

500 mg**VIÊN NÉN SÙI BỘT**

2

Đổ thuốc xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi sử dụng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất: Paracetamol 500 mg

Thành phần tá dược: Acid citric khan, Natri carbonat khan, Natri hydrogen carbonat, Sorbitol, Natri saccharin, Natri docusat, Povidon, Natri benzoat, vừa đủ cho một viên nén sủi bọt.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén sủi bọt màu trắng có vạch chia và vát cạnh.

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Thuốc dùng điều trị triệu chứng đau từ nhẹ đến vừa và/hoặc sốt như đau đầu, tình trạng như cúm, đau răng, nhức mỏi cơ, đau bụng kinh. Thuốc dùng điều trị cho người lớn và trẻ em cân nặng từ 13 kg trở lên.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Dạng thuốc này chỉ dùng cho người lớn và trẻ em có cân nặng từ 13 kg trở lên (khoảng 2 tuổi trở lên).

LIỀU DÙNG PHẢI ĐƯỢC TÍNH THEO CÂN NẶNG CỦA TRẺ. Tuổi thích hợp tương ứng với cân nặng được trình bày bên dưới chỉ để tham khảo. Để tránh nguy cơ quá liều, cần kiểm tra và xác nhận các thuốc dùng kèm (bao gồm cả thuốc kê đơn và không kê đơn) không chứa paracetamol.

EFFERALGAN có nhiều dạng phân liều khác nhau để điều trị thích hợp tùy theo cân nặng của từng trẻ.

EFFERALGAN nên được dùng ở liều từ 10 - 15 mg/kg/liều, mỗi 4 đến 6 giờ, đến tổng liều tối đa mỗi ngày là 60 mg/kg/ngày.

Bảng liều dùng bên dưới dùng để tham khảo.

Cân nặng (kg)	Tuổi thích hợp*	Hàm lượng Paracetamol / liều (mg)	Số viên nén sủi bọt / liều	Khoảng cách giữa các lần dùng thuốc	Liều tối đa mỗi ngày
13 đến 20	2 đến 7 tuổi	250	1/2 viên	6 giờ	1000 mg (4 x 1/2 viên)
21 đến 25	6 đến 10 tuổi	250	1/2 viên	tối thiểu 4 giờ	1500 mg (6 x 1/2 viên)
26 đến 40	8 đến 13 tuổi	500	1 viên	6 giờ	2000 mg (4 viên)
41 đến 50	12 đến 15 tuổi	500	1 viên	tối thiểu 4 giờ	3000 mg (6 viên)
Người lớn và trẻ em trên 50 kg	từ 15 tuổi trở lên	500 - 1000	1 - 2 viên	tối thiểu 4 giờ	3000 mg (6 viên)

* Khoảng tuổi thích hợp tương ứng với cân nặng chỉ để tham khảo. Độ tuổi được xác định dựa vào đường cong tăng trưởng tiêu chuẩn của địa phương.

Đối với người lớn và trẻ em có cân nặng > 50 kg, thông thường không cần thiết vượt quá 3000 mg paracetamol một ngày (khoảng 6 viên một ngày). Tuy nhiên, trong trường hợp đau nhiều và theo khuyến cáo của bác sĩ, tổng liều dùng tối đa có thể tăng đến 4000 mg paracetamol một ngày (khoảng 8 viên một ngày). Luôn luôn đảm bảo khoảng cách tối thiểu giữa mỗi lần dùng thuốc là 4 giờ.

Tuy vậy:

- Liều cao hơn 3000 mg paracetamol một ngày phải có ý kiến của bác sĩ.
- **KHÔNG BAO GIỜ ĐƯỢC DÙNG HƠN 4000 MG PARACETAMOL TRONG MỘT NGÀY** (có tính đến tất cả các thuốc có chứa paracetamol).

