

## Maxigesic® IV

Untuk penggunaan intravena (I.V.)  
**Paracetamol / Ibuprofen Sodium Dihydrate**

### Komposisi

Setiap 100 mL vial mengandung paracetamol 1000 mg dan ibuprofen (sebagai sodium dihydrate) 300 mg.

### FORMULA FARMASI

Cairan untuk infus.

Cairan jernih dan tidak berwarna, bebas dari partikel yang terlihat.

### SPESIFIKASI FARMASI

Daftar eksipien

Cysteine hydrochloride monohydrate

Dibasic sodium phosphate dihydrate

Mannitol

Hydrochloric acid (untuk penyesuaian pH)

Sodium hydroxide (untuk penyesuaian pH)

Water for injection

### Inkompatibilitas

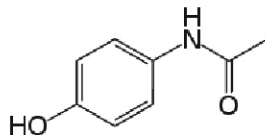
Karena tidak adanya studi kompatibilitas, obat ini tidak boleh dicampur dengan obat lain.

### Sifat fisikokimia

#### Paracetamol

#### **Struktur kimia**

Nama kimia untuk *paracetamol* adalah *N-(4-hydroxyphenyl)acetamide*. Molekul ini memiliki formula struktural berikut:



Formula molekul: C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> Berat molekul: 151,2

Solubilitas: *paracetamol* sedikit larut dalam air, larut dalam alkohol, dan sedikit larut dalam *ether* dan *methylene chloride*.

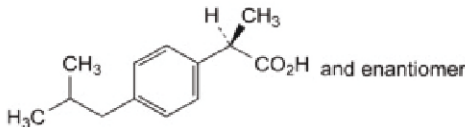
#### **Nomor CAS**

103-90-2

#### Ibuprofen (sebagai sodium dihydrate)

#### **Struktur kimia**

Nama kimia untuk *ibuprofen sodium dihydrate* adalah garam (2*RS*) -2- [4- (2-methylpropyl)phenyl] propanoic acid sodium dihydrate. Formula strukturalnya adalah sebagai berikut:



Formula molekul: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub>Na.2H<sub>2</sub>O (garam *sodium dihydrate*) Berat molekul: 206,3 (asam bebas), 264,3 (garam *sodium dihydrate*) pKa: 4,43 ± 0,03

Solubilitas: *ibuprofen* sangat sedikit larut dalam air (<1 mg / mL) dan mudah larut dalam pelarut organik seperti *ethanol* dan *acetone*.

Koefisien partisi: *n-octanol* / air 11,7 pada pH 7,4.

#### **Nomor CAS**

15687-27-1 (asam bebas)

527688-20-6 (garam *sodium dihydrate*)

### PETUNJUK KLINIK

#### **Indikasi terapeutik**

Maxigesic® IV diindikasikan pada orang dewasa untuk menghilangkan nyeri akut sedang setelah operasi, di mana rute pemberian intravena dianggap perlu secara klinis.

#### **Dosis dan metode administrasi**

#### **Dosis**

Berikan satu vial (100 mL) Maxigesic® IV sebagai infus 15 menit setiap 6 jam, sesuai kebutuhan. Jangan melebihi dosis harian *paracetamol* 4000 mg (4 g).

#### **Populasi khusus**

Populasi anak

Keamanan dan efikasi Maxigesic® IV pada anak-anak berusia di bawah 18 tahun belum diketahui.

Lansia

Studi klinik Maxigesic® IV tidak memasukkan cukup banyak subjek yang berusia 65 tahun ke atas untuk menentukan apakah mereka merespons secara berbeda terhadap subjek yang lebih muda. Pemilihan dosis untuk pasien usia lanjut harus hati-hati, biasanya dimulai pada ujung bawah kisaran dosis, mencerminkan frekuensi yang lebih besar dari penurunan fungsi hati, ginjal, atau jantung, dan penyakit yang menyertai atau terapi obat lain. Pasien usia lanjut memiliki risiko yang lebih tinggi untuk efek samping GI yang serius.

#### Gangguan ginjal

Perhatian juga dianjurkan pada pasien dengan penyakit ginjal yang sudah ada sebelumnya. Tidak ada informasi yang tersedia dari studi klinis terkontrol mengenai penggunaan Maxigesic® IV pada pasien dengan penyakit ginjal lanjut. Jika terapi Maxigesic® IV harus dimulai pada pasien dengan penyakit ginjal lanjut, memonitor dengan cermat fungsi ginjal pasien.

#### Gangguan hati

Penggunaan *paracetamol* pada dosis yang lebih tinggi dari yang direkomendasikan dapat menyebabkan hepatotoksitas dan bahkan gagal hati dan kematian.

Seorang pasien dengan gejala dan / atau tanda-tanda yang menunjukkan disfungsi hati, atau dengan nilai-nilai tes hati yang abnormal, harus dievaluasi untuk tanda-tanda munculnya reaksi hati yang lebih parah saat menjalani terapi dengan *ibuprofen*. Jika tanda dan gejala klinis konsisten dengan penyakit hati berkembang, atau jika manifestasi sistemik terjadi (mis. Eosinofilia, ruam, dll.), Maxigesic® IV harus dihentikan.

#### Kejadian gastrointestinal yang tidak diinginkan

Untuk meminimalkan risiko potensial untuk kejadian GI yang tidak diinginkan pada pasien yang diobati dengan NSAID, gunakan dosis efektif terendah untuk durasi sesingkat mungkin. Pasien dan dokter harus tetap waspada terhadap tanda dan gejala ulserasi dan perdarahan GI selama terapi NSAID dan segera memulai evaluasi dan pengobatan tambahan jika dicurigai ada kejadian GI yang serius.

Hal ini juga harus mencakup penghentian NSAID sampai efek samping GI yang serius disimpulkan tidak ada. Untuk pasien berisiko tinggi, terapi alternatif yang tidak melibatkan NSAID harus dipertimbangkan.

#### Cara pemberian

Maxigesic® IV harus diberikan sebagai infus intravena 15 menit.

Periksa secara visual Maxigesic® IV untuk mencari adanya partikel dan perubahan warna sebelum pemberian, kapan pun cairan dan wadah memungkinkan. Jika diamati adanya partikel buram, perubahan warna atau partikulat asing lainnya, cairan tidak boleh digunakan.

Maxigesic® IV hanya boleh digunakan pada satu pasien pada sekali penggunaan. Tidak mengandung pengawet antimikroba. Cairan yang tidak digunakan harus dibuang.

Seperti halnya semua cairan untuk infus yang disajikan dalam botol kaca, harus diingat bahwa pemantauan ketat diperlukan terutama pada akhir infus, terlepas dari rute pemberian. Pemantauan ini pada akhir perfusi berlaku khususnya untuk infus rute sentral, untuk menghindari emboli udara.

Dianjurkan untuk pemberian Maxigesic® IV jarum suntik atau set pemberian dengan diameter sama dengan atau di bawah 0,8 mm harus digunakan untuk pengambilan sampel cairan. Selain itu, direkomendasikan untuk menusukkan jarum di lokasi yang dirancang khusus untuk memasukkan jarum. Jika rekomendasi ini tidak dipatuhi maka ada kemungkinan tutup botol bisa menjadi rusak.

Untuk memudahkan pemberian, label yang menempel pada botol Maxigesic® IV memungkinkan untuk penggantungan.

#### Kontraindikasi

Maxigesic® IV dikontraindikasikan:

- pada pasien dengan hipersensitivitas terhadap zat aktif atau terhadap salah satu eksiipen yang tercantum dalam bagian
- SPESIFIKASI FARMASI
- pada pasien dengan alkoholisme aktif, karena konsumsi alkohol berlebih yang kronik dapat meningkatkan risiko
- hepatotoksitas *paracetamol* (karena komponen *paracetamol*);
- pada pasien yang mengalami asma, urtikaria, atau reaksi alergi setelah minum *aspirin* atau NSAID lainnya. Reaksi
- anafilaksis yang parah dan terkadang fatal terhadap NSAID telah dilaporkan pada pasien tersebut
- untuk pengobatan nyeri perioperatif pada tindakan *coronary artery bypass graft* (CABG)
- pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, gangguan fungsi hati, masalah jantung atau gagal jantung;
- pada pasien dengan perdarahan gastrointestinal aktif, tukak lambung atau gangguan lambung lainnya;
- pada pasien dengan cedera tulang belakang;
- selama kehamilan atau pada pasien yang berencana untuk hamil;
- selama menyusui.

Dianjurkan untuk menggunakan pengobatan analgesik oral yang cocok segera setelah rute pemberian ini memungkinkan.

Untuk menghindari risiko overdosis, pastikan bahwa obat lain yang diberikan tidak mengandung *paracetamol*.

Dosis yang lebih tinggi dari yang direkomendasikan mempunyai risiko kerusakan hati yang sangat serius. Gejala klinis dan tanda-tanda kerusakan hati biasanya terlihat pertama setelah dua hari dan maksimum biasanya setelah 4 hingga 6 hari. Pengobatan dengan antidotum harus diberikan sesegera mungkin.

#### Peringatan dan perhatian khusus untuk penggunaan

Maxigesic® IV harus digunakan dengan hati-hati pada kasus:

- Defisiensi *Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase* (G6PD) (dapat menyebabkan anemia hemolitik),
- anoreksia, bulimia, atau kaheksia; malnutrisi kronik (cadangan glutathione hati rendah),
- dehidrasi, hipovolemia.

Dosis harian maksimum



Dosis total *paracetamol* tidak boleh lebih dari 4 g per hari. Penting untuk mempertimbangkan kontribusi dari semua obat yang mengandung *paracetamol*, termasuk bentuk obat yang tidak diresepkan, oral atau PR terhadap dosis *paracetamol* harian total ini sebelum pemberian Maxigesic® IV. Jika dosis harian *paracetamol* dari semua sumber melebihi maksimum, kerusakan hati yang parah dapat terjadi.

#### Durasi pemberian

Gunakan dosis efektif terendah untuk durasi terpendek yang sesuai dengan tujuan perawatan masing-masing pasien. Maxigesic® IV harus diberikan secara 15 menit infus 1000 mg *paracetamol* intravena dan *ibuprofen* 300 mg (sebagai natrium dihidrat) dalam 100 mL, setiap 6 jam sebagaimana diperlukan. Jangan melebihi dosis harian *paracetamol* 4000 mg (4 g). Penggunaan dosis maksimum Maxigesic® IV yang disarankan 100 mL setiap 6 jam baru dipelajari untuk jangka waktu hingga 2 hari.

