

# Alaxan®

Viên nén

## THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén chứa:

Paracetamol.....325mg

Ibuprofen.....200mg

**Tá dược:** Lactose Monohydrate, Tinh bột ngô, Povidone, FDC Yellow # 6, Sodium Starch Glycolate, Syloid 244, Magnesium Stearate vừa đủ.

## DƯỢC LỰC HỌC

### Paracetamol

Paracetamol có tác dụng giảm đau và hạ sốt bằng cách ức chế sự tổng hợp prostaglandin. Thuốc giảm đau bằng cách làm tăng ngưỡng chịu đau và hạ sốt thông qua tác động trên trung tâm điều nhiệt ở vùng dưới đồi. Ở liều điều trị, tác dụng giảm đau và hạ sốt của paracetamol tương đương với acid acetylsalicylic. Paracetamol không ảnh hưởng bất lợi trên chức năng tiểu cầu và sự đông máu.

### Ibuprofen

Ibuprofen là một dẫn xuất từ acid propionic, có tác dụng giảm đau, chống viêm và hạ sốt. Tác dụng điều trị của thuốc, như một chất chống viêm không steroid (NSAID), ibuprofen có tác dụng ức chế enzyme cyclooxygenase, kết quả là làm giảm sự tổng hợp prostaglandin. Ibuprofen được đánh giá là loại thuốc an toàn nhất trong số các chất chống viêm không steroid. Thuốc có tác dụng chống viêm và giảm đau tốt trong điều trị viêm khớp dạng thấp thiếu niên.

## DƯỢC ĐỘNG HỌC

### Paracetamol

Paracetamol được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 30 phút đến 60 phút sau khi uống. Khoảng 25% paracetamol trong máu kết hợp với protein huyết tương. Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu ở gan và độ thanh thải toàn phần của cơ thể là khoảng 5 mL/kg/phút. Độ thanh thải thận là khoảng 10 mL/phút, ít phụ thuộc vào tốc độ dòng tiểu và không phụ thuộc vào pH.

### Ibuprofen

Ibuprofen được hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa và nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 1 -2 giờ sau khi uống. Ibuprofen được gắn kết mạnh với protein

huyết tương và thời gian bán hủy khoảng 2 giờ. Thuốc nhanh chóng được bài tiết qua nước tiểu, khoảng 1% được bài tiết trong nước tiểu ở dạng không thay đổi và khoảng 14% ở dạng ibuprofen liên hợp.

### **CHỈ ĐỊNH**

- Giảm các cơn đau cơ xương nhẹ đến trung bình như đau cổ, đau vai, đau lưng, căng cơ bắp tay hoặc bắp chân, cứng cơ cổ, viêm khớp, thấp khớp, viêm bao hoạt dịch, bong gân, viêm gân.
- Giảm nhức đầu, đau bụng kinh, nhức răng, đau sau nhổ răng và tiểu phẫu.

### **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG**

- Người lớn: uống 1 viên mỗi 6 giờ khi cần, hoặc theo hướng dẫn của bác sĩ.
- Không dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi
- Người cao tuổi: dùng liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất có thể. Nên theo dõi thường xuyên tác dụng phụ của thuốc
- Bệnh nhân suy giảm chức năng gan và thận: tác dụng không mong muốn sẽ được giảm thiểu tối đa khi sử dụng liều thấp nhất có tác dụng.
- Không dùng lâu hơn 10 ngày nếu không có hướng dẫn của bác sĩ.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Bệnh nhân quá mẫn với Paracetamol, ibuprofen hay bất kỳ thành phần nào trong tá dược.

#### **Paracetamol:**

- Bệnh nhân nhiều lần thiếu máu hoặc có bệnh tim, phổi, thận, gan
- Bệnh nhân thiếu hụt glucose -6- phosphate dehydro-genase.