Liều tối đa khuyến cáo:

- Với trẻ em cân nặng dưới 40 kg, tổng liều paracetamol không được vượt quá 60 mg/kg/ngày.
- Với trẻ em cân nặng từ 41 - 50 kg, tổng liều paracetamol không được vượt quá 3 g mỗi ngày.
- Với người lớn và trẻ em cân nặng trên 50 kg, **TỔNG LIỀU PARACETAMOL KHÔNG ĐƯỢC VƯỢT QUÁ 4000 MG MỖI NGÀY.**

Suy thận

Ở bệnh nhân suy thận nặng, khoảng cách tối thiểu giữa mỗi lần dùng thuốc nên được điều chỉnh theo bảng sau:

Độ thanh thải Creatinin	Khoảng cách dùng thuốc
Cl $\geq$ 50 mL/phút	4 giờ
Cl 10 - 50 mL/phút	6 giờ
Cl <10 mL/phút	8 giờ

Suy gan

Ở bệnh nhân bệnh gan mạn tính còn bù hoặc ở thể hoạt động, đặc biệt ở những bệnh nhân suy tể bào gan, nghiện rượu mạn tính, suy dinh dưỡng kéo dài (kém dự trữ glutathion ở gan), hội chứng Gilbert (vàng da không tan máu có tính gia đình), và mất nước, liều dùng paracetamol không nên vượt quá 3 g/ngày.

Các tình trạng lâm sàng đặc biệt

Cần xem xét liều dùng mỗi ngày thấp nhất có hiệu quả, không được vượt quá 60 mg/kg/ngày (không quá 3 g/ngày) trong các trường hợp sau: người lớn có cân nặng dưới 50 kg, suy tể bào gan từ nhẹ đến vừa, hội chứng Gilbert (vàng da không tan máu có tính gia đình), nghiện rượu mạn tính, suy dinh dưỡng kéo dài, mất nước.

Bệnh nhân lớn tuổi

Không yêu cầu điều chỉnh liều ở bệnh nhân lớn tuổi.

Cách dùng và đường dùng

Dùng đường uống.

Không được nhai hoặc uống nguyên viên thuốc. Hòa tan **hoàn toàn** viên thuốc trong một ly nước và uống.

Nếu trẻ sốt trên 38,5°C, hãy làm những bước sau đây để tăng hiệu quả của thuốc điều trị:

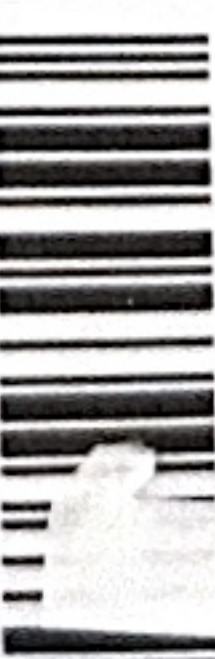
- Cởi bỏ bớt quần áo của trẻ.
- Cho trẻ uống thêm chất lỏng.
- Không để trẻ ở nơi quá nóng.
- Nếu cần, tắm cho trẻ bằng nước ấm, có nhiệt độ thấp hơn 2°C so với thân nhiệt của trẻ.

Tần suất và thời điểm dùng thuốc

Dùng thuốc đều tránh được những dao động về mức độ đau hay sốt.

Ở trẻ em, cần có khoảng cách đều giữa mỗi lần uống thuốc, cả ban ngày lẫn ban đêm, nên là khoảng 6 giờ, hoặc ít nhất là 4 giờ.

Ở người lớn, cần có khoảng cách đều giữa mỗi lần uống thuốc ít nhất là 4 giờ.



CHỖNG CHỈ ĐỊNH

Thuốc này không được dùng trong những trường hợp sau:

- Dị ứng với paracetamol hoặc với propacetamol hydroclorid (tiền chất của paracetamol) hoặc các thành phần khác của thuốc.
- Bệnh suy tế bào gan nặng hoặc bệnh gan mất bù thể hoạt động.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Cảnh báo

Phải báo ngay cho bác sĩ khi dùng quá liều, hoặc nhớ uống liều quá cao.

Thuốc này chứa paracetamol. Các thuốc khác cũng chứa hoạt chất này. Không dùng phối hợp những thuốc như vậy để tránh vượt quá liều hàng ngày được chỉ định (xem **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**)

Để tránh nguy cơ quá liều, kiểm tra để chắc chắn là các thuốc khác đang dùng (bao gồm cả thuốc kê đơn và không kê đơn) không chứa paracetamol.

Liều paracetamol cao hơn liều khuyến cáo gây nên nguy cơ tổn thương gan rất nghiêm trọng. Các triệu chứng lâm sàng về tổn thương gan thường được ghi nhận đầu tiên sau 1 đến 2 ngày quá liều paracetamol. Các triệu chứng tổn thương gan tối đa thường được quan sát thấy sau 3 - 4 ngày. Cần sử dụng thuốc giải độc càng sớm càng tốt (xem **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**).