#### Kerusakan hati

Pasien dengan insufisiensi hati, alkoholisme kronis, malnutrisi kronis, atau dehidrasi dapat berisiko lebih tinggi terhadap kerusakan hati setelah pemberian Maxigesic® IV.

#### Kejadian trombotik kardiovaskular

Semua NSAID, termasuk *ibuprofen* dalam Maxigesic® IV, telah dikaitkan dengan peningkatan risiko efek samping kardiovaskuler dan trombotik bila dikonsumsi dalam jangka panjang.

Uji klinik beberapa NSAID selektif dan non-selektif COX-2 hingga tiga tahun telah menunjukkan peningkatan risiko kejadian trombotik kardiovaskular (CV) serius, infark miokard dan stroke, yang bisa berakibat fatal. Semua NSAID, baik COX-2 selektif dan nonselektif, mungkin memiliki risiko yang sama. Pasien dengan riwayat penyakit CV yang atau faktor risiko penyakit CV mungkin memiliki risiko lebih besar. Untuk meminimalkan potensi risiko untuk kejadian CV yang merugikan pada pasien yang diobati dengan NSAID, gunakan dosis efektif terendah untuk durasi sesingkat mungkin. Dokter dan pasien harus tetap waspada terhadap perkembangan kejadian tersebut, bahkan tanpa adanya gejala CV sebelumnya. Pasien harus diberitahu tentang tanda-tanda dan / atau gejala peristiwa CV serius dan langkah-langkah yang harus diambil jika terjadi.

Tidak ada bukti yang konsisten bahwa penggunaan bersama dengan *aspirin* mengurangi risiko peningkatan kejadian trombotik CV serius yang terkait dengan penggunaan NSAID. Penggunaan *aspirin* dan NSAID secara bersamaan meningkatkan risiko kejadian gastrointestinal (GI) yang serius.

#### Hipertensi

NSAID, termasuk *ibuprofen* dalam Maxigesic® IV, dapat menyebabkan timbulnya hipertensi baru atau memburuknya hipertensi yang sudah ada sebelumnya, yang keduanya dapat berkontribusi pada peningkatan kejadian kejadian CV. Gunakan NSAID, termasuk Maxigesic® IV, dengan hati-hati pada pasien dengan hipertensi.

Pantau tekanan darah dengan ketat selama dimulainya pengobatan NSAID dan selama terapi. Pasien yang menggunakan ACE inhibitor, *thiazide*, atau *loop diuretic* mungkin memiliki respons yang terganggu terhadap terapi ini ketika menggunakan NSAID.

#### Gagal jantung kongestif dan edema

Retensi cairan dan edema telah diamati pada beberapa pasien yang menggunakan NSAID. Gunakan Maxigesic® IV dengan hati-hati pada pasien dengan retensi cairan atau gagal jantung.

#### Efek gastrointestinal: risiko ulserasi, perdarahan, dan perforasi

Toksitas GI serius seperti perdarahan, ulserasi, dan perforasi lambung, usus halus atau usus besar, dapat terjadi kapan saja, dengan atau tanpa gejala peringatan, pada pasien yang diobati dengan NSAID. Masalah GI ringan minor, seperti dispepsia, sering terjadi dan dapat juga terjadi kapan saja selama terapi NSAID. Oleh karena itu, dokter dan pasien harus tetap mewaspadaai ulserasi dan perdarahan, bahkan tanpa adanya gejala saluran pencernaan sebelumnya. Pasien harus diberi tahu tentang tanda-tanda dan / atau gejala toksitas GI serius dan langkah-langkah yang harus diambil jika terjadi. Manfaat pemantauan laboratorium berkala belum ditetapkan, dan juga belum dievaluasi secara memadai. Hanya satu dari lima pasien yang mengalami efek samping GI serius pada terapi NSAID yang simtomatik. Telah ditunjukkan bahwa ulkus saluran cerna bagian atas, perdarahan atau perforasi yang parah, yang disebabkan oleh NSAID, tampaknya terjadi pada sekitar 1% pasien yang diobati selama 3-6 bulan, dan pada sekitar 2-4% pasien yang dirawat selama satu tahun. Tren ini terus berlanjut, meningkatkan kemungkinan berkembangnya kejadian GI serius pada suatu waktu selama terapi. Namun, bahkan terapi jangka pendek bukan tanpa risiko.

Penelitian telah menunjukkan bahwa pasien dengan riwayat penyakit ulkus peptikum sebelumnya dan / atau perdarahan GI dan yang menggunakan NSAID, memiliki risiko lebih besar dari 10 kali lipat lebih tinggi untuk mengalami perdarahan GI dibandingkan pasien yang tidak memiliki faktor risiko ini. Selain riwayat penyakit ulkus di masa lalu, penelitian farmakoepidemiologi telah mengidentifikasi beberapa terapi bersama atau kondisi komorbid yang dapat meningkatkan risiko perdarahan GI seperti: pengobatan dengan *corticosteroid*, pengobatan dengan antikoagulan, durasi terapi NSAID yang lebih lama, merokok, alkoholisme, usia yang lebih tua, dan status kesehatan umum yang buruk.

Sebagian besar laporan kejadian GI fatal spontan adalah pada pasien lanjut usia atau lemah, dan oleh karena itu perawatan khusus harus diambil dalam merawat populasi ini.

Untuk meminimalkan risiko potensial untuk kejadian GI yang merugikan pada pasien yang diobati dengan NSAID, gunakan dosis efektif terendah untuk durasi sesingkat mungkin. Pasien dan dokter harus tetap waspada terhadap tanda dan gejala ulserasi dan perdarahan GI selama terapi NSAID dan segera memulai evaluasi dan pengobatan tambahan jika dicurigai ada kejadian GI yang serius. Ini harus mencakup penghentian NSAID sampai efek samping GI yang serius dikesampingkan. Untuk pasien berisiko tinggi, terapi alternatif yang tidak melibatkan NSAID harus dipertimbangkan.

#### Reaksi kulit yang serius

NSAID, termasuk *ibuprofen* dalam Maxigesic® IV, dapat menyebabkan reaksi merugikan kulit yang serius seperti dermatitis eksfoliatif, Stevens-Johnson Syndrome (SJS), dan nekrolisis epidermal toksik (NET), yang dapat berakibat fatal. Kejadian serius ini dapat terjadi tanpa peringatan. Beri tahu pasien tentang tanda-tanda dan gejala manifestasi kulit yang serius, dan hentikan Maxigesic® IV saat pertama kali muncul ruam kulit atau tanda-tanda hipersensitivitas lainnya.

#### Asma yang sudah ada sebelumnya

Pasien dengan asma mungkin memiliki asma yang sensitif terhadap *aspirin*. Penggunaan *aspirin* pada pasien dengan asma sensitif *aspirin* telah dikaitkan dengan bronkospasme berat, yang bisa berakibat fatal. Karena reaktivitas silang antara *aspirin* dan NSAID telah dilaporkan pada pasien yang sensitif terhadap *aspirin*, termasuk bronkospasme, Maxigesic® IV dikontraindikasikan pada pasien dengan bentuk sensitivitas *aspirin* ini dan harus digunakan dengan hati-hati pada semua pasien dengan asma yang sudah ada sebelumnya.

#### Efek oftalmologis

Penglihatan kabur atau berkurang, skotomata, dan perubahan penglihatan warna telah dilaporkan dengan *ibuprofen* oral. Hentikan *ibuprofen* jika pasien mengalami keluhan seperti itu, dan rujuk pasien untuk pemeriksaan oftalmologis yang mencakup lapangan visual sentral dan pengujian penglihatan warna.

#### Efek hepatis

.....

Peningkatan sedikit pada satu atau lebih tes hati dapat terjadi pada beberapa pasien yang menggunakan NSAID, termasuk *ibuprofen* dalam Maxigesic® IV. Abnormalitas laboratorium ini dapat berkembang, mungkin tetap tidak berubah, atau mungkin sementara dengan terapi berkelanjutan. Peningkatan ALT atau AST yang signifikan (sekitar tiga atau lebih kali dari batas atas normal) telah dilaporkan pada sejumlah kecil pasien dalam uji klinis dengan NSAID. Selain itu, kasus langka dari reaksi hati yang parah telah dilaporkan, termasuk penyakit kuning, hepatitis fulminan, nekrosis hati dan gagal hati, beberapa dengan hasil yang fatal. Seorang pasien dengan gejala dan / atau tanda-tanda yang menunjukkan disfungsi hati, atau dengan nilai-nilai tes hati yang abnormal, harus dievaluasi untuk bukti perkembangan reaksi hati yang lebih parah saat menjalani terapi dengan *ibuprofen*. Jika tanda dan gejala klinis konsisten dengan penyakit hati berkembang, atau jika manifestasi sistemik terjadi (mis., eosinofilia, ruam, dll.), Maxigesic® IV harus dihentikan.

#### Efek ginjal

Pemberian NSAID jangka panjang telah menyebabkan nekrosis papiler ginjal dan cedera ginjal lainnya. Toksisitas ginjal juga telah terlihat pada pasien yang prostaglandin ginjalnya memiliki peran kompensasi dalam pemeliharaan perfusi ginjal. Pada pasien-pasien ini, pemberian NSAID dapat menyebabkan penurunan pada pembentukan prostaglandin ginjal yang bersifat *dose-dependent* dan, kedua, pada aliran darah ginjal, yang dapat mempercepat dekomensasi ginjal. Pasien dengan risiko terbesar dari reaksi ini adalah mereka dengan gangguan fungsi ginjal, gagal jantung, disfungsi hati, mereka yang menggunakan diuretik, penghambat ACE, atau antagonis reseptor angiotensin, dan lansia. Penghentian terapi NSAID biasanya diikuti oleh pemulihan ke keadaan pra-pengobatan.

Perhatian juga disarankan pada pasien dengan penyakit ginjal yang sudah ada sebelumnya. Tidak ada informasi yang tersedia dari penelitian klinik terkontrol mengenai penggunaan Maxigesic® IV pada pasien dengan penyakit ginjal lanjut. Jika terapi Maxigesic® IV harus dimulai pada pasien dengan penyakit ginjal lanjut, pantau dengan cermat fungsi ginjal pasien.