#### **Ibuprofen:**

- Bệnh nhân có tiền căn quá mẫn (co thắt phế quản, hen, phù mạch, viêm mũi, nổi mề đay) liên quan với acetylsalicylic acid hay các NSAID khác.
- Loét dạ dày tá tràng tiến triển
- Tiền căn loét/thủng dạ dày tá tràng hay loét tái phát liên quan NSAID.
- Bệnh nhân bị suy gan, suy thận hay suy tim nặng
- Bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc chống đông coumarin
- Bệnh nhân bị suy tim sung huyết, bệnh tạo keo.
- 3 tháng cuối thai kỳ

## **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**

### **Paracetamol:**

- Dùng thận trọng paracetamol trên bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan, thận nặng. Nguy cơ quá liều nguy hiểm hơn ở những người có bệnh gan do rượu không có xơ gan.
- Không được uống chung với các thuốc khác có chứa paracetamol
- Thông báo với bác sĩ ngay nếu uống quá liều paracetamol vì sẽ gây tổn thương gan. Tổn thương gan nặng có thể xảy ra nếu uống nhiều hơn 4 g paracetamol trong 24 giờ
- Paracetamol có liên quan với nguy cơ gây phản ứng da nghiêm trọng hiếm gặp. 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, và 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.

### **Ibuprofen:**

Cần thận trọng ở những đối tượng bệnh nhân sau đây:

- Lupus ban đỏ toàn thân cũng như bệnh mô liên kết hỗn hợp do tăng nguy cơ viêm màng não vô khuẩn
- Rối loạn tiêu hóa và các bệnh đường ruột mạn tính (viêm loét đại tràng, bệnh Crohn)
- Bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp và / hoặc suy tim.
- Suy giảm chức năng thận, rối loạn chức năng gan
- Người cao tuổi: tăng nguy cơ tác dụng phụ nghiêm trọng hơn.
- Co thắt phế quản có thể xảy ra ở những bệnh nhân có tiền căn hen phế quản hoặc bệnh dị ứng.
- Sử dụng đồng thời các NSAID bao gồm thuốc ức chế cyclo-oxygenase-2
- Bệnh tim mạch và mạch máu não:
  - ✓ Nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng việc sử dụng ibuprofen, đặc biệt ở liều cao (2.400mg / ngày) có thể tăng nguy cơ huyết khối động mạch (nhồi máu cơ tim hay đột quỵ).
  - ✓ 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 quy, 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 **Alaxan**<sup>®</sup> ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.
  - ✓ 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 không dùng liều cao (2.400 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
- Có một số bằng chứng cho thấy thuốc ức chế tổng hợp cyclo-oxygenase hoặc ức chế tổng hợp prostaglandin có thể gây giảm khả năng sinh sản ở nữ do ảnh hưởng đến sự rụng trứng.
  - Xuất huyết tiêu hóa, loét hoặc thủng đường tiêu hóa có thể gây tử vong, đã được báo cáo với tất cả các thuốc NSAIDs , có hoặc không có các triệu chứng cảnh báo hoặc có tiền căn bệnh lý (viêm loét đại tràng, bệnh Crohn).
  - Thận trọng khi điều trị đồng thời với các thuốc có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc đường tiêu hóa hoặc chảy máu, như corticosteroid, thuốc chống đông máu như warfarin, thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu như aspirin
  - Da: phản ứng da nghiêm trọng hiếm gặp như ngoại ban mụn mủ toàn thân, hội chứng Stevens-Johnson, và hoại tử da nhiễm độc. Nên ngưng Ibuprofen khi xuất hiện phát ban trên da đầu tiên, tổn thương niêm mạc, hoặc bất cứ dấu hiệu quá mẫn nào.
  - Có nguy cơ giảm chức năng thận do mất nước ở trẻ em và thanh thiếu niên độ tuổi 12-18.

**Tá dược:**

Thuốc này có chứa lactose: Những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt hoàn toàn men lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose thì không nên dùng thuốc này.

**Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:** các tác dụng không mong muốn như chóng mặt, buồn ngủ, mỏi mệt và rối loạn thị giác có thể có khi uống các thuốc kháng viêm không steroid. Nếu bị ảnh hưởng, người bệnh không nên lái xe hoặc vận hành máy móc.

**PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ****Paracetamol***Phụ nữ có thai*

Không có chống chỉ định dùng paracetamol ở phụ nữ mang thai, tuy nhiên bệnh nhân cần tham khảo ý kiến bác sĩ khi dùng thuốc

*Phụ nữ cho con bú*

Paracetamol được bài tiết qua sữa mẹ với lượng rất thấp. Chưa có dữ liệu lâm sàng về chống chỉ định sử dụng paracetamol trong thời kỳ cho con bú.