Paracetamol có thể gây ra các phản ứng trên da nghiêm trọng. 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) hoặc hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP). Các phản ứng trên da này có thể gây tử vong. Ngưng sử dụng thuốc khi phát hiện những dấu hiệu phát ban trên da đầu tiên hoặc bất kỳ dấu hiệu phản ứng quá mẫn nào khác.

Thận trọng khi sử dụng

Với trẻ em đang dùng liều paracetamol 60 mg/kg/ngày, chỉ dùng phối hợp với thuốc hạ sốt khác khi paracetamol chưa đủ hiệu quả. Việc phối hợp thuốc bắt buộc phải được chỉ định và theo dõi bởi bác sĩ.

Nếu triệu chứng đau dai dẳng quá 5 ngày, hoặc còn sốt quá 3 ngày, hoặc thuốc chưa đủ hiệu quả, hoặc thấy xuất hiện các triệu chứng khác, không tiếp tục điều trị mà không hỏi ý kiến bác sĩ.

Trong trường hợp có bệnh gan hoặc bệnh thận, phải hỏi ý kiến bác sĩ trước khi dùng paracetamol.

Dùng thận trọng paracetamol trong những trường hợp sau:

- Suy tế bào gan bao gồm hội chứng Gilbert (vàng da không tan máu có tính gia đình).
- Suy thận nặng.
- Thiếu hụt enzym Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase (G6PD) (có thể dẫn tới thiếu máu tan huyết).
- Nghiện rượu mạn tính, uống rượu quá nhiều (≥ 3 cốc rượu mỗi ngày).
- Chán ăn, chứng ăn vô độ hoặc suy mòn, suy dinh dưỡng kéo dài (kém dự trữ glutathion ở gan).
- Mất nước, giảm thể tích máu.

Trong trường hợp phát hiện viêm gan siêu vi cấp tính, nên ngưng dùng thuốc.

Trường hợp ăn kiêng muối hoặc ăn nhạt (giảm muối) cần nhớ là trong mỗi viên thuốc có chứa 412,4 mg natri để tính vào khẩu phần ăn hàng ngày.

Thuốc chứa sorbitol. Do đó, không nên dùng thuốc này trên những bệnh nhân không dung nạp với fructose (một bệnh hiếm gặp về chuyển hóa).

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Nhiều dữ liệu trên phụ nữ có thai cho thấy không có tác dụng gây dị dạng hoặc tác dụng độc đối với thai nhi/trẻ sơ sinh. Nghiên cứu dịch tễ về phát triển thần kinh ở trẻ em tiếp xúc với paracetamol trong tử cung chưa xác định được. Nếu cần thiết về mặt lâm sàng, paracetamol có thể được sử dụng trong khi có thai nhưng nên được sử dụng ở liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể và ở tần suất thấp nhất có thể.

Phụ nữ cho con bú

Sau khi uống, một lượng nhỏ paracetamol được tiết vào sữa mẹ. Đã có báo cáo về phát ban ở trẻ bú mẹ. Ở liều điều trị, thuốc có thể dùng cho phụ nữ cho con bú.

THEO NGUYÊN TẮC CHUNG, PHỤ NỮ CÓ THAI HOẶC ĐANG CHO CON BÚ, TRƯỚC KHI DÙNG MỘT THUỐC NÀO, CẦN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có tác động nào của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc được báo cáo.

DANH MỤC CÁC TÁ DƯỢC TRONG THUỐC CẦN CHÚ Ý ĐỂ SỬ DỤNG THUỐC AN TOÀN ĐỐI VỚI MỘT SỐ BỆNH NHÂN: Sorbitol, Natri, Natri benzoat.

TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

ĐỂ TRÁNH TƯƠNG TÁC GIỮA CÁC THUỐC, HÃY THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ CỦA BẠN NHỮNG THUỐC KHÁC BẠN ĐANG DÙNG HOẶC MỚI DÙNG, BAO GỒM CẢ CÁC THUỐC KHÔNG CẦN KÊ ĐƠN.

Ảnh hưởng của EFFERALGAN lên các thuốc khác

EFFERALGAN có thể làm tăng khả năng xảy ra các tác dụng không mong muốn khi dùng với các thuốc khác.

Thuốc chống đông máu (chất đối kháng vitamin K): Có nguy cơ các thuốc chống đông máu bị tăng tác dụng và do đó làm tăng nguy cơ chảy máu khi paracetamol được sử dụng với liều tối đa (4 g/ngày) trong ít nhất 4 ngày. Dùng đồng thời paracetamol với các coumarin bao gồm warfarin có thể làm thay đổi nhẹ chỉ số INR. Trong trường hợp này, cần tăng cường theo dõi chỉ số INR trong thời gian sử dụng kết hợp cũng như trong 1 tuần sau khi ngưng điều trị với paracetamol.

