảy máu và bầm tím không rõ nguyên nhân và chảy máu cam.
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Rất hiếm gặp	Các trường hợp quá mẫn đã được báo cáo. Chúng có thể ở dạng phản ứng dị ứng không đặc hiệu và sốc phản vệ. Phản ứng quá mẫn nặng. Các triệu chứng bao gồm: sưng mắt, lưỡi và thanh quản, khó thở, nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp tim, hạ huyết áp (sốc phản vệ, phù mạch hoặc sốc nặng).
Rối loạn tâm thần	Rất hiếm gặp	Lú lẫn, trầm cảm và ảo giác.
Rối loạn hệ thần kinh	Ít gặp	Đau đầu và chóng mặt.
	Hiếm gặp	Mất ngủ
	Rất hiếm gặp	Dị cảm, viêm dây thần kinh thị giác và buồn ngủ, kích động, khó chịu. Ở những bệnh nhân đang mắc các bệnh tự miễn (lupus ban đỏ hệ thống, bệnh mô liên kết hỗn hợp) trong khi điều trị bằng ibuprofen, đã có báo cáo về một số trường hợp viêm màng não vô khuẩn, các triệu chứng bao gồm cứng cổ, nhức đầu, buồn nôn, nôn, sốt, lú lẫn. Phản ứng tâm thần và ù tai đã được báo cáo trong một số trường hợp cá biệt.
Rối loạn thị giác	Rất hiếm gặp	Nhìn mờ
Rối loạn tai và tiền đình	Rất hiếm gặp	Ù tai và chóng mặt.
Rối loạn tim mạch	Rất hiếm gặp	Phù, tăng huyết áp và suy tim đã được báo cáo khi sử dụng NSAID liều cao.
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Rất hiếm gặp	Phản ứng hô hấp bao gồm: hen suyễn, cơn hen nặng hơn, co thắt phế quản và khó thở.
Rối loạn dạ dày và đường ruột	Rất thường gặp	Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, khó chịu ở dạ dày và nôn mửa.
	Ít gặp	Đầy hơi, táo bón. Loét dạ dày, thủng hoặc chảy máu đường tiêu hóa, với các triệu chứng như phân đen và nôn ra máu, đôi khi gây hậu quả nghiêm trọng, đặc biệt ở người cao tuổi.

		Viêm miệng loét và làm trầm trọng thêm bệnh viêm loét đại tràng và bệnh Crohn. Ít được báo cáo thường xuyên hơn trường hợp viêm tụy.
	Hiếm gặp	Viêm niêm mạc dạ dày
Rối loạn gan mật	Rất hiếm gặp	Chức năng gan bất thường, viêm gan và vàng da, gan to. Khi dùng quá liều, paracetamol có thể gây suy gan cấp, suy gan, hoại tử gan và tổn thương gan.
Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Nhiều loại phát ban, bao gồm ngứa và nổi mề đay. Phù mạch và phù mắt.
	Rất hiếm gặp	Đỏ mề đay nhiều, ban xuất huyết... Viêm da tróc vảy. Phản ứng bọng nước bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc. Các trường hợp phản ứng da nghiêm trọng rất hiếm đã được báo cáo.
	Tần suất không rõ	Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng chung (hội chứng DRESS). Ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng.
Rối loạn thận và hệ tiết niệu	Hiếm gặp	Phù nề
	Rất hiếm gặp	Độc tính trên thận ở nhiều dạng khác nhau, bao gồm viêm thận kẽ, hội chứng thận hư và suy thận cấp và mãn tính, khó tiểu, giảm lượng nước tiểu, hoại tử nhú thận, tăng urê huyết thanh, tăng natri huyết tương (giữ natri).
Chung	Rất thường gặp	Tăng hoạt tính của alanine aminotransferase và gamma-glutamyltransferase và thay đổi các thông số của gan sau khi sử dụng Paracetamol. Tăng nồng độ creatinin và urê trong máu.
	Ít gặp	Tăng hoạt tính aspartate aminotransferase, tăng nồng độ phosphatase kiềm, creatine phosphokinase và creatinin trong máu, giảm nồng độ hemoglobin và tăng số lượng tiểu cầu.

- Các nghiên cứu lâm sàng chỉ ra rằng việc sử dụng ibuprofen, đặc biệt là ở liều cao (2400 mg mỗi ngày), có thể làm tăng nhẹ nguy cơ mắc các biến cố huyết khối động mạch (ví dụ, nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ).

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

13. Quá liều và cách xử trí:

- Paracetamol:

Có nguy cơ tổn thương gan ở người lớn dùng thuốc Paracetamol với liều từ 10 g trở lên. Dùng Paracetamol với liều từ 5 g trở lên có thể dẫn đến tổn thương gan nếu người bệnh có ít nhất một trong các yếu tố nguy cơ sau:

- + Điều trị lâu dài bằng carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon, rifampicin, các sản phẩm có chứa St. John's wort hoặc các loại thuốc khác gây cảm ứng men gan.

+ Lạm dụng rượu thường xuyên.

+ Thiếu hụt glutathion, ví dụ do rối loạn ăn uống, nhiễm mucoviscidose, nhiễm HIV, đói, suy nhược cơ thể.