**Ibuprofen***Phụ nữ có thai*

Mặc dù không gây quái thai ở động vật thí nghiệm nhưng sử dụng ibuprofen, nếu có thể, nên tránh trong 6 tháng đầu thai kỳ.

Không dùng thuốc trong ba tháng cuối thai kỳ vì nguy cơ gây đóng sớm ống động mạch ở bào thai trong tử cung và có thể gây ra tăng áp lực động mạch phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh. Thời gian chuyển dạ chậm và kéo dài, tăng nguy cơ chảy máu ở cả mẹ và thai nhi.

*Phụ nữ cho con bú*

Ibuprofen vào sữa mẹ rất ít, không đáng kể. Ít khả năng xảy ra nguy cơ cho trẻ ở liều bình thường với mẹ.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**

Ibuprofen+paracetamol ít có tác dụng phụ khi được dùng với liều và thời gian đề nghị.

**Ibuprofen:**

- Thường gặp, ADR>1/100: sốt, mỏi mệt; chướng bụng, buồn nôn, nôn; nhức đầu, chóng mặt, bồn chồn; mẫn ngứa, ngoại ban.
- Ít gặp, 1/1000<ADR<1/100: phản ứng dị ứng (co thắt phế quản ở người bị hen), viêm mũi, nổi mào đay; đau bụng, loét dạ dày tiến triển, chảy máu dạ

dày-ruột; lơ mơ, mất ngủ, ù tai; rối loạn thị giác; giảm thính lực; thời gian chảy máu kéo dài.

- Hiếm gặp,  $ADR < 1/1000$ : phù, nổi ban, hội chứng Stevens-Johnson, rụng tóc; trầm cảm, viêm màng não vô khuẩn, nhìn mờ; giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ưa eosin, thiếu máu; rối loạn co bóp túi mật, chức năng gan bất thường, nhiễm độc gan; viêm bàng quang, đái ra máu, suy thận cấp, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư.
- Nguy cơ huyết khối tim mạch (xem thêm phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**)

#### **Paracetamol:**

- Ít gặp,  $1/1000 < ADR < 1/100$  : ban da, buồn nôn, nôn, rối loạn tạo máu (giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu), thiếu máu, độc tính thận khi lạm dụng dài ngày
- Hiếm gặp,  $ADR < 1/1000$ : phản ứng quá mẫn

**Xin thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.**

#### **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

- Quá liều paracetamol thường có 4 giai đoạn với các dấu hiệu và triệu chứng sau:

I. Rối loạn ăn uống, buồn nôn, nôn, khó chịu, và ra mồ hôi nhiều.

II. Đau hoặc sờ vào thấy đau ở vùng bụng trên bên phải; gan lớn biểu hiện bằng cảm

giác đầy bụng, tăng men gan và bilirubin trong máu, thời gian prothrombin kéo dài, và đôi lúc có giảm lượng nước tiểu.

III. Triệu chứng rối loạn ăn uống, buồn nôn, nôn, khó chịu tái phát, dấu hiệu suy gan và có thể bị suy thận.

IV. Hồi phục hoặc tiến triển đến suy gan hoàn toàn gây tử vong.

- Triệu chứng thường gặp nhất của quá liều ibuprofen gồm đau bụng, buồn nôn, nôn, mệt mỏi, lơ mơ. Các triệu chứng khác là nhức đầu, ù tai, ức chế hệ thần kinh trung ương, co giật. Nhiễm toan chuyển hóa, hôn mê, suy thận cấp, ngưng thở hiếm khi xảy ra.
- Nếu bệnh nhân đã dùng thuốc quá liều đề nghị, hãy hỏi ý kiến bác sĩ ngay lập tức.

- Điều trị gồm có súc rửa dạ dày. N-acetylcysteine là thuốc giải độc hiệu quả nếu được bắt đầu trong vòng 10-12 giờ sau khi uống quá liều; tuy nhiên N-acetylcysteine vẫn có tác dụng nếu được điều trị trong vòng 24 giờ.