Ảnh hưởng của các thuốc khác lên EFFERALGAN

Phenytoin khi sử dụng đồng thời có thể dẫn đến giảm hiệu quả của paracetamol và làm tăng nguy cơ độc tính đối với gan. Những bệnh nhân đang điều trị bằng phenytoin nên tránh dùng paracetamol liều lớn và/hoặc kéo dài. Cần theo dõi bệnh nhân về dấu hiệu độc tính đối với gan.

Probenecid có thể làm giảm gần 2 lần về độ thanh thải của paracetamol bằng cách ức chế sự liên hợp của nó với acid glucuronic. Nên xem xét giảm liều paracetamol khi sử dụng đồng thời với probenecid.

Salicylamid có thể kéo dài thời gian bán thải ($t_{1/2}$) của paracetamol.

Các chất gây cảm ứng enzym: Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời paracetamol với các chất gây cảm ứng enzym. Những chất này bao gồm barbiturat, isoniazid, carbamazepin, rifampin và ethanol (xem **QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**).

Sử dụng đồng thời với các thuốc đẩy nhanh quá trình làm rỗng dạ dày như metoclopramid và domperidon có thể làm tăng hấp thu và khởi phát tác dụng của paracetamol.

Do cholestyramin có thể làm giảm hấp thu paracetamol, không nên dùng cholestyramin trong vòng một giờ sau khi dùng paracetamol.

Tương tác khác

Flucloxacillin: Thận trọng khi sử dụng đồng thời paracetamol với flucloxacillin do tăng nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa có khoảng trống anion cao (HAGMA), đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ thiếu glutathion như suy thận nặng, nhiễm trùng huyết, suy dinh dưỡng và nghiện rượu mạn tính. Khuyến cáo nên theo dõi chặt chẽ để phát hiện sự xuất hiện của các rối loạn acid base, cụ thể là HAGMA, bao gồm cả việc tìm 5-oxoprolin trong nước tiểu.

Ảnh hưởng của paracetamol lên các thuốc khác

Paracetamol có thể làm tăng nồng độ huyết tương của chloramphenicol. Tương tác này được quan sát khi dùng chung với paracetamol tiêm tĩnh mạch.

Tương tác với các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm

Sử dụng paracetamol có thể gây kết quả sai trong xét nghiệm đường huyết theo phương pháp glucose-oxydase-peroxidase trong trường hợp nồng độ cao bất thường.

Sử dụng paracetamol có thể gây kết quả sai trong trường hợp xét nghiệm acid uric máu theo phương pháp acid phosphotungstic.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

CŨNG NHƯ ĐỐI VỚI TẤT CẢ CÁC LOẠI THUỐC, THUỐC NÀY CÓ THỂ GÂY RA, Ở MỘT SỐ NGƯỜI, NHỮNG PHẢN ỨNG Ở CÁC MỨC ĐỘ NẶNG HOẶC NHẸ.

Các tác dụng phụ dưới đây đã được báo cáo trong theo dõi hậu mãi nhưng tỉ lệ xuất hiện (tần suất) chưa được biết.

Nhóm hệ cơ quan (SOC)	Phản ứng phụ
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Giảm lượng tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy, đau bụng
Rối loạn gan mật	Tăng enzym gan
Rối loạn hệ miễn dịch	Phản ứng phản vệ, phù Quincke, quá mẫn
Thăm khám cận lâm sàng	Giảm chỉ số INR, tăng chỉ số INR
Rối loạn da và mô dưới da	Mày đay, ban đỏ, phát ban, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, hội chứng hoại tử da nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson
Rối loạn mạch	Hạ huyết áp (triệu chứng của quá mẫn)

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Thông báo ngay cho bác sĩ khi bị quá liều hoặc nhớ bị ngộ độc

Dấu hiệu và triệu chứng

Có thể gặp nguy cơ ngộ độc, đặc biệt ở người bệnh gan, nghiện rượu mạn tính, ở bệnh nhân suy dinh dưỡng kéo dài và người dùng thuốc cảm ứng enzym. Đặc biệt, quá liều có thể dẫn đến tử vong trong những trường hợp này (Xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG** và **TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC**).