#### Meningitis aseptik

Meningitis aseptik dengan demam dan koma telah diamati pada pasien yang menggunakan terapi *ibuprofen* oral. Meskipun bisa saja lebih mungkin terjadi pada pasien dengan *systemic lupus erythematosus* dan penyakit jaringan ikat yang terkait, telah dilaporkan pada pasien yang tidak memiliki penyakit kronik yang mendasari. Jika tanda atau gejala meningitis berkembang pada pasien dengan Maxigesic® IV, pertimbangkan apakah tanda atau gejala berhubungan dengan terapi *ibuprofen*.

#### Efek hematologis

Anemia dapat terjadi pada pasien yang menerima NSAID, termasuk *ibuprofen* dalam Maxigesic® IV. Ini mungkin disebabkan oleh retensi cairan, perdarahan saluran cerna yang tidak diketahui, atau efek yang belum sepenuhnya dipahami pada eritropoiesis. Pada pasien yang menjalani pengobatan jangka panjang dengan NSAID, termasuk *ibuprofen*, periksa hemoglobin atau hematokrit jika mereka menunjukkan tanda atau gejala anemia atau kehilangan darah.

NSAID menghambat agregasi platelet dan telah terbukti memperpanjang waktu perdarahan pada beberapa pasien. Tidak seperti *aspirin*, efeknya pada fungsi trombosit secara kuantitatif lebih ringan, durasinya lebih pendek, dan reversibel. Pantau secara hati-hati pasien yang mungkin terkena dampak negatif dari perubahan fungsi trombosit, seperti pasien dengan gangguan koagulasi atau pasien yang menerima antikoagulan.

#### Menyamarkan peradangan dan demam

Aktivitas farmakologi *ibuprofen* dalam Maxigesic® IV dalam mengurangi demam dan peradangan dapat mengurangi kegunaan tanda-tanda diagnostik ini dalam mendeteksi komplikasi dari kondisi yang diduga nyeri dan non-infeksius.

#### Reaksi anafilaktoid

Seperti NSAID lainnya, reaksi anafilaktoid dapat terjadi pada pasien tanpa riwayat paparan *ibuprofen* sebelumnya. Maxigesic® IV dikontraindikasikan pada pasien dengan triad *aspirin*. Kompleks gejala ini biasanya terjadi pada pasien asma yang mengalami rinitis dengan atau tanpa polip hidung, atau yang menunjukkan bronkospasme yang parah dan berpotensi fatal setelah minum *aspirin* atau NSAID lainnya.

#### Pasien yang menerima analgesia spinal atau epidural

Karena potensi perdarahan di sekitar sumsum tulang belakang memiliki konsekuensi serius, hati-hati jika mengobati pasien yang menjalani analgesia spinal dan epidural.

#### Pemantauan

Ulserasi dan perdarahan saluran GI serius dapat terjadi tanpa gejala peringatan, oleh karena itu dokter harus memantau tanda-tanda atau gejala perdarahan GI.

Pasien yang menjalani pengobatan jangka panjang dengan NSAID harus menjalani pemeriksaan hitung darah lengkap (FBC) dan profil kimia secara berkala. Jika tanda dan gejala klinis yang konsisten dengan penyakit hati atau ginjal berkembang, manifestasi sistemik terjadi (mis., eosinofilia, ruam), atau tes hati abnormal bertahan atau memburuk, hentikan Maxigesic® IV.

#### Perhatian khusus

Untuk menghindari eksaserbasi penyakit atau insufisiensi adrenal, pasien yang telah menjalani terapi *corticosteroid* yang lama harus mengurangi terapi mereka secara perlahan daripada menghentikan secara tiba-tiba jika produk yang mengandung *ibuprofen* ditambahkan ke dalam program perawatan.

#### Cairan in-house compounded

Maxigesic® IV telah diformulasikan secara khusus untuk memberikan cairan *paracetamol* dan *ibuprofen* yang stabil. Formulasi yang tersedia secara komersial dari masing-masing bahan aktif tidak boleh dicampur untuk menghasilkan pengganti Maxigesic® IV, karena presipitasi dapat terjadi.

#### Penggunaan pada lansia



Penurunan fungsi hati, ginjal, atau jantung, dan penyakit yang menyertai atau terapi obat lain, lebih umum pada populasi lansia. Selain itu, pasien usia lanjut berisiko tinggi mengalami efek samping GI yang serius. Pemilihan dosis pada pasien usia lanjut harus hati-hati.

#### Penggunaan pediatrik

Maxigesic® IV hanya diindikasikan untuk digunakan pada orang dewasa; keamanan dan efikasi pada anak-anak di bawah 18 tahun belum diketahui.

#### Efek pada tes laboratorium

Menggunakan sistem analitik saat ini, *paracetamol* tidak menyebabkan gangguan pada pemeriksaan laboratorium. Namun, ada beberapa metode tertentu yang memungkinkan terjadinya gangguan laboratorium, seperti dijelaskan di bawah ini:

##### Tes darah:

*Paracetamol* pada dosis yang dianjurkan tampaknya tidak mengganggu analisis glukosa menggunakan meter glukosa darah yang saat ini dipasarkan. Untuk perincian lebih lanjut, mungkin disarankan untuk menghubungi pabrik instrumentasi laboratorium tertentu.

##### Tes urin:

*Paracetamol* dalam dosis terapi dapat mengganggu penentuan asam *5-hydroxyindoleacetic acid* (5HIAA), yang menyebabkan hasil positif palsu. Penentuan yang salah dapat dihindari dengan menghindari konsumsi *paracetamol* beberapa jam sebelum dan selama pengumpulan spesimen urin.

#### Fertilitas, kehamilan dan menyusui

##### Efek pada fertilitas

Efek Maxigesic® IV pada kesuburan tidak diketahui.

*Paracetamol* intravena (diberikan sebagai *propacetamol*) tidak berpengaruh pada kesuburan tikus pada tingkat paparan sistemik (berdasarkan AUC) lebih dari dua kali yang diantisipasi dengan dosis klinis maksimum.

Pada tikus, kesuburan tidak dipengaruhi oleh pemberian diet *ibuprofen* 20 mg/kg/hari untuk jantan dan betina dari sebelum kawin hingga organogenesis, atau dengan pemberian oral pada betina hingga 180 mg/kg/hari selama kehamilan. Pada kelinci, pemberian *ibuprofen* oral 60 mg/kg/hari selama kehamilan dikaitkan dengan berkurangnya implantasi dan ukuran anak hidup, bersama dengan *maternotoxicity*; dosis tanpa efek adalah 20 mg/kg/hari.

##### Penggunaan dalam kehamilan Kategori C

Tidak ada penelitian yang memadai dan terkontrol dengan baik pada wanita hamil. Karena tidak ada informasi yang cukup tentang penggunaan Maxigesic® IV selama kehamilan, penggunaannya selama kehamilan atau pada pasien yang berencana untuk hamil dikontraindikasikan.

Data dari studi epidemiologi menunjukkan peningkatan risiko keguguran setelah penggunaan *inhibitor* sintesis prostaglandin pada awal kehamilan. Sebelum 30 minggu kehamilan, Maxigesic® IV harus digunakan selama kehamilan hanya jika potensi manfaat lebih besar dari potensi risiko pada janin. Sejak minggu ke-30 kehamilan, Maxigesic® IV dan NSAID lainnya dapat menyebabkan kerusakan pada janin dan harus dihindari oleh wanita hamil. NSAID menghambat sintesis prostaglandin dan, ketika diberikan selama bagian akhir kehamilan, dapat menyebabkan penutupan *ductus arteriosus* janin, kerusakan ginjal janin, penghambatan agregasi trombosit, dan menunda persalinan dan kelahiran. Perawatan berkelanjutan dengan NSAID selama trimester ke-tiga kehamilan hanya boleh diberikan pada indikasi yang kuat. Selama beberapa hari terakhir sebelum kelahiran yang diperkirakan, NSAID harus dihindari.

Tidak ada bukti kelainan perkembangan setelah pemberian *ibuprofen* oral pada tikus dan kelinci selama kehamilan pada masing-masing dosis hingga 180 dan 60 mg / kg / hari.

*Paracetamol* telah dikonsumsi oleh sejumlah besar wanita hamil dan wanita usia subur tanpa ada peningkatan frekuensi malformasi atau efek berbahaya langsung atau tidak langsung lainnya pada janin yang telah diamati.

Toksitas reproduksi dari *paracetamol* IV belum diuji secara langsung dalam penelitian pada hewan. Pemberian IV dosis maternotoxic dari *pro-drug*, *propacetamol*, untuk tikus hamil dan kelinci selama organogenesis meningkatkan kejadian *extranumerary* iga dan vertebra sakral (variasi normal pada spesies ini) sebanyak 0,7 kali lipat (kelinci; mg/m<sup>2</sup>) dan 7-lipat (tikus; AUC basis) paparan klinis maksimum yang diantisipasi untuk *paracetamol*. Signifikansi klinis dari temuan ini tidak diketahui. Tidak ada tanda-tanda toksitas sebelum / sesudah kelahiran yang diamati pada tikus yang diobati dengan *propacetamol* IV pada paparan maternal (berdasarkan AUC) lebih besar dari 3 kali lipat yang diantisipasi dengan dosis klinis maksimum.

##### Persalinan dan kelahiran

Efek Maxigesic® IV pada persalinan dan kelahiran pada wanita hamil tidak diketahui tetapi, berdasarkan farmakologi *ibuprofen* yang diketahui, pemberian tidak dianjurkan karena onset persalinan dapat ditunda dan durasi meningkat dengan kecenderungan perdarahan yang lebih besar pada ibu dan anak.

##### Penggunaan saat menyusui

Setelah pemberian oral, *paracetamol* diekskresikan ke dalam ASI dalam jumlah kecil. Tidak ada efek yang tidak diinginkan pada bayi menyusui yang telah dilaporkan.

Tidak ada tanda-tanda toksitas yang diamati pada anak-anak dari tikus yang menerima IV *propacetamol* postpartum pada paparan maternal (berdasarkan AUC) lebih dari dua kali yang diantisipasi dengan dosis klinis maksimum.