## **TƯƠNG TÁC THUỐC**

### **Paracetamol:**

- Cholestyramine: Giảm hấp thu paracetamol
- Metoclopramide, domperidone: Tăng hấp thu paracetamol
- Rượu: Tăng nguy cơ tổn thương gan khi thường xuyên uống nhiều rượu
- Warfarin và các coumarin khác: Paracetamol uống thường xuyên kéo dài có thể làm tăng tác dụng chống đông máu
- Các thuốc kích thích các men chịu trách nhiệm kích hoạt chuyển hóa của paracetamol như là các thuốc điều trị co giật có thể làm tăng tác dụng có hại trên gan.

### **Ibuprofen:**

- Các NSAID khác bao gồm ức chế chọn lọc COX 2 có thể làm tăng nguy cơ tác dụng phụ
- Kháng sinh nhóm quinolon: Ibuprofen và các NSAID khác làm tăng tác dụng phụ của các kháng sinh nhóm quinolon lên hệ thần kinh trung ương và có thể dẫn đến co giật, làm tăng nguy cơ xuất huyết và loét đường tiêu hóa.
- Thuốc chống đông: NSAID làm tăng tác dụng của thuốc chống đông
- Methotrexat: Ibuprofen làm tăng độc tính của methotrexat
- Thuốc điều trị CHA (ức chế men chuyển và ức chế thụ thể Angiotensin II) và lợi tiểu: NSAID có thể làm giảm tác dụng của các loại thuốc này. Thuốc lợi tiểu làm tăng nguy cơ độc tính trên thận của NSAID
- Digoxin: Ibuprofen có thể làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương.
- Thuốc chống kết tập tiểu cầu và ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRIs): tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa
- Ciclosporin: tăng nguy cơ độc tính trên thận.
- Corticosteroid: tăng nguy cơ loét dạ dày hoặc chảy máu
- Lithium: Giảm thải trừ của lithium.
- Methotrexate: Giảm thải trừ của methotrexate.
- Mifepristone: NSAID làm giảm tác dụng của mifepristone.
- Tacrolimus: tăng nguy cơ độc tính trên thận
- Zidovudine: tăng nguy cơ nhiễm độc máu

**TRÌNH BÀY**

Hộp 10 vỉ x 10 viên. Hộp 25 vỉ x 4 viên.

**BẢO QUẢN**

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

**HẠN DÙNG**

48 tháng kể từ ngày sản xuất.

**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM****ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG****NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ**

Sản xuất tại CÔNG TY TNHH UNITED INTERNATIONAL PHARMA

WHO-GMP, GLP, GSP

Số 16 VSIP II, Đường số 7, Khu Công Nghiệp Việt Nam-Singapore II,  
Phường Hoà Phú, Thành Phố Thủ Dầu Một, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

ĐT: 028-39621000

®Đăng ký nhãn hiệu: Therapharma, Inc

# Alaxan<sup>®</sup>

## Tablets

### COMPOSITION

Each tablet contains:

Paracetamol.....325 mg

Ibuprofen.....200 mg

**Excipients:** Lactose Monohydrate, Corn starch, Povidone, FDC Yellow # 6, Sodium Starch Glycolate, Syloid 244, Magnesium Stearate q.s.

### PHARMACODYNAMICS

#### Paracetamol

Paracetamol exhibits analgesic and antipyretic activity by inhibiting prostaglandin synthesis. It produces analgesia by elevating the pain threshold and antipyresis through action on the hypothalamic heat regulating center. In therapeutic doses, the analgesic and antipyretic action of paracetamol is comparable to that of acetylsalicylic acid. Paracetamol does not adversely affect platelet function and hemostasis.

#### Ibuprofen

Ibuprofen is a propionic acid derivative with analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activity. The drug's therapeutic effects as a nonsteroidal anti-inflammatory agent (NSAID) is thought to result from its inhibitory effect on the enzyme cyclo-oxygenase, which results in a marked reduction in prostaglandin synthesis. Ibuprofen is evaluated to be the safest drug among nonsteroidal anti-inflammatory agents. The drug has good anti-inflammatory and analgesic effects in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis.

### PHARMACOKINETICS

#### Paracetamol

Paracetamol is rapidly and completely absorbed after oral administration. Peak plasma concentrations occur between 30 minutes to 60 minutes after ingestion. Approximately 25% of paracetamol in blood binds to plasma proteins. The concentrations of paracetamol in saliva are similar to those in plasma. Concentrations in whole blood are up to 20% higher and in breast milk about 20% lower than the plasma concentration. Paracetamol crosses the placenta. Paracetamol is extensively metabolized in the liver and the total body

clearance is about 5 mL/kg/min. Its renal clearance is about 10 mL/min and is weakly dependent on urine flow rate but not on pH.