Những triệu chứng thường xuất hiện trong 24 giờ đầu, gồm buồn nôn, nôn, chán ăn, da tái, khó chịu và đổ mồ hôi.

Quá liều khi dùng một liều cao hơn 7,5 g paracetamol ở người lớn, hoặc 140 mg/kg thể trọng ở trẻ em sẽ gây viêm và hủy tế bào gan, có thể gây hoại tử gan hoàn toàn và không hồi phục, kéo theo suy tế bào gan, nhiễm acid chuyển hóa và bệnh não dẫn tới hôn mê và tử vong.

Đồng thời, có tăng nồng độ transaminase gan (AST, ALT), lactat dehydrogenase và bilirubin cùng với giảm mức prothrombin, có thể xảy ra từ 12 - 48 giờ sau khi dùng thuốc. Các triệu chứng lâm sàng của tổn thương gan thường trở nên rõ rệt lúc ban đầu sau 1 đến 2 ngày, và đạt tối đa sau 3 đến 4 ngày.

Các biện pháp cấp cứu

- Đưa ngay đến bệnh viện
- Trước khi bắt đầu điều trị, phải lấy một ống máu càng sớm càng tốt để định lượng nồng độ paracetamol trong huyết tương nhưng không được sớm hơn 4 giờ sau khi uống paracetamol.
- Loại bỏ nhanh lượng thuốc đã dùng bằng rửa dạ dày.
- Điều trị quá liều bao gồm uống thuốc giải độc, là N-acetylcystein (NAC), bằng cách uống hoặc tiêm tĩnh mạch, nếu có thể được, trong vòng 8 giờ sau khi dùng thuốc. NAC có thể có mức bảo vệ thậm chí sau 16 giờ.
- Điều trị triệu chứng.
- Phải tiến hành làm xét nghiệm về gan lúc khởi đầu điều trị và nhắc lại mỗi 24 giờ. Trong hầu hết trường hợp, transaminase gan trở lại mức bình thường sau 1 - 2 tuần với sự phục hồi đầy đủ chức năng gan. Trong trường hợp quá nặng, có thể cần phải ghép gan.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Nhóm dược lý trị liệu: THUỐC GIẢM ĐAU VÀ HẠ SỐT KHÁC, Mã ATC: N02BE01.

Dược lực học

Paracetamol là thuốc giảm đau và hạ sốt có tác dụng kháng viêm yếu. Không giống như các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) truyền thống, paracetamol không ức chế chức năng tiểu cầu ở liều điều trị.

Cơ chế tác dụng

Cơ chế chính xác của tác dụng giảm đau và hạ sốt của paracetamol vẫn chưa được xác định. Cơ chế tác dụng có thể liên quan đến các tác dụng ở trung ương và ngoại biên.

Dược động học

Hấp thu

Sự hấp thu paracetamol khi uống sẽ nhanh và hoàn toàn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 10 - 60 phút sau khi uống. (Xem **CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ, Dược động học, Các nhóm bệnh nhân đặc biệt.**)

Phân bố

Paracetamol được phân bố nhanh vào hầu hết các mô.

Ở người lớn, thể tích phân bố của paracetamol khoảng 1 - 2 lít/kg và ở trẻ em trong khoảng từ 0,7 - 1,0 lít/kg.

Paracetamol không gắn kết mạnh với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu ở gan theo hai con đường chính tại gan: liên hợp với acid glucuronic và liên hợp với acid sulfuric; Liên hợp với acid sulfuric nhanh chóng bão hòa khi dùng liều cao hơn nhưng vẫn trong phạm vi liều điều trị. Sự bão hòa của quá trình glucoronid hóa chỉ xuất hiện khi dùng liều cao hơn, gây độc cho gan. Một phần nhỏ (dưới 4%) được chuyển hóa bởi cytochrom P450 tạo thành một chất trung gian có tính phản ứng cao (N-acetyl benzoquinoneimin), trong điều kiện sử dụng thông thường, chất trung gian này sẽ được khử độc bằng glutathion và được đào thải qua nước tiểu sau khi liên hợp với cystein và acid mercapturic. Tuy nhiên, khi ngộ độc với liều cao paracetamol, lượng chất chuyển hóa có độc tính này tăng lên.

Thải trừ

Các chất chuyển hóa của paracetamol chủ yếu được đào thải qua nước tiểu. Ở người lớn, khoảng 90% liều dùng được bài tiết trong 24 giờ, chủ yếu dưới dạng liên hợp glucuronid (khoảng 60%) và liên hợp sulfat (khoảng 30%). Dưới 5% được thải trừ ở dạng không đổi.

Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 2 giờ.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Khi suy thận nặng, sự thải trừ paracetamol hơi chậm. Đối với các dạng liên hợp glucuronid và liên hợp sulfat, tốc độ đào thải chậm hơn ở người bị suy thận nặng so với người khỏe mạnh. Khoảng thời gian tối thiểu giữa mỗi lần dùng thuốc là 6 giờ hoặc 8 giờ khi dùng paracetamol cho những bệnh nhân này (Xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, Suy thận**).

Suy gan

Paracetamol đã được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan. Trong một nghiên cứu, paracetamol 4 g/ngày trong 5 ngày được sử dụng cho 6 đối tượng bị bệnh gan mạn tính ổn định. Nồng độ paracetamol trong huyết tương được xác định năm giữa liều 1 g thứ ba và thứ tư mỗi ngày trong khoảng từ 4,5 µg/ml đến 26,7 µg/ml, thấp hơn nhiều so với mức liều có khả năng gây độc. Không quan sát thấy sự tích lũy paracetamol đáng kể và không có thay đổi nào về tình trạng lâm sàng hoặc xét nghiệm của bệnh nhân. Thời gian bán thải trung bình là 3,4 giờ. Trong nghiên cứu này, 20 đối tượng bị bệnh gan mạn tính ổn định đã được chọn ngẫu nhiên vào một nghiên cứu bắt chéo, hai giai đoạn. Họ đã dùng paracetamol hoặc giả dược 4 g/ngày trong 13 ngày và sau đó bắt chéo qua điều trị thay thế. Một đối tượng có tăng các trị số về xét nghiệm chức năng gan (Liver Function Tests - LFTs) nhưng sau khi phục hồi khỏi giai đoạn đó, bệnh nhân nam này không cho thấy bất thường nào trong hai lần thử sau đó. Điều này kết luận rằng sự tăng các trị số về xét nghiệm chức năng gan không liên quan đến thuốc và không có chống chỉ định sử dụng paracetamol ở liều điều trị đối với những bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính ổn định.

Một số thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy sự suy giảm trung bình của chuyển hóa paracetamol ở bệnh nhân suy gan mạn tính, bao gồm cả xơ gan do rượu, như được thể hiện bởi sự tăng nồng độ paracetamol trong huyết tương và thời gian bán thải dài hơn. Trong những báo cáo này, thời gian bán thải của paracetamol trong huyết tương có liên quan với giảm khả năng tổng hợp của gan. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng paracetamol ở bệnh nhân suy gan và chống chỉ định khi có bệnh gan mất bù thể hoạt động, đặc biệt là viêm gan do rượu, do cảm ứng CYP2E1, dẫn đến tăng hình thành các chất chuyển hóa gây độc cho gan của paracetamol.

Người cao tuổi

Ở các đối tượng cao tuổi, dược động học và chuyển hóa của paracetamol thay đổi nhẹ, hoặc không thay đổi. Không cần điều chỉnh liều ở nhóm bệnh nhân này.

Trẻ em và thiếu niên

Trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ em

Các thông số dược động học của paracetamol quan sát được ở trẻ nhỏ và trẻ em cũng tương tự như đã quan sát thấy ở người lớn, ngoại trừ thời gian bán thải trong huyết tương hơi ngắn hơn (khoảng 2 giờ) so với ở người lớn. Ở trẻ sơ sinh, thời gian bán thải trong huyết tương dài hơn so với ở trẻ nhỏ (khoảng 3,5 giờ).

Trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ em đến 10 tuổi bài tiết chất liên hợp glucuronid ít hơn đáng kể và chất liên hợp sulfat nhiều hơn đáng kể so với người lớn. Tổng lượng bài tiết paracetamol và các chất chuyển hóa của nó là như nhau ở mọi lứa tuổi.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Khả năng gây ung thư, đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Tác dụng của paracetamol trong chế độ ăn của chuột cống và chuột nhắt đã được đánh giá ở mức 0, 600, 3000 và 6000 PPM trong 2 năm. Không có bằng chứng về hoạt tính gây ung thư của paracetamol ở chuột cống đực, cũng không có bằng chứng về hoạt tính gây ung thư của paracetamol ở chuột nhắt đực và cái. Bằng chứng không rõ ràng về hoạt tính gây ung thư đã được ghi nhận đối với chuột cống cái dựa trên sự tăng tỷ lệ mắc bệnh bạch cầu tế bào đơn nhân.