Tidak diketahui apakah *ibuprofen* dan / atau metabolitnya diekskresikan dalam ASI. Karena banyak obat diekskresikan dalam ASI dan karena potensi efek samping yang serius pada bayi menyusui dari *ibuprofen* IV, Maxigesic® IV dikontraindikasikan untuk digunakan pada ibu menyusui.

#### Efek pada kemampuan mengemudi dan menggunakan mesin

Pasien harus diperingatkan tentang potensi kantuk, pusing, berkunang-kunang, atau penglihatan kabur dan disarankan untuk tidak mengemudi atau mengoperasikan mesin jika gejala ini terjadi atau sampai kerentanan individual diketahui.

#### Interaksi dengan obat-obatan lain dan bentuk interaksi lainnya

##### Aminoglycoside

NSAID dapat mengurangi ekskresi *aminoglycoside*

##### Antikoagulan

Efek Maxigesic® IV pada persalinan dan kelahiran pada wanita hamil tidak diketahui tetapi, berdasarkan farmakologi *ibuprofen* yang diketahui, pemberian tidak dianjurkan karena onset persalinan dapat ditunda dan durasi meningkat dengan kecenderungan perdarahan yang lebih besar pada ibu dan anak.

Efek *warfarin* dan NSAID pada perdarahan GI adalah sinergis, sehingga pengguna kedua obat bersama-sama memiliki risiko lebih tinggi untuk pendarahan GI serius daripada pengguna kedua obat ini secara sendiri-sendiri.

#### **Obat-obatan antidiabetes**

Obat-obatan ini dapat berinteraksi dengan *ibuprofen*.

#### **Aspirin**

Ketika *ibuprofen* diberikan bersama dengan *aspirin*, ikatan protein *ibuprofen* berkurang, meskipun bersihan *ibuprofen* bebas tidak berubah. Signifikansi klinis dari interaksi ini tidak diketahui; namun, seperti NSAID lainnya, pemberian Maxigesic® IV dan *aspirin* secara bersamaan tidak direkomendasikan secara umum karena potensi peningkatan efek samping.

#### **Busulfan**

*Busulfan* dieliminasi dari tubuh melalui konjugasi dengan *glutathione*. Penggunaan bersamaan dengan *paracetamol* dapat menyebabkan penurunan bersihan *busulfan*.

#### **Glikosida jantung**

NSAID dapat memperburuk gagal jantung, mengurangi laju filtrasi glomerulus dan meningkatkan kadar glikosida jantung plasma. Karena itu perawatan harus dilakukan pada pasien yang diobati dengan glikosida jantung.

#### **Chloramphenicol**

*Paracetamol* dapat meningkatkan konsentrasi plasma *chloramphenicol*.

Kombinasi penggunaan *ACE-inhibitor* atau *angiotensin receptor antagonist*, obat anti-inflamasi dan diuretik *thiazide* NSAID dapat mengurangi efek antihipertensi dari *ACE-inhibitor*. Interaksi ini harus dipertimbangkan pada pasien yang menggunakan NSAID bersamaan dengan *ACE-inhibitor*. *Ibuprofen*, seperti NSAID lainnya, dapat mengurangi efek antihipertensi dari *ACE-inhibitor* dan *beta-blocker* dengan kemungkinan kehilangan kontrol tekanan darah dan dapat mengurangi efek natriuretik dari diuretik *thiazide* dan *furosemide*. Diuretik juga dapat meningkatkan risiko nefrotoksitas NSAID. Penggunaan kombinasi dari tiga golongan obat, *thiazide*, obat penghambat ACE (*ACE-inhibitor* atau *angiotensin receptor antagonist*) dan obat anti-inflamasi (NSAID atau *COX-2 inhibitor*) semuanya pada saat yang sama meningkatkan risiko kerusakan ginjal.

#### **Corticosteroid**

Peningkatan risiko perdarahan gastrointestinal.

#### **Cyclosporine atau tacrolimus**

Peningkatan risiko nefrotoksitas ketika digunakan dengan NSAID.

#### **Diffunisal**

Pemberian *diffunisal* bersamaan meningkatkan konsentrasi plasma *paracetamol* dan ini dapat meningkatkan hepatotoksitas.

#### **Diuretik**

Penelitian klinis dan pengamatan pasca-pemasaran menunjukkan bahwa *ibuprofen* dapat mengurangi efek natriuretik dari *furosemide* dan *thiazide* pada beberapa pasien. Respons ini telah dikaitkan dengan penghambatan sintesis prostaglandin ginjal. Selama terapi bersamaan dengan NSAID, amati pasien dengan cermat untuk tanda-tanda gagal ginjal, serta untuk memastikan kemanjuran diuretik.

#### **Agen penginduksi enzim**

Hati-hati terhadap penggunaan zat penginduksi enzim secara bersamaan. Zat-zat ini termasuk tetapi tidak terbatas pada: *barbiturate*, *isoniazide*, antikoagulan, *zidovudine*, *amoxicillin* + *clavulanic acid*, *carbamazepine*, dan *ethanol*. Induksi metabolisme *paracetamol* dari penginduksi enzim dapat menyebabkan peningkatan level metabolit hepatotoksik.

#### **Ekstrak herbal**

*Ginkgo biloba* dapat mempotensiasi risiko perdarahan dengan NSAID.

#### **Lithium**

Maxigesic® IV harus dihindari pada pasien yang menggunakan *lithium* karena NSAID telah menghasilkan peningkatan kadar litium plasma dan pengurangan bersihan *lithium* ginjal.

#### **Methotrexate**

NSAID telah dilaporkan secara kompetitif menghambat akumulasi *methotrexate* pada irisan ginjal kelinci. Ini menunjukkan bahwa NSAID dapat meningkatkan toksitas *methotrexate*. Berhati-hatilah saat NSAID diberikan bersamaan dengan *methotrexate*.

#### **Mifepristone**

NSAID tidak boleh digunakan selama 8-12 hari setelah pemberian *mifepristone* karena NSAID dapat mengurangi efek *mifepristone*.

#### **Phenytoin**

*Phenytoin* yang diberikan secara bersamaan dapat menyebabkan penurunan efektivitas *paracetamol* dan peningkatan risiko hepatotoksitas. Pasien yang menerima terapi *phenytoin* harus menghindari *paracetamol* dosis besar dan / atau kronik. Pasien harus dimonitor untuk bukti adanya hepatotoksitas. *Phenytoin* juga dapat berinteraksi dengan *ibuprofen*.



#### Probenecid

*Probenecid* menyebabkan pengurangan hampir 2 kali lipat dalam bersihan *paracetamol* dengan menghambat konjugasinya dengan asam glukuronat. Pengurangan dosis *paracetamol* harus dipertimbangkan untuk pengobatan bersamaan dengan *probenecid*. *Probenecid* juga dapat berinteraksi dengan *ibuprofen*.

#### Antibiotik quinolone

Data pada hewan menunjukkan bahwa NSAID dapat meningkatkan risiko kejang yang terkait dengan antibiotik *quinolone*. Pasien yang menggunakan NSAID dan *quinolone* mungkin memiliki risiko lebih tinggi terkena kejang.

#### Zidovudine

Peningkatan risiko toksisitas hematologis ketika NSAID diberikan dengan *zidovudine*. Ada bukti peningkatan risiko hemartrosis dan hematoma pada penderita hemofilia HIV (+) yang menerima pengobatan bersamaan dengan *zidovudine* dan *ibuprofen*.

#### Pemantauan

Ulserasi dan perdarahan saluran GI serius dapat terjadi tanpa gejala peringatan, oleh karena itu dokter harus memantau tanda-tanda atau gejala perdarahan GI.

Pasien yang menjalani pengobatan jangka panjang dengan NSAID harus memeriksakan *full blood count* (FBC) dan profil kimia secara berkala. Jika tanda dan gejala klinis yang konsisten dengan penyakit hati atau ginjal timbul, manifestasi sistemik terjadi (mis. eosinofilia, ruam), atau tes hati abnormal bertahan atau memburuk, hentikan *Maxigesic® IV*.

#### Efek samping (Efek yang tidak diinginkan)

##### Ringkasan profil keamanan

Uji klinik dengan *Maxigesic® IV* belum menunjukkan efek yang tidak diinginkan selain dari *paracetamol* saja atau *ibuprofen* saja.

Dalam studi fase III pada 276 pasien yang menjalani operasi bunionektomi, efek samping pengobatan / *treatment emergent adverse events* (TEAEs) yang paling umum muncul adalah gangguan pencernaan (38,8%), diikuti oleh gangguan sistem saraf (28,6%). Insiden TEAEs sebanding antara kelompok *Maxigesic® IV*, *ibuprofen*, *paracetamol* dan plasebo, dengan pengecualian muntah yang signifikan untuk perbandingan antara *Maxigesic® IV* dan *ibuprofen* atau plasebo (tetapi tidak *paracetamol*), menunjukkan bahwa muntah dilaporkan oleh pasien dalam kelompok *Maxigesic® IV* lebih disebabkan oleh komponen *paracetamol* kombinasi, daripada efek unik pada kombinasi (Tabel 1).