### **Ibuprofen**

Ibuprofen is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract and peak plasma concentrations occur about 1 to 2 hours after ingestion. Ibuprofen is extensively bound to plasma proteins and has a half-life of about 2 hours. It is rapidly excreted in the urine, about 1% is excreted in urine as unchanged ibuprofen and about 14% as conjugated ibuprofen

### **INDICATIONS**

- Relief of mild to moderate pain of musculoskeletal origin such as neck pain, shoulder pain, back pain, muscle strain of arms or legs, stiff neck, arthritis, rheumatism, bursitis, sprain, tendonitis.
- Relief of headache, dysmenorrhea, toothache, pain after tooth extraction and minor surgical operations.

### **DOSAGE AND INSTRUCTION FOR USE**

- Adults: orally, 1 tablet every 6 hours as needed, or as directed by a doctor
- Not to be given to children under 12 years of age
- Elderly: The minimum effective dose should be used for the shortest possible time. The adverse reactions should be monitored regularly
- Patients with hepatic and renal impairment: Undesirable effects may be minimised by using the minimum effective dose for the shortest possible duration to control symptoms
- Do not take longer than 10 days, unless directed by a doctor.

### **CONTRAINDICATIONS**

Patients with a known hypersensitivity to ibuprofen, paracetamol or any other excipients in the product.

#### **Paracetamol:**

- Patients with multiple anemia or cardiovascular, pulmonary, hepatic, renal diseases
- Patients with glucose -6- phosphate dehydro-genase deficiency.

#### **Ibuprofen:**

- Patients who have previously shown hypersensitivity reactions (e.g. asthma, rhinitis, angiodema or urticaria) in response to aspirin or other non-steroidal anti-inflammatory drugs

- Active or previous peptic ulcer (two or more episodes of proven ulceration or bleeding)
- History of upper gastrointestinal bleeding or perforation, related to previous NSAID therapy
- Patients with severe hepatic failure, renal failure or severe heart failure
- Use in last trimester of pregnancy

## **WARNINGS AND PRECAUTIONS**

### **Paracetamol:**

- Care is advised in the administration of paracetamol to patients with severe renal or severe hepatic impairment. The hazards of overdose are greater in those with non-cirrhotic alcoholic liver disease.
- Talk to your doctor at once if you take too much of this medicine, this is because too much paracetamol can cause serious liver damage, severe liver damage may occur if you take more than 4 grams paracetamol in 24 hours
- Do not use with any other medicine containing paracetamol
- Paracetamol has been associated with a risk of rare but serious skin reactions: physicians have to inform patients about the signs of serious skin reactions are known as Stevens - Johnson Syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) or Lyell syndrome, and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). Patients should be discontinued the product at the first appearance of skin rash or any other sign of hypersensitivity.

### **Ibuprofen:**

Caution is required in patients with certain conditions:

- Systemic lupus erythematosus as well as those with mixed connective tissue disease due to increased risk of aseptic meningitis
- Gastrointestinal disorders and chronic inflammatory intestinal disease as these conditions may be exacerbated (ulcerative colitis, Crohn's disease)
- Caution is required prior to starting treatment in patients with a history of hypertension and/or heart failure.
- Renal impairment, hepatic dysfunction
- Undesirable effects may be minimised by using the minimum effective dose for the shortest possible duration to control symptoms