+ Triệu chứng

Các triệu chứng của quá liều Paracetamol trong 24 giờ đầu bao gồm xanh xao, buồn nôn, nôn, chán ăn và đau bụng. Tổn thương gan có thể biểu hiện rõ ràng trong vòng 12 đến 48 giờ sau khi dùng một liều thuốc; chúng được xác nhận bằng kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường. Rối loạn chuyển hóa glucose và nhiễm toan chuyển hóa có thể xảy ra. Trong trường hợp ngộ độc nặng, suy gan có thể dẫn đến bệnh não, xuất huyết, tăng đường huyết, phù não và tử vong. Suy thận cấp với hoại tử ống thận cấp tính, biểu hiện bằng đau dữ dội ở vùng thắt lưng, tiểu máu và protein niệu, có thể xảy ra ngay cả khi không có tổn thương gan nghiêm trọng. Các trường hợp rối loạn nhịp tim và viêm tụy đã được báo cáo.

+ Điều trị

Quá liều Paracetamol cần được điều trị ngay lập tức. Mặc dù không có triệu chứng ban đầu đáng kể, bệnh nhân cần được đưa đến bệnh viện khẩn cấp để được chăm sóc y tế ngay lập tức. 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 nội tạng. Điều trị quá liều phải tuân theo hướng dẫn của bác sĩ. Nên cân nhắc điều trị bằng than hoạt tính nếu quá liều xảy ra trong vòng 1 giờ trước khi bắt đầu điều trị. Nồng độ của paracetamol trong huyết tương nên được xác định 4 giờ sau khi uống hoặc muộn hơn (nồng độ đo trước đó không đáng tin cậy lắm). Điều trị bằng N-acetylcystein có thể được thực hiện tối đa 24 giờ sau khi uống Paracetamol, nhưng tác dụng bảo vệ tối đa đạt được đến 8 giờ sau khi dùng thuốc. Sau thời gian này, hiệu quả của thuốc giải độc giảm nhanh chóng.

Nếu cần thiết, bệnh nhân nên tiêm tĩnh mạch N-acetylcystein theo chế độ dùng thuốc đã được phê duyệt. Nếu bệnh nhân không nôn, methionin đường uống có thể là phương pháp thay thế thích hợp để điều trị quá liều ở một địa điểm bên ngoài bệnh viện.

Bệnh nhân bị suy gan nặng hơn 24 giờ sau khi dùng thuốc nên được điều trị tích cực.

- **Ibuprofen:**

+ Triệu chứng

Hầu hết bệnh nhân sử dụng liều NSAID đáng kể trên lâm sàng có thể chỉ buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị hoặc hiếm khi bị tiêu chảy. Û tai, nhức đầu và xuất huyết tiêu hóa cũng có thể xảy ra. Trong những trường hợp ngộ độc nặng hơn, nhiễm độc hệ thần kinh trung ương biểu hiện bằng tình trạng buồn ngủ, đôi khi kích động và mất phương hướng hoặc hôn mê. Đôi khi có thể xảy ra co giật. Trong trường hợp ngộ độc nặng, nhiễm toan chuyển hóa có thể xảy ra. Thời gian protrombin/INR cũng có thể bị kéo dài, có thể do ảnh hưởng đến hoạt động của các yếu tố đông máu trong máu. Nếu mất nước xảy ra đồng thời, có thể xảy ra suy thận cấp và tổn thương gan. Ở những người bị hen phế quản, tình trạng có thể trầm trọng.

+ Điều trị

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ, bao gồm duy trì đường thở và theo dõi chức năng tim cũng như các dấu hiệu sinh tồn cho đến khi tình trạng bệnh nhân ổn định. Cân nhắc dùng than hoạt tính đường uống trong vòng 1 giờ sau khi uống một liều có khả năng gây độc. Nếu xảy ra co giật thường xuyên hoặc kéo dài, nên tiêm tĩnh mạch diazepam hoặc lorazepam. Bệnh nhân hen phế quản nên dùng thuốc giãn phế quản.

14. Đặc tính dược lực học:

- Nhóm dược lý: Thuốc chống viêm và chống thấp khớp. Dẫn xuất acid propionic: Ibuprofen dạng thuốc phối hợp.
- Mã ATC: M01AE51

- Thuốc kết hợp hai hoạt chất: ibuprofen, có tác dụng giảm đau ngoại biên, hạ sốt và chống viêm và paracetamol có tác dụng giảm đau và hạ sốt trung ương.

Ibuprofen là một dẫn xuất của acid propionic. Nó có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt. Cơ chế hoạt động liên quan đến việc ức chế hoạt động của các isoenzym cyclooxygenase: COX-1 và COX-2, dẫn đến ức chế tổng hợp prostaglandin và tromboxan.

Ibuprofen, bằng cách ức chế cyclooxygenase, đặc biệt là enzym COX-2, làm giảm quá trình tổng hợp peroxide trong cơ thể, là tiền chất trực tiếp của prostaglandin, có tác dụng gây viêm và có liên quan đến sự phát triển và truyền cảm giác đau. Hơn nữa, ibuprofen có tác dụng ức chế kết tập tiểu cầu một cách thuận nghịch.