**Tabel 1: Efek samping pengobatan yang muncul secara umum.**

Kelas Sistem Organ Istilah	Maxigesic® IV N=75		Ibuprofen N=76		Paracetamol N=75		Plasebo N=50		Total N=276	
	Pasien	Kejadian	Pasien	Kejadian	Pasien	Kejadian	Pasien	Kejadian	Pasien	Kejadian
Semua Kelas, Semua istilah nilai p <sup>2</sup>	52 (69,3%)	142	58 (76,3%) 0,365	131	45 (60,0%) 0,305	112	39 (78,0%) 0,312	108	194 (70,3%)	493
Gastrointestinal disorders nilai p <sup>2</sup>	29 (38,7%)	66	32 (42,1%) 0,741	49	28 (37,3%) 1,000	47	18 (36,0%) 0,851	28	107 (38,8%)	190
Mual nilai p <sup>2</sup>	22 (29,3%)	37	26 (34,2%) 0,601	33	25 (33,3%) 0,725	28	16 (32,0%) 0,843	22	89 (32,2%)	120
Muntah nilai p <sup>2</sup>	16 (21,3%)	24	5 (6,6%) 0,010	8	11 (14,7%) 0,396	12	1 (2,0%) 0,001	1	33 (12,0%)	45
Gangguan sistem saraf nilai p <sup>2</sup>	23 (30,7%)	32	17 (22,4%) 0,273	21	20 (26,7%) 0,718	24	19 (38,0%) 0,442	30	79 (28,6%)	107
Pusing nilai p <sup>2</sup>	13 (17,3%)	18	7 (9,2%) 0,157	8	7 (9,3%) 0,229	8	8 (16,0%) 1,000	10	35 (12,7%)	44
Gangguan umum dan kondisi lokasi pemberian nilai p <sup>2</sup>	15 (20,0%)	22	17 (22,4%) 0,843	18	8 (10,7%) 0,173	9	13 (26,0%) 0,513	15	53 (19,2%)	64
Skin and subcutaneous tissue disorders nilai p <sup>2</sup>	11 (14,7%)	15	15 (19,7%) 0,519	17	10 (13,3%) 1,000	11	7 (14,0%) 1,000	14	43 (15,6%)	57

<sup>1</sup> Kejadian > 10% dalam grup total

<sup>2</sup> Fisher's two-sided exact test dengan *Maxigesic® IV*

#### Ringkasan tabulasi reaksi yang tidak diinginkan

Ringkasan TEAE yang disajikan dalam tabel disajikan pada Tabel 2 di bawah ini. TEAE ini konsisten dengan situasi pasca operasi dan penggunaan *paracetamol* atau *ibuprofen* untuk analgesia.

**Tabel 2: Ringkasan tabulasi dari treatment-emergent adverse events (diamati pada ≥5% dari setiap kelompok perlakuan).**

Istilah	Maxigesic® IV N=75		Ibuprofen N=76		Paracetamol N=75		Plasebo N=50		Total N=276	
	Pasien	Kejadian	Pasien	Kejadian	Pasien	Kejadian	Pasien	Kejadian	Pasien	Kejadian
Mual	22 (29,3%)	37	26 (34,2%)	33	25 (33,3%)	28	16 (32,0%)	22	89 (32,2%)	120
Muntah	16 (21,3%)	24	5 (6,6%)	8	11 (14,7%)	12	1 (2,0%)	1	33 (12,0%)	45
Pusing	13 (17,3%)	18	7 (9,2%)	8	7 (9,3%)	8	8 (16,0%)	10	35 (12,7%)	44
Nyeri Lokal Infus	10 (13,3%)	15	7 (9,2%)	8	0 (0,0%)	0	1 (2,0%)	1	18 (6,5%)	24
Gatal	5 (6,7%)	5	4 (5,3%)	4	3 (4,0%)	3	2 (4,0%)	2	14 (5,1%)	14
Somnolen	5 (6,7%)	5	6 (7,9%)	7	6 (8,0%)	7	3 (6,0%)	4	20 (7,2%)	23
Konstipasi	4 (5,3%)	4	4 (5,3%)	4	4 (5,3%)	4	4 (8,0%)	4	16 (5,8%)	16
Sakit kepala	4 (5,3%)	6	5 (6,6%)	5	5 (6,7%)	5	10 (20,0%)	11	24 (8,7%)	27
Hiperhidrosis	2 (2,7%)	2	4 (5,3%)	4	4 (5,3%)	4	3 (6,0%)	4	13 (4,7%)	14
Ekstravasasi lokasi Infus	2 (2,7%)	2	5 (6,6%)	5	2 (2,7%)	2	7 (14,0%)	8	16 (5,8%)	17
Penurunan nafsu makan	1 (1,3%)	1	1 (1,3%)	1	4 (5,3%)	4	2 (4,0%)	2	8 (2,9%)	8
Spasme otot	1 (1,3%)	1	0 (0,0%)	0	1 (1,3%)	1	4 (8,0%)	4	6 (2,2%)	6
Hot flush	0 (0,0%)	0	2 (2,6%)	2	2 (2,7%)	2	3 (6,0%)	3	7 (2,5%)	7

#### Overdosis

Ada risiko keracunan, terutama pada subjek usia lanjut, pada pasien dengan penyakit hati, dalam kasus alkoholisme kronis, pada pasien dengan kekurangan gizi kronis dan pada pasien yang menerima penginduksi enzim. Keracunan bisa berakibat fatal dalam kasus ini. Overdosis akut dengan *paracetamol* juga dapat menyebabkan nekrosis tubular ginjal akut.

#### Gejala

Gejala overdosis *paracetamol* umumnya muncul dalam 24 jam pertama dan terdiri dari mual, muntah, anoreksia, pucat dan sakit perut. Kerusakan hati dapat menjadi jelas 12 hingga 48 jam setelah konsumsi. Kelainan metabolisme glukosa dan asidosis metabolik dapat terjadi. Gagal ginjal akut dengan nekrosis tubular akut dapat terjadi jika tidak ada kerusakan hati yang parah. Aritmia jantung telah dilaporkan. Overdosis, 7,5 g atau lebih *paracetamol* dalam pemberian tunggal pada orang dewasa, menyebabkan hepatitis sitolitik cenderung menyebabkan nekrosis hati yang lengkap dan *irreversible*, mengakibatkan kegagalan hati akut atau fulminan, insufisiensi hepatoseluler, asidosis metabolik dan ensefalopati yang dapat menyebabkan koma dan kematian.

Secara bersamaan, peningkatan kadar transaminase hati (AST, ALT), *lactate dehydrogenase* dan bilirubin diamati bersama dengan penurunan kadar protrombin yang dapat muncul 12 hingga 48 jam setelah pemberian. Gejala klinis kerusakan hati biasanya jelas pada awalnya setelah dua hari, dan mencapai maksimum setelah 4 hingga 6 hari.

Tanda-tanda dan gejala berikut telah terjadi pada individu setelah overdosis *ibuprofen* oral: sakit perut, mual, muntah, kantuk, pusing, kejang, dan terkadang, kehilangan kesadaran.

#### Pengobatan

Nomogram Rumack-Matthews menghubungkan kadar *paracetamol* plasma dan waktu setelah konsumsi oral dengan keparahan yang diperkirakan dari cedera hati. Hubungan kadar *paracetamol* parenteral pada overdosis dengan toksisitas hati belum diteliti. Panduan atau protokol pengobatan berdasarkan overdosis *paracetamol* oral mungkin tidak secara akurat memprediksi kejadian toksisitas hati atau kebutuhan untuk terapi penawar racun pada overdosis Maxigesic® IV.

Tindakan darurat:

- Rawat inap segera.
- Sebelum memulai pengobatan, ambil darah untuk uji *paracetamol* plasma, sesegera mungkin setelah overdosis.
- Pengobatan overdosis *paracetamol* dapat mencakup antidotum *N-acetyl cysteine* (NAC) melalui jalur IV atau oral. Dalam overdosis oral *paracetamol* NAC diberikan, jika mungkin, sebelum 10 jam tetapi dapat memberikan beberapa tingkat perlindungan dari toksisitas hati bahkan setelah waktu ini. Waktu optimal untuk pemberian NAC dan durasi terapi yang diperlukan belum ditetapkan untuk overdosis Maxigesic® IV.
- Perawatan suportif.
- Tes hati harus dilakukan pada awal pengobatan dan diulang setiap 24 jam. Dalam kebanyakan kasus, transaminase hati kembali normal dalam satu hingga dua minggu dengan pemulihan penuh fungsi hati. Namun, dalam kasus yang sangat parah, transplantasi hati mungkin diperlukan.

Tidak ada tindakan khusus atau antidotum yang dikenal untuk mengobati overdosis *ibuprofen* akut.

#### SIFAT-SIFAT FARMAKOLOGI

##### Sifat farmakodinamik

Kelompok farmakoterapi: Analgesik dan Antipiretik lainnya, Anilida; Kode ATC: N02BE51.

##### Mekanisme kerja

Mekanisme yang pasti dari sifat analgesik dan antipiretik *paracetamol* belum diketahui; mungkin melibatkan aktivitas pusat dan perifer.

Mekanisme aksi *Ibuprofen*, seperti mekanisme NSAID lainnya, tidak sepenuhnya dipahami tetapi mungkin terkait dengan penghambatan *prostaglandin synthetase*.

Maxigesic® IV memiliki aktivitas antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik.

##### Efek farmakodinamik

Dalam studi fase III pada 276 pasien dengan setidaknya nyeri sedang setelah operasi bunionektomi, perbaikan nyeri dirasakan terjadi dalam 10 menit dan perbaikan nyeri yang bermakna terjadi dalam 75 menit setelah pemberian Maxigesic® IV. Efek analgesik puncak diperoleh pada 4 jam, sebelum efek perbaikan rasa sakit secara bertahap menurun ke tingkat yang lebih rendah pada 6 jam. Maxigesic® IV belum diteliti untuk mengurangi demam; namun, *paracetamol* dan *ibuprofen* memiliki sifat antipiretik.

##### Uji klinik

Dalam studi efikasi fase III pada 276 pasien dengan setidaknya nyeri sedang setelah operasi bunionektomi, analisis *primary endpoint* yaitu *time-adjusted Summed Pain Intensity Difference (SPID) 0-48 jam*, menunjukkan bahwa Maxigesic® IV (rata-rata = 23,41, SE = 2,50) memberikan efek perbaikan rasa sakit yang lebih efektif daripada plasebo (rata-rata = -1,30, SE = 3,07), *paracetamol* (rata-rata = 10,42, SE = 2,50) atau *ibuprofen* (rata-rata = 9,51, SE = 2,49), dengan tingkat signifikansi statistik yang bermakna ( $p < 0,001$ ).