Một xem xét so sánh các tài liệu về độc tính gen và khả năng gây ung thư của paracetamol đã cho thấy tác dụng gây độc gen của paracetamol dường như chỉ xuất hiện ở liều cao hơn khoảng liều khuyến cáo, dẫn đến các tác dụng độc nghiêm trọng bao gồm độc tính đối với gan và tủy xương rõ rệt. Mức ngưỡng về độc tính gen không đạt được ở liều điều trị của paracetamol. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy khả năng gây ung thư ở mức liều không gây độc cho gan. Tác dụng sinh khối u của paracetamol đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu trước đây chỉ khi dùng liều rất cao gây độc tế bào.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 4 vỉ x 4 viên, Hộp 10 vỉ x 4 viên.

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C, ở nơi khô ráo.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng trên bao bì.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

NHÀ SẢN XUẤT

UPSA SAS

979, avenue des Pyrénées, 47520 Le Passage, **PHÁP**

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Nhóm dược lý trị liệu: THUỐC GIẢM ĐAU VÀ HẠ SỐT KHÁC, Mã ATC: N02BE01.

Dược lực học

Paracetamol là thuốc giảm đau và hạ sốt có tác dụng kháng viêm yếu. Không giống như các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) truyền thống, paracetamol không ức chế chức năng tiểu cầu ở liều điều trị.

Cơ chế tác dụng

Cơ chế chính xác của tác dụng giảm đau và hạ sốt của paracetamol vẫn chưa được xác định. Cơ chế tác dụng có thể liên quan đến các tác dụng ở trung ương và ngoại biên.

Dược động học

Hấp thu

Sự hấp thu paracetamol khi uống sẽ nhanh và hoàn toàn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 10 - 60 phút sau khi uống. (Xem **CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ, Dược động học, Các nhóm bệnh nhân đặc biệt.**)

Phân bố

Paracetamol được phân bố nhanh vào hầu hết các mô.

Ở người lớn, thể tích phân bố của paracetamol khoảng 1 - 2 lít/kg và ở trẻ em trong khoảng từ 0,7 - 1,0 lít/kg.

Paracetamol không gắn kết mạnh với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu ở gan theo hai con đường chính tại gan: liên hợp với acid glucuronic và liên hợp với acid sulfuric; Liên hợp với acid sulfuric nhanh chóng bão hòa khi dùng liều cao hơn nhưng vẫn trong phạm vi liều điều trị. Sự bão hòa của quá trình glucuronid hóa chỉ xuất hiện khi dùng liều cao hơn, gây độc cho gan. Một phần nhỏ (dưới 4%) được chuyển hóa bởi cytochrom P450 tạo thành một chất trung gian có tính phản ứng cao (N-acetyl benzoquinoneimin), trong điều kiện sử dụng thông thường, chất trung gian này sẽ được khử độc bằng glutathion và được đào thải qua nước tiểu sau khi liên hợp với cystein và acid mercapturic. Tuy nhiên, khi ngộ độc với liều cao paracetamol, lượng chất chuyển hóa có độc tính này tăng lên.

Thải trừ

Các chất chuyển hóa của paracetamol chủ yếu được đào thải qua nước tiểu. Ở người lớn, khoảng 90% liều dùng được bài tiết trong 24 giờ, chủ yếu dưới dạng liên hợp glucuronid (khoảng 60%) và liên hợp sulfat (khoảng 30%). Dưới 5% được thải trừ ở dạng không đổi.

Thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 2 giờ.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Khi suy thận nặng, sự thải trừ paracetamol hơi chậm. Đối với các dạng liên hợp glucuronid và liên hợp sulfat, tốc độ đào thải chậm hơn ở người bị suy thận nặng so với người khỏe mạnh. Khoảng thời gian tối thiểu giữa mỗi lần dùng thuốc là 6 giờ hoặc 8 giờ khi dùng paracetamol cho những bệnh nhân này (Xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG, Suy thận**).