- The elderly are at increased risk of the serious consequences of adverse reactions.
- Bronchospasms may be precipitated in patients suffering from or with a previous history of bronchial asthma or allergic disease.
- Use with concomitant NSAIDs including cyclo-oxygenase-2 specific inhibitors
- Cardiovascular and cerebrovascular effects:
  - ✓ Clinical studies suggest that use of ibuprofen, particularly at high doses (2,400mg/day) may be associated with a small increased risk of arterial thrombotic events (for example myocardial infarction or stroke).
  - ✓ Risk of cardiovascular thrombotic events: Oral non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause an increased risk of serious cardiovascular thrombotic events, including myocardial infarction and stroke, either of which can be fatal. This risk may occur as early as the first weeks of treatment and may increase with duration of use. The cardiovascular thrombotic risk has been observed most consistently at higher doses.
  - ✓ Physicians should assess periodically for the development of cardiovascular events, even in the absence of previous cardiovascular symptoms. Patients should be informed about the symptoms of serious CV events and should seek medical examination immediately if they experience such symptoms.
  - ✓ To minimize the risk for an adverse cardiovascular event, **Alaxan**<sup>®</sup> should be used the lowest effective dose for the shortest duration possible.
  - ✓ Patients with uncontrolled hypertension, congestive heart failure (NYHA II-III), established ischaemic heart disease, peripheral arterial disease, and/or cerebrovascular disease should only be treated with ibuprofen after careful consideration and high doses (2400 mg/day) should be avoided.
  - ✓ Careful consideration should also be exercised before initiating long-term treatment of patients with risk factors for cardiovascular events (e.g. hypertension, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, smoking), particularly if high doses of ibuprofen (2400 mg/day) are required.
- There is some evidence that drugs which inhibit cyclo- oxygenase/ prostaglandin synthesis may cause impairment of female fertility by an effect on ovulation.

- GI bleeding, ulceration or perforation, which can be fatal, has been reported with all NSAIDs at any time during treatment, with or without warning symptoms or a previous history of serious GI events (including ulcerative colitis, Crohn's disease).
- Caution should be advised in patients receiving concomitant medications, which could increase the risk of gastrotoxicity or bleeding, such as corticosteroids, or anticoagulants such as warfarin, selective serotonin re-uptake inhibitors or anti-platelet agents such as aspirin
- Dermatological: Serious skin reactions, including exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis, have been reported very rarely in association with the use of NSAIDs. Ibuprofen should be discontinued at the first appearance of skin rash, mucosal lesions, or any other sign of hypersensitivity.
- There is a risk of renal impairment in dehydrated children and adolescents, between the ages of 12-18 year olds.

#### **Excipients:**

This medicine contains lactose: Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

**Effects on ability to drive and use machines:** undesirable effects such as dizziness, drowsiness, fatigue and troubles of vision are possible after taking NSAIDs. If affected patients should not drive or operate machinery.

### **PREGNANCY AND LACTATION**

#### **Paracetamol**

##### *Pregnancy*

Paracetamol is not contraindicated in pregnancy, however patients should follow the advice of the doctor regarding its use.

##### *Lactation*

Paracetamol is excreted in breast milk but not in a clinically significant amount. Available published data do not contraindicate breast feeding.

#### **Ibuprofen**

##### *Pregnancy:*

While no teratogenic effects have been demonstrated in animal experiments, use of ibuprofen should, if possible, be avoided during the first 6 months of pregnancy.

During the 3rd trimester, ibuprofen is contraindicated, as there is a risk of premature closure of the foetal ductus arteriosus in the uterus with persistent pulmonary hypertension in the newborn. The onset of labour may be delayed and duration of labour with an increased bleeding tendency in both mother and child

*Lactation:*

Ibuprofen is excreted in breast milk in very low concentrations and is unlikely to affect the breast-fed infant adversely at recommended dose for the mother

## **SIDE EFFECTS**

Ibuprofen + paracetamol, when taken within the recommended dose and duration of treatment, has a low incidence of side effects.

### **Ibuprofen:**

- **Common, ADR>1/100:** fever, fatigue; abdominal distention, nausea, vomiting; headache, dizziness, nervousness; rash, exanthema.
- **Uncommon, 1/1000<ADR<1/100:** allergic reactions (bronchospasm in patients with asthma), rhinitis, urticaria; abdominal pain, active gastric ulcer, gastro-intestinal bleeding; drowsiness, insomnia, tinnitus; troubles of vision; decrease of hearing; prolonged bleeding time.
- **Rare, ADR<1/1000:** edema, rash, Stevens-Johnson syndrome, alopecia; depression, aseptic meningitis, blurred vision; leucopenia, thrombocytopenia, neutropenia, eosinophilia, anaemia; gallbladder dysfunction, abnormalities in liver function tests, hepatotoxicity; cystitis, hematuria, acute renal failure, interstitial nephritis, nephrotic syndrome.
- Risk of cardiovascular thrombotic events (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**)