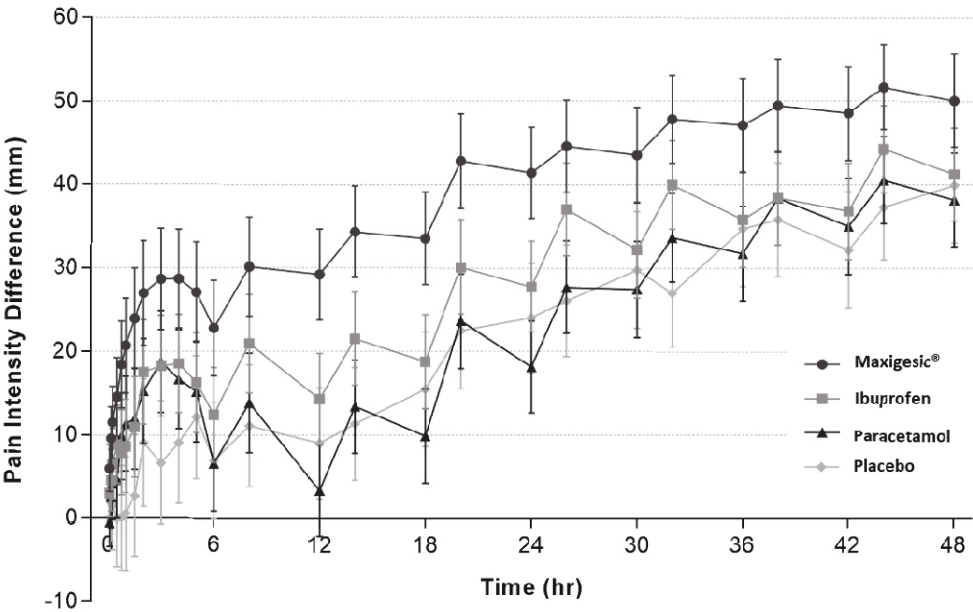


Tabel 3: Ringkasan *Time-adjusted SPID* (0-48 jam) berdasarkan Kelompok Pengobatan.

	Maxigesic® IV	Ibuprofen	Paracetamol	Placebo
	N=75	N=76	N=75	N=50
N	75	76	75	50
Mean (SE)	23,41 (2,89)	9,51 (2,53)	10,42 (2,49)	-1,30 (2,08)
Median	23,10	5,40	3,45	-4,00
Min ; Max	-34,08 ; 74,17	-30,68 ; 79,98	-26,78 ; 65,43	-22,42 ; 47,50
Mean Estimate (SE)	23,41 (2,50)	9,51 (2,49)	10,42 (2,50)	-1,30 (3,07)
95% Confidence Interval	18,48 ; 28,34	4,61 ; 14,40	5,49 ; 15,35	-7,33 ; 4,74
Difference Estimate (SE)	-	13,90 (3,53)	12,99 (3,54)	24,71 (3,96)
95% Confidence Interval	-	6,95 ; 20,85	6,02 ; 19,96	16,92 ; 32,50
nilai p	-	<0,001	<0,001	<0,001

Gambar 1 di bawah ini menunjukkan perbedaan intensitas nyeri selama periode pengobatan 48 jam. Seperti yang ditunjukkan pada Gambar, Maxigesic® IV memberikan efektivitas penghilang rasa sakit yang umumnya lebih besar daripada plasebo, paracetamol dan ibuprofen selama periode ini.

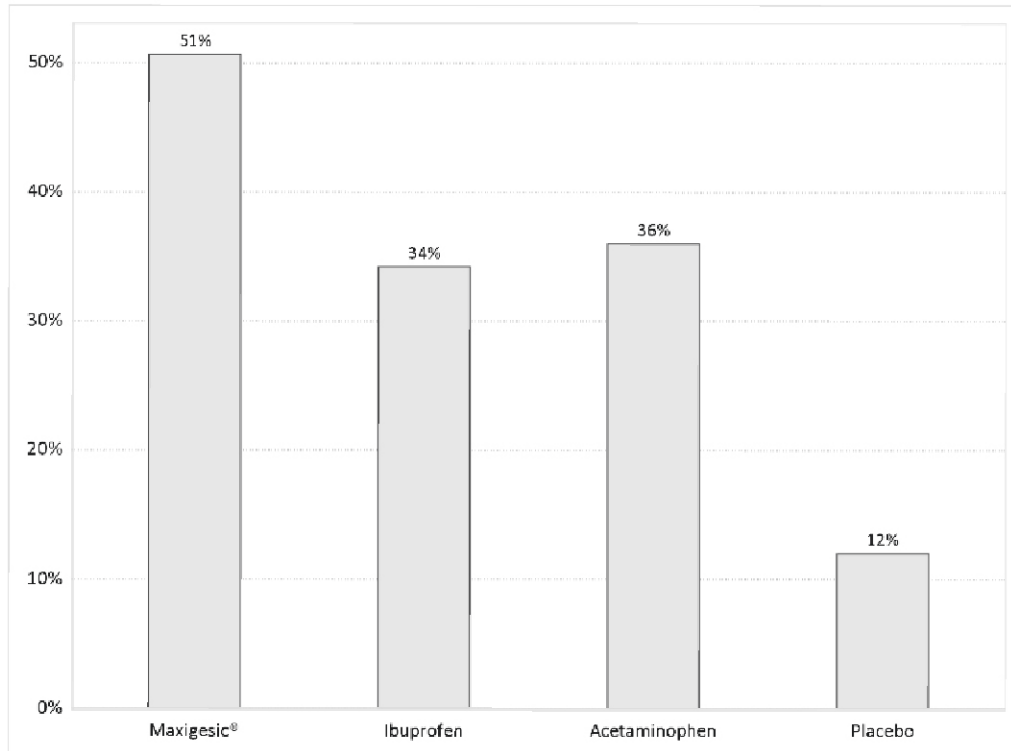
Gambar 1: Perbedaan intensitas nyeri selama periode perawatan 48 jam.



Note: Acetaminophen = paracetamol.

Tingkat respons tertinggi diamati pada pasien yang diobati dengan Maxigesic® IV, dengan 51% pasien mencapai setidaknya 50% pengurangan dari nyeri awal (Gambar 2).

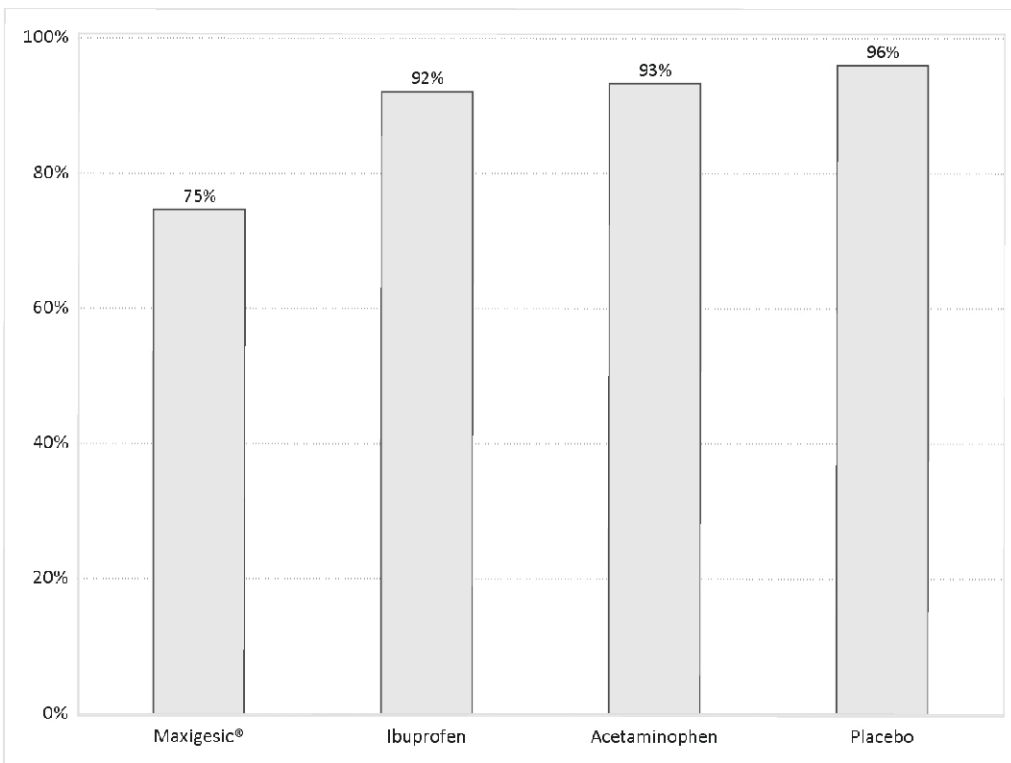
**Gambar 2: Tingkat respons berdasarkan kelompok perlakuan**



Catatan: *Acetaminophen* = *paracetamol*.

Lebih sedikit pasien dalam kelompok Maxigesic® IV (75%) memerlukan *rescue medication* (*oxycodone* atau *morphine*) dibandingkan dengan 92% pasien dalam kelompok *ibuprofen*, 93% pasien dalam kelompok *paracetamol* dan 96% pada kelompok plasebo.

**Gambar 3: Proporsi pasien yang membutuhkan *rescue medication***



Catatan: *Acetaminophen* = *paracetamol*.

Selama 48 jam seluruh periode pengobatan tersamar ganda, *median oral morphine milligram equivalent* (MME) dari semua *rescue medication* yang dikonsumsi paling rendah pada kelompok Maxigesic® IV (30 mg), dan lebih rendah daripada konsumsi di kelompok *ibuprofen* (43,5 mg,  $p = 0,008$ ), *paracetamol* (45 mg,  $p = 0,004$ ) dan kelompok plasebo (67,5 mg,  $p < 0,001$ ).

#### Sifat farmakokinetik

##### Absorpsi

Maxigesic® IV diberikan secara infus 15 menit, dan konsentrasi plasma puncak dari masing-masing obat tercapai pada akhir infus. Dua obat aktif dalam Maxigesic® IV mencapai kadar plasma puncak dalam jangka waktu yang sama dan memiliki waktu paruh plasma yang serupa.



Parameter farmakokinetik Maxigesic® IV, sebagaimana diketahui melalui penelitian pada 29 sukarelawan sehat, disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4: Rerata (SD) parameter farmakokinetik *paracetamol* dan *ibuprofen* pada masing-masing kelompok perlakuan.