Dữ liệu thực nghiệm chỉ ra rằng ibuprofen có thể ức chế cạnh tranh tác dụng kết tập tiểu cầu của acid acetylsalicylic liều thấp khi dùng đồng thời các thuốc này. Một số nghiên cứu được lực học đã chỉ ra rằng khi dùng một liều duy nhất ibuprofen (400 mg) trong vòng 8 giờ trước hoặc 30 phút sau khi dùng một liều acid acetylsalicylic phóng thích ngay lập tức (81 mg), sẽ có sự suy giảm tác dụng của acid acetylsalicylic trên sự hình thành thromboxan hoặc kết tập tiểu cầu. Mặc dù không chắc chắn liệu những dữ liệu này có thể được ngoại suy cho các tình trạng lâm sàng, nhưng không thể loại trừ rằng việc sử dụng ibuprofen thường xuyên, lâu dài có thể hạn chế tác dụng bảo vệ tim mạch của acid acetylsalicylic liều thấp. Việc sử dụng ibuprofen không thường xuyên không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Người ta đã chứng minh rằng trong số các thuốc chống viêm không steroid thế hệ thứ nhất, ibuprofen có khả năng ngăn chặn COX-2 cao nhất và tỷ lệ nồng độ ức chế COX-1/COX-2 thuận lợi nhất. Do đó, độc tính tương đối thấp, tỷ lệ tác dụng phụ thấp hơn và khả năng dung nạp tốt hơn so với các thuốc chống viêm không steroid thế hệ đầu tiên khác.

Paracetamol có đặc tính giảm đau và hạ sốt. Tác dụng này chủ yếu là do khả năng ức chế sự tổng hợp prostaglandin trong hệ thần kinh trung ương, do đó làm giảm độ nhạy cảm của các thụ thể đau đối với hoạt động của các chất trung gian như kinin và serotonin, dẫn đến tăng ngưỡng đau.

Sự kết hợp giữa Paracetamol và Ibuprofen tác dụng trung ương với cơ chế tác dụng ngoại biên trong một thuốc là sự kết hợp của hai chất có cơ chế tác dụng giảm đau khác nhau.

15. Đặc tính dược động học:

- Hấp thụ:

Các hoạt chất của Metafen được hấp thu dễ dàng qua đường tiêu hóa, ibuprofen trên 80% và paracetamol khoảng 90%. Sau khi uống ibuprofen, nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 1-2 giờ và của paracetamol sau 0,5-1,5 giờ.

- Phân bố:

Ibuprofen liên kết hơn 90% với protein huyết tương. Các protein liên kết chính là albumin. Thể tích phân bố trung bình là 0,16 l/kg. Ibuprofen thâm nhập từ từ vào các khoang khớp, nồng độ tối đa trong hoạt dịch xảy ra sau khi uống 5-6 giờ, sau đó giảm dần. Paracetamol liên kết với protein huyết tương 15-20%. Thể tích phân bố ước tính dao động từ 0,9 l/kg đến 1,8 l/kg và không thay đổi theo tuổi.

- Chuyển hóa và thải trừ:

Ibuprofen và Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu ở gan.

Từ 50% đến 60% liều ibuprofen dùng qua đường uống được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa và sản phẩm liên hợp của chúng với acid glucuronic. Thời gian bán hủy của ibuprofen là 1,5-2 giờ. Nó được thải trừ hoàn toàn trong vòng 24 giờ sau liều cuối cùng và không tích lũy trong cơ thể.

Paracetamol được liên hợp với acid glucuronic (khoảng 60% liều) và ion sulfat (khoảng 30% liều). Chỉ 3-4% liều bị oxy hóa bởi cytochrome P-450 thành chất chuyển hóa trung gian độc hại N-acetylbenzoquinoneimin. Chất chuyển hóa này nhanh chóng được liên hợp với glutathion và bài tiết qua nước tiểu dưới dạng mercapturat không độc. Cơ chế này dễ bị

bão hòa khi dùng liều lớn Paracetamol. Điều này có nghĩa là sau khi dùng quá liều Paracetamol, lượng glutathion dự trữ ở gan có thể bị cạn kiệt, gây tích tụ độc tố đáng kể trong cơ thể, có thể dẫn đến tổn thương tế bào gan, hoại tử và suy gan cấp tính.

100% Paracetamol được bài tiết qua nước tiểu, khoảng 5% trong số đó ở dạng không đổi. Thời gian bán hủy của paracetamol là 1-2,5 giờ.

16. Quy cách đóng gói:

- Hộp 5 vỉ x 20 viên.

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng:

- Nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.
- Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
- Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM USA - NIC

Lô 11D đường C, KCN Tân Tạo, Phường Tân Tạo A, Q.Bình Tân, TP.HCM, Việt Nam

ĐT : (028) 37.541.999 – Fax: (028) 37.543.999

TP.HCM, ngày 09 tháng 03 năm 2024

Phó Tổng Giám Đốc Chất Lượng



DS. Trần Minh Anh