### **Paracetamol:**

- **Uncommon, 1/1000<ADR<1/100:** skin rashes, nausea, vomiting, hematopoietic disorders (neutropenia, whole blood reduction, leukopenia), anaemia.
- **Rare, ADR>1/1000:** hypersensitive reactions

**Please inform your doctor of undesirable effects upon drug administration.**

## **OVERDOSE AND TREATMENT**

- Overdosage of paracetamol usually involves 4 phases with the following signs and symptoms:

- I. Eating disorder, nausea, vomiting, malaise, and excessive sweating.
- II. Right upper abdominal pain or tenderness, liver enlargement which may be characterized by abdominal discomfort of “feeling full”, elevated bilirubin and liver enzyme concentrations, prolongation of prothrombin time, and occasionally decreased urine output.
- III. Eating disorder, nausea, vomiting, and malaise recur and signs of liver and possibly kidney failure.
- IV. Recovery or progression to fatal complete liver failure.

- The most frequently reported symptoms of ibuprofen overdose include abdominal pain, nausea, vomiting, fatigue and drowsiness. Other symptoms include headache, tinnitus, central nervous system depression, and convulsions. Metabolic acidosis, coma, acute kidney failure and apnea may rarely occur.
- If you have taken more than the recommended dosage, consult a doctor right away.
- Treatment includes use of gastric lavage. N-acetylcysteine is the effective antidote if treatment is started within 10 to 12 hours after overdose; however it may be of some benefit if treatment is started within 24 hours.

## **DRUG INTERACTIONS**

### **Paracetamol:**

- Cholestyramine: The speed of absorption of paracetamol is reduced by cholestyramine.
- Metoclopramide, domperidone: increase absorption of paracetamol
- Alcohol: Drinking more alcohol regularly can increase risk of liver damage
- Warfarin and other coumarins: prolonged regular use of paracetamol increases the anticoagulation effect of warfarin
- Medicines which stimulate the enzymes responsible for the metabolic activation of paracetamol such as medicines for convulsion may increase susceptibility to the harmful effects to the liver.

### **Ibuprofen:**

- Other NSAIDs including cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors as these may increase the risk of adverse effects
- Quinolones antibiotic: Ibuprofen and other NSAIDs increase adverse effects of quinolones antibiotic on central nervous system and can lead to seizures, increase risk of gastrointestinal bleeding and peptic ulceration
- Anticoagulants: NSAIDs may enhance the effects of anticoagulants

- Methotrexate: Ibuprofen increases the toxicity of methotrexate
- Antihypertensives (ACE inhibitors and Angiotensin II Antagonists) and diuretics: NSAIDs may reduce the effects of these drugs. Diuretics can increase the risk of nephrotoxicity of NSAIDs.
- Digoxin: Ibuprofen may increase plasma digoxin concentration.
- Antiplatelet agents and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Increased risk of gastrointestinal bleeding
- Ciclosporin: Increased risk of nephrotoxicity.
- Corticosteroids: Increased risk of gastrointestinal ulceration or bleeding
- Lithium: Decreased elimination of lithium.
- Methotrexate: Decreased elimination of methotrexate.
- Mifepristone: NSAIDs should not be used for 8-12 days after mifepristone administration as NSAIDs can reduce the effect of mifepristone.
- Tacrolimus: Possible increased risk of nephrotoxicity
- Zidovudine: Increased risk of haematological toxicity
- 

#### **PRESENTATION**

Box of 10 blisters x 10 tablets. Box of 25 strips x 4 tablets.

#### **STORAGE**

Store at temperatures not exceeding 30<sup>0</sup>C.

#### **SHELF-LIFE**

48 months from manufacturing date.

#### **KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN**

#### **READ THE PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE**

#### **FOR MORE INFORMATION, PLEASE ASK FOR DOCTOR'S ADVICE**

Manufactured by UNITED INTERNATIONAL PHARMA CO., LTD.

WHO-GMP, GLP, GSP

No.16 VSIP II, Street No.7, Vietnam-Singapore II Industrial Park,  
Hoa Phu Ward, Thu Dau Mot City, Binh Duong Province, Vietnam

Tel: 028-39621000

®Registered trademark of Therapharma, Inc.