	Perlakuan (Mean ± SD)			
<i>Paracetamol</i>	Maxigesic IV (Perlakuan A)	Paracetamol IV (Perlakuan B)	Maxigesic IV Half dose (Perlakuan D)	Maxigesic Tablets (Perlakuan E)
$C_{max}$ (ng/mL)	26709,57 ± 5814,74	26236,06 ± 5430,52	12880,39 ± 2553,15	14907,16 ± 6255,10
$AUC_{0-1}$ (ng.h/mL)	37553,97 ± 9816,96	35846,20 ± 8734,15	18327,40 ± 4758,34	34980,80 ± 9430,21
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	39419,95 ± 10630,63	37651,43 ± 9454,60	19337,01 ± 5146,46	37023,82 ± 10388,31
$T_{max}$ (jam)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,02	0,73 ± 0,42
$t_{1/2}$ (jam)	2,39 ± 0,27	2,38 ± 0,25	2,44 ± 0,25	2,51 ± 0,33
<i>Ibuprofen</i>	Maxigesic IV (Perlakuan A)	Ibuprofen IV (Perlakuan C)	Maxigesic IV Half dose (Perlakuan D)	Maxigesic Tablets (Perlakuan E)
$C_{max}$ (ng/mL)	39506,69 ± 6874,06	40292,97 ± 7460,04	20352,05 ± 3090,87	19637,38 ± 5178,29
$AUC_{0-1}$ (ng.jam/mL)	73492,69 ± 16509,61	72169,59 ± 15608,70	39642,48 ± 9679,16	70417,75 ± 16260,16
$AUC_{0-\infty}$ (ng.jam/mL)	74743,31 ± 17388,69	73410,65 ± 16500,76	40333,88 ± 10240,30	72202,48 ± 17445,46
$T_{max}$ (jam)	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,49 ± 0,89
$t_{1/2}$ (jam)	1,88 ± 0,28	1,87 ± 0,27	1,88 ± 0,30	1,99 ± 0,36

Parameter farmakokinetik serupa setelah dosis tunggal Maxigesic® diberikan baik secara intravena atau oral, kecuali  $C_{max}$  dari formulasi intravena dua kali dari formulasi oral dan, seperti yang diharapkan,  $T_{max}$  setelah pemberian intravena dicapai lebih cepat (dalam 15 menit) dibandingkan dengan formulasi oral.

Bioavailabilitas relatif *paracetamol* (93,73%) dan *ibuprofen* (96,60%) mengkonfirmasi kesetaraan farmakokinetik dari formulasi Maxigesic® oral dan intravena.

#### Distribusi

*Paracetamol* didistribusikan ke sebagian besar jaringan tubuh. *Ibuprofen* sangat terikat protein.

#### Metabolisme

*Paracetamol* dimetabolisme secara luas di hati dan diekskresikan dalam urin, terutama sebagai konjugat glukuronida dan sulfat yang tidak aktif. Kurang dari 5% diekskresikan tidak berubah. Metabolit *paracetamol* termasuk zat antara terhidroksilasi minor yang memiliki aktivitas hepatotoksik. Zat antara yang aktif ini didetoksifikasi dengan konjugasi dengan *glutathione*, namun dapat terakumulasi setelah overdosis *paracetamol* dan jika tidak diobati berpotensi menyebabkan kerusakan hati yang parah dan bahkan ireversibel.

*Paracetamol* dimetabolisasikan secara berbeda oleh bayi prematur, bayi baru lahir, dan anak kecil dibandingkan dengan orang dewasa, konjugat sulfat yang paling dominan.

*Ibuprofen* sangat terikat (90-99%) dengan protein plasma dan secara luas dimetabolisme menjadi senyawa tidak aktif di hati, terutama oleh glukuronidasi.

Obat aktif dimetabolisme oleh jalur yang berbeda dan studi farmakokinetik yang dilakukan dengan Maxigesic® IV mengkonfirmasi bahwa pemberian bersama *paracetamol* dan *ibuprofen* tidak mengubah farmakokinetik dari salah satu bahan ketika diberikan secara intravena atau oral.

#### Ekskresi

Waktu paruh eliminasi *paracetamol* bervariasi dari sekitar 1 hingga 3 jam.

Baik metabolit tidak aktif dan sejumlah kecil *ibuprofen* yang tidak berubah diekskresikan dengan cepat dan sepenuhnya oleh ginjal, dengan 95% dari dosis yang diberikan dieliminasi dalam urin dalam waktu empat jam konsumsi. Waktu paruh eliminasi *ibuprofen* berada dalam kisaran 1,9 hingga 2 jam.

### 5.3 Data keamanan preklinik

Dalam studi toksisitas dosis tunggal dan berulang yang dilakukan pada tikus, pemberian bersama *paracetamol* dan *ibuprofen* pada rasio yang sesuai dengan yang terdapat pada Maxigesic® IV (misalnya pada rasio *paracetamol*-ke-*ibuprofen* 3,3 banding 1) dan pada tingkat dosis kira-kira sama dengan yang akan diterima pasien ketika menggunakan Maxigesic® IV pada dosis maksimum yang disarankan tidak meningkatkan risiko GI atau toksisitas ginjal.

Efek dosis tunggal Maxigesic® IV intravena atau perivena dalam studi iritasi lokal akut pada kelinci jantan menunjukkan bahwa Maxigesic® IV memiliki sedikit potensi untuk menghasilkan iritasi lokal ketika diberikan secara intravena pada tingkat dosis yang direkomendasikan. Selain itu ketika melakukan penilaian kompatibilitas darah *in vitro*, tidak ada hemolisis tambahan, flokulasi / presipitasi protein plasma yang diamati dengan Maxigesic® IV dibandingkan dengan *paracetamol* IV atau *ibuprofen* IV saja.

#### Genotoksitas

*Paracetamol* tidak bersifat mutagenik dalam uji mutagenisitas bakteri, tetapi bersifat klastogenik dalam sistem uji sel mamalia secara *in vitro* (tikus TK, limfosit manusia) dan dalam uji mikronukleus tikus *in vivo*. Efek klastogenik tergantung pada dosis, dan mekanisme tampaknya melibatkan penghambatan sintesis DNA replikatif dan reduktase ribonukleotida pada dosis ambang batas di atas. Signifikansi klinis dari temuan klastogenik adalah belum jelas karena temuan positif *in vivo* hanya terjadi pada paparan (sekitar 8 kali paparan klinis maksimum yang diantisipasi, berdasarkan *Cmax*) lebih besar dari pada hepatotoksitas, dan pada dosis yang dikaitkan dengan sitotoksitas yang signifikan.

*Ibuprofen* tidak bersifat mutagenik dalam uji mutasi gen bakteri *in vitro* dengan atau tanpa aktivasi metabolisme. Respons positif yang lemah diamati dalam pengujian *Sister Chromatid Exchange* (SCE) di sel-sel sumsum tulang tikus dengan dosis oral 270 mg/kg dan pada dosis intraperitoneal 50 dan 100 mg/kg, tanpa efek pada dosis 25 mg / kg.

#### Karsinogenesis

Tidak ada bukti potensi karsinogenik yang diamati untuk *paracetamol* dalam studi oral jangka panjang pada tikus (hingga 3000 mg/m<sup>2</sup>/hari, mirip dengan paparan manusia) dan tikus jantan (hingga 1800 mg/m<sup>2</sup>/hari, 0,7 kali paparan manusia). Bukti ekuivokal potensi karsinogenik (leukemia sel mononuklear) diamati hanya pada tikus betina pada 1900 mg/m<sup>2</sup>/hari, atau 0,7 kali paparan klinis maksimum yang diantisipasi berdasarkan mg/m<sup>2</sup>.

Tidak ada bukti karsinogenesis pada mencit dan tikus yang diobati dengan *ibuprofen* secara oral pada masing-masing dosis hingga 100 mg/kg/hari selama 80 minggu dan 60 mg/kg/hari selama dua tahun.

#### Umur simpan

24 bulan.

#### Sifat dan kandungan kemasan

Maxigesic® IV disediakan dalam vial kaca bening 100 mL, ditutup dengan sumbat karet abu-abu dan tutup *flip-off* aluminium, dalam kemasan berisi 10 vial. Setiap vial berisi cairan yang dilebihkan sedikit (antara 100,5-104,2 mL) untuk memastikan pengambilan sesuai klaim label.

#### Kemasan

Dus, 10 vial @ 100 mL

No. Reg.

Simpan di bawah suhu 25°C.

Jangan dimasukkan dalam lemari es atau dibekukan.

Lindungi dari cahaya.

Jauhkan dari jangkauan anak-anak.

**HARUS DENGAN RESEP DOKTER**



A Kalbe Company

Diproduksi oleh :

S.M.Farmaceutici SRL Italy untuk

**AFT Pharmaceuticals, New Zealand**

Diimpor oleh :

**PT DANKOS FARMA Jakarta - Indonesia**



**PATIENT INFORMATION LEAFLET MAXIGESIC® IV**  
**Cairan untuk infus vial 100 mL**  
**Untuk penggunaan intravena (I.V.)**  
**Paracetamol / Ibuprofen Sodium Dihydrate**

Bacalah seluruh *leaflet* ini dengan hati-hati sebelum Anda mulai menggunakan obat ini untuk mendapatkan informasi yang penting untuk Anda.

- Simpanlah *leaflet* ini. Anda mungkin perlu membacanya lagi.
- Jika Anda memiliki pertanyaan di luar *leaflet* ini, tanyakan kepada dokter atau apoteker.
- Obat ini hanya diresepkan untuk Anda. Jangan memberikan obat ini untuk digunakan oleh orang lain karena dapat memberikan efek yang buruk walaupun orang tersebut memiliki penyakit dengan gejala yang sama seperti Anda.
- Jika Anda mengalami efek samping, konsultasikan kepada dokter atau apoteker. Efek samping yang dimaksud adalah termasuk efek samping lain yang tidak tertulis dalam informasi untuk pasien ini.

Daftar isi *leaflet*:

1. Apa itu MAXIGESIC® IV dan kegunaan dari MAXIGESIC® IV?
2. Apa saja yang perlu Anda ketahui sebelum menggunakan MAXIGESIC® IV?
3. Bagaimana aturan pakai MAXIGESIC® IV?
4. Efek samping yang mungkin terjadi?
5. Cara penyimpanan MAXIGESIC® IV?
6. Isi Kemasan dan informasi lainnya?

**1. Apa itu MAXIGESIC® IV dan kegunaan dari MAXIGESIC® IV?**

MAXIGESIC® IV memiliki kandungan obat *paracetamol* 1000 mg/*ibuprofen* 300 mg. *Ibuprofen* adalah obat anti-inflamasi non-steroid (NSAID) yang bekerja dengan cara menghambat enzim *prostaglandin synthetase* sehingga mengurangi kadar prostaglandin. Mekanisme yang pasti dari sifat analgesik dan antipiretik *paracetamol* belum diketahui; mungkin melibatkan aktivitas pusat dan tepi. MAXIGESIC® IV diindikasikan pada orang dewasa untuk menghilangkan nyeri akut sedang setelah operasi, di mana rute pemberian intravena dianggap perlu secara klinis.