Suy gan

Paracetamol đã được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan. Trong một nghiên cứu, paracetamol 4 g/ngày trong 5 ngày được sử dụng cho 6 đối tượng bị bệnh gan mạn tính ổn định. Nồng độ paracetamol trong huyết tương được xác định nằm giữa liều 1 g thứ ba và thứ tư mỗi ngày trong khoảng từ 4,5 µg/ml đến 26,7 µg/ml, thấp hơn nhiều so với mức liều có khả năng gây độc. Không quan sát thấy sự tích lũy paracetamol đáng kể và không có thay đổi nào về tình trạng lâm sàng hoặc xét nghiệm của bệnh nhân. Thời gian bán thải trung bình là 3,4 giờ. Trong nghiên cứu này, 20 đối tượng bị bệnh gan mạn tính ổn định đã được chọn ngẫu nhiên vào một nghiên cứu bắt chéo, hai giai đoạn. Họ đã dùng paracetamol hoặc giả dược 4 g/ngày trong 13 ngày và sau đó bắt chéo qua điều trị thay thế. Một đối tượng có tăng các trị số về xét nghiệm chức năng gan (Liver Function Tests - LFTs) nhưng sau khi phục hồi khỏi giai đoạn đó, bệnh nhân nam này không cho thấy bất thường nào trong hai lần thử sau đó. Điều này kết luận rằng sự tăng các trị số về xét nghiệm chức năng gan không liên quan đến thuốc và không có chống chỉ định sử dụng paracetamol ở liều điều trị đối với những bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính ổn định.

Một số thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy sự suy giảm trung bình của chuyển hóa paracetamol ở bệnh nhân suy gan mạn tính, bao gồm cả xơ gan do rượu, như được thể hiện bởi sự tăng nồng độ paracetamol trong huyết tương và thời gian bán thải dài hơn. Trong những báo cáo này, thời gian bán thải của paracetamol trong huyết tương có liên quan với giảm khả năng tổng hợp của gan. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng paracetamol ở bệnh nhân suy gan và chống chỉ định khi có bệnh gan mất bù thể hoạt động, đặc biệt là viêm gan do rượu, do cảm ứng CYP2E1, dẫn đến tăng hình thành các chất chuyển hóa gây độc cho gan của paracetamol.

Người cao tuổi

Ở các đối tượng cao tuổi, dược động học và chuyển hóa của paracetamol thay đổi nhẹ, hoặc không thay đổi. Không cần điều chỉnh liều ở nhóm bệnh nhân này.

Trẻ em và thiếu niên

Trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ em

Các thông số dược động học của paracetamol quan sát được ở trẻ nhỏ và trẻ em cũng tương tự như đã quan sát thấy ở người lớn, ngoại trừ thời gian bán thải trong huyết tương hơi ngắn hơn (khoảng 2 giờ) so với ở người lớn. Ở trẻ sơ sinh, thời gian bán thải trong huyết tương dài hơn so với ở trẻ nhỏ (khoảng 3,5 giờ).

Trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và trẻ em đến 10 tuổi bài tiết chất liên hợp glucuronid ít hơn đáng kể và chất liên hợp sulfat nhiều hơn đáng kể so với người lớn. Tổng lượng bài tiết paracetamol và các chất chuyển hóa của nó là như nhau ở mọi lứa tuổi.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Khả năng gây ung thư, đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Tác dụng của paracetamol trong chế độ ăn của chuột cống và chuột nhắt đã được đánh giá ở mức 0, 600, 3000 và 6000 PPM trong 2 năm. Không có bằng chứng về hoạt tính gây ung thư của paracetamol ở chuột cống đực, cũng không có bằng chứng về hoạt tính gây ung thư của paracetamol ở chuột nhắt đực và cái. Bằng chứng không rõ ràng về hoạt tính gây ung thư đã được ghi nhận đối với chuột cống cái dựa trên sự tăng tỷ lệ mắc bệnh bạch cầu tế bào đơn nhân.

Một xem xét so sánh các tài liệu về độc tính gen và khả năng gây ung thư của paracetamol đã cho thấy tác dụng gây độc gen của paracetamol dường như chỉ xuất hiện ở liều cao hơn khoảng liều khuyến cáo, dẫn đến các tác dụng độc nghiêm trọng bao gồm độc tính đối với gan và tủy xương rõ rệt. Mức ngưỡng về độc tính gen không đạt được ở liều điều trị của paracetamol. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy khả năng gây ung thư ở mức liều không gây độc cho gan. Tác dụng sinh khối u của paracetamol đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu trước đây chỉ khi dùng liều rất cao gây độc tế bào.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 4 vỉ x 4 viên. Hộp 10 vỉ x 4 viên.

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C, ở nơi khô ráo.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng trên bao bì.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS

NHÀ SẢN XUẤT

UPSA SAS

979, avenue des Pyrénées, 47520 Le Passage, **PHÁP**