**2. Apa saja yang perlu Anda ketahui sebelum menggunakan MAXIGESIC® IV?**

**Jangan menggunakan MAXIGESIC® IV jika Anda:**

- memiliki riwayat hipersensitivitas terhadap zat aktif atau terhadap salah satu zat yang terkandung dalam obat ini.
- aktif mengonsumsi alkohol, karena konsumsi alkohol berlebih yang kronik dapat meningkatkan risiko efek samping ke hati dari *paracetamol* (karena komponen *paracetamol*).
- mengalami asma, gatal-gatal, atau reaksi alergi setelah minum *aspirin* atau NSAID lainnya. Reaksi alergi yang parah dan terkadang fatal terhadap NSAID telah dilaporkan pada pasien tersebut.
- mengalami tindakan operasi *coronary artery bypass graft* (CABG).
- memiliki gangguan fungsi ginjal, gangguan fungsi hati, masalah jantung atau gagal jantung;
- mengalami perdarahan gastrointestinal aktif, tukak lambung atau gangguan lambung lainnya;
- mengalami cedera tulang belakang;
- sedang hamil atau pada pasien yang berencana untuk hamil;
- sedang menyusui.

**Peringatan dan Perhatian**

Konsultasikan kepada dokter atau apoteker sebelum menggunakan MAXIGESIC® IV, beritahukan kepada dokter Anda jika Anda memiliki riwayat kondisi sebagai berikut:

- Kerusakan hati  
Karena insufisiensi fungsi hati, malnutrisi kronis, atau dehidrasi dapat meningkatkan risiko terhadap kerusakan hati setelah pemberian MAXIGESIC® IV.
- Hipertensi
- Penyakit jantung
- Gangguan pencernaan
- Alergi terhadap obat golongan NSAID
- Asma
- Gangguan fungsi ginjal

**Menyamarkan peradangan dan demam**

Aktivitas *farmakologi ibuprofen* dalam MAXIGESIC® IV dalam mengurangi demam dan peradangan dapat mengurangi kegunaan tanda-tanda diagnostik ini dalam mendeteksi komplikasi dari penyakit yang diduga nyeri dan non-infeksius.

**Penggunaan pada lansia**

Penurunan fungsi hati, ginjal, atau jantung, dan penyakit yang menyertai atau terapi obat lain, lebih umum pada populasi lansia. Selain itu, pasien usia lanjut berisiko tinggi mengalami efek samping GI yang serius. Pemilihan dosis pada pasien usia lanjut harus hati-hati.

**Penggunaan pediatrik**

MAXIGESIC® IV hanya diindikasikan untuk digunakan pada orang dewasa; keamanan dan efektivitas pada anak-anak di bawah 18 tahun belum diketahui.

#### **Fertilitas, kehamilan dan menyusui**

Beritahukan dokter Anda jika anda sedang hamil, sedang menyusui atau sedang dalam rencana hamil sebelum menggunakan MAXIGESIC® IV.

#### **Efek pada fertilitas**

Efek MAXIGESIC® IV pada kesuburan tidak diketahui.

#### **Penggunaan dalam kehamilan: Kategori C**

Tidak ada penelitian yang memadai dan terkontrol dengan baik pada wanita hamil.

Karena tidak ada informasi yang cukup tentang penggunaan MAXIGESIC® IV selama kehamilan, penggunaannya selama kehamilan atau pada pasien yang berencana untuk hamil dikontraindikasikan.

#### **Persalinan dan kelahiran**

Efek MAXIGESIC® IV pada persalinan dan kelahiran pada wanita hamil tidak diketahui tetapi, berdasarkan farmakologi ibuprofen yang diketahui, pemberian tidak dianjurkan karena onset persalinan dapat ditunda dan durasi meningkat dengan kecenderungan perdarahan yang lebih besar pada ibu dan anak.

#### **Penggunaan saat menyusui**

Setelah pemberian oral, paracetamol diekskresikan ke dalam ASI dalam jumlah kecil. Tidak ada efek yang tidak diinginkan pada bayi menyusui yang telah dilaporkan. Tidak diketahui apakah ibuprofen dan / atau metabolitnya diekskresikan dalam ASI. Karena banyak obat diekskresikan dalam ASI dan karena potensi efek samping yang serius pada bayi menyusui dari ibuprofen IV, MAXIGESIC® IV dikontraindikasikan untuk digunakan pada ibu menyusui.

#### **Efek pada kemampuan mengemudi dan menggunakan mesin**

Pasien harus diperingatkan tentang potensi kantuk, pusing, berkunang-kunang, atau penglihatan kabur dan disarankan untuk tidak mengemudi atau mengoperasikan mesin jika gejala ini terjadi atau sampai kerentanan individual diketahui.

### **3. Aturan Pakai MAXIGESIC® IV**

Selalu menggunakan MAXIGESIC® IV sesuai dengan anjuran dokter atau apoteker. Tanyakan kembali kepada dokter atau apoteker jika Anda tidak yakin. Dosis MAXIGESIC® IV yang direkomendasikan, sesuai dengan indikasi pada keterangan di bawah ini di mana dokter Anda dapat meresepkan dosis MAXIGESIC® IV yang bervariasi sesuai kebutuhan Anda.

#### **Dosis**

Berikan satu vial (100 mL) MAXIGESIC® IV sebagai infus 15 menit setiap 6 jam, sesuai kebutuhan. Jangan melebihi dosis harian *paracetamol* 4000 mg (4 g).

#### **Cara pemberian**

MAXIGESIC® IV harus diberikan sebagai infus intravena 15 menit.

Periksa secara visual MAXIGESIC® IV untuk mencari adanya partikel dan perubahan warna sebelum pemberian, kapan pun cairan dan wadah memungkinkan. Jika diamati adanya partikel buram, perubahan warna atau partikulat asing lainnya, cairan tidak boleh digunakan.

MAXIGESIC® IV hanya boleh digunakan pada satu pasien pada sekali penggunaan. Tidak mengandung pengawet antimikroba. Cairan yang tidak digunakan harus dibuang.

Seperti halnya semua cairan untuk infus yang disajikan dalam botol kaca, harus diingat bahwa pemantauan ketat diperlukan terutama pada akhir infus, terlepas dari rute pemberian. Pemantauan ini pada akhir perfusi berlaku khususnya untuk infus rute sentral, untuk menghindari emboli udara.

Dianjurkan untuk pemberian MAXIGESIC® IV jarum suntik atau set pemberian dengan diameter sama dengan atau di bawah 0,8 mm harus digunakan untuk pengambilan sampel cairan. Selain itu, direkomendasikan untuk menusukkan jarum di lokasi yang dirancang khusus untuk memasukkan jarum. Jika rekomendasi ini tidak dipatuhi maka ada kemungkinan tutup botol bisa menjadi rusak.

Untuk memudahkan pemberian, label yang menempel pada botol MAXIGESIC® IV memungkinkan untuk penggantungan.

Jika Anda memiliki pertanyaan lebih lanjut mengenai penggunaan obat ini, tanyakan dokter Anda atau apoteker.

#### 4. Efek samping yang mungkin terjadi

Seperti obat-obatan lainnya, obat ini dapat menyebabkan efek samping, walaupun tidak semua orang dapat mengalaminya. Sebagian besar efeknya derajat ringan-sedang. Namun, beberapa dapat menjadi serius dan membutuhkan terapi.

**Segera beritahukan dokter Anda jika Anda mengalami beberapa efek samping serius berikut:**

- Kemerahan derajat berat, atau tanda reaksi alergi lainnya.
- Wajah, kaki, tangan, bengkak.
- Gangguan bernapas, menelan.
- Napas pendek dengan aktivitas fisik atau saat berbaring atau bengkak pada kaki.

**Segera mungkin beritahukan dokter Anda jika Anda mengalami hal berikut:**

- Mual
- Muntah
- Pusing
- Nyeri pada Lokasi Infus
- Gatal
- Somnolen (mengantuk)
- Konstipasi
- Sakit kepala
- Keringat berlebihan
- Bengkak pada lokasi infus
- Penurunan nafsu makan
- Spasme (kram) otot
- Hot flush

Efek samping yang telah disebutkan di atas, bisa terdapat pada daftar efek samping di bawah ini, yang telah diamati dengan MAXIGESIC® IV.

#### Melaporkan Efek Samping

Jika Anda mengalami efek samping, bicarakan kepada dokter atau apoteker. Termasuk berbagai efek samping yang tidak tercantum di dalam *leaflet* ini.

#### 5. Cara penyimpanan MAXIGESIC® IV

- Jauhkan obat ini dari jangkauan anak-anak.
- Simpan produk ini di kulkas pada suhu di bawah 25°C. Jangan dibekukan.
- Jangan menggunakan obat ini setelah tanggal kedaluwarsa yang tertera pada karton/ kemasan.

#### 6. Isi Kemasan dan Informasi lainnya

##### Apa kandungan dari MAXIGESIC® IV?

Bahan aktifnya adalah *paracetamol* dan *ibuprofen*. Komponen lainnya adalah *Cysteine hydrochloride monohydrate*, *dibasic sodium phosphate dihydrate*, *mannitol*, *hydrochloric acid* (untuk penyesuaian pH), *sodium hydroxide* (untuk penyesuaian pH), *water for injection*.

##### Seperti apakah kemasan MAXIGESIC® IV dan isi kemasannya?

MAXIGESIC® IV disediakan dalam vial kaca bening 100 mL, ditutup dengan sumbat karet abu-abu dan tutup *flip-off* aluminium, dalam kemasan ukuran 10 vial. Setiap vial berisi cairan yang dilebihkan sedikit (antara 100,5-104,2 mL) untuk memastikan pengambilan sesuai klaim label.

Kemasan:

Dus, 10 vial @ 100 mL

No. Reg.

**HARUS DENGAN RESEP DOKTER**





---

Diproduksi oleh :  
S.M.Farmaceutici SRL Italy untuk  
**AFT Pharmaceuticals, New Zealand**  
Diimpor oleh :  
**PT DANKOS FARMA Jakarta - Indonesia**