

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

EU PARAKULT 325

WHO-GMP

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: cho 1 viên:

Thành phần dược chất: Paracetamol 325 mg.

Thành phần tá dược: Tinh bột ngô, PVP K30, Natri starch glycolat, Natri lauryl sulfat, Magnesium stearat, Talc, nước tinh khiết (thành phần bay hơi trong quá trình sản xuất).

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén dài, màu trắng đến trắng ngà, một mặt trơn, một mặt khắc vạch ngang.

CHỈ ĐỊNH

Là thuốc giảm đau hạ sốt để làm giảm tạm thời cơn đau nhẹ đến trung bình trong nhiều tình trạng liên quan đến đau cơ xương, cũng như trong các tình trạng đau khác như đau đầu (bao gồm cả chứng đau nửa đầu, đau đầu do căng thẳng nhẹ đến trung bình), đau tai, đau lưng dưới, đau khớp, đau bụng kinh, đau cơ và đau dây thần kinh.

Thuốc cũng được chỉ định để giảm triệu chứng sốt do cảm lạnh thông thường, cúm và các bệnh nhiễm trùng do virus hoặc vi khuẩn khác.

CÁCH DÙNG - LIỀU DÙNG:

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên: Uống 1 viên sau mỗi 4 đến 6 giờ. Nếu cơn đau hoặc sốt không đáp ứng với 1 viên, hãy uống 2 viên vào liều tiếp theo. Không uống quá 12 viên mỗi ngày.

Thuốc có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Không sử dụng do dạng bào chế không phù hợp.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với paracetamol hoặc với bất kỳ thành phần nào khác của thuốc này.

Phản ứng dị ứng (chủ yếu là phát ban da) hoặc có báo cáo về quá mẫn thứ phát với paracetamol là rất hiếm, thường được kiểm soát bằng cách ngừng thuốc và điều trị triệu chứng khi cần thiết.

Sử dụng cùng với sản phẩm khác có chứa paracetamol.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên không được dùng quá 4 g paracetamol/ngày hoặc sử dụng nhiều hơn một sản phẩm có chứa paracetamol cùng một lúc.

Cảnh báo quá liều: Dùng quá liều khuyến cáo có thể dẫn đến tổn thương gan. Trong trường hợp quá liều, hãy tìm kiếm sự trợ giúp y tế ngay lập tức. Chăm sóc y tế nhanh chóng là rất quan trọng đối với người lớn cũng như trẻ em ngay cả khi bạn không nhận thấy bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào.

Các sản phẩm có chứa paracetamol phải để xa tầm tay trẻ em.

Người nghiện rượu mãn tính hoặc mắc bệnh gan nên tham khảo ý kiến bác sĩ có nên dùng paracetamol hoặc các thuốc giảm đau hoặc hạ sốt khác không. Bác sĩ nên xem xét và giám sát việc sử dụng paracetamol ở những bệnh nhân nghiện rượu mãn tính, bệnh thận nghiêm trọng hoặc bệnh gan nghiêm trọng. Bác sĩ nên cảnh báo những bệnh nhân thường xuyên uống nhiều rượu không được vượt quá liều lượng paracetamol khuyến cáo. Những người nghiện rượu mãn tính nặng có thể có nguy cơ cao bị độc tính với gan do dùng quá liều paracetamol.

Bệnh nhân được khuyến nghị ngừng sử dụng và tham khảo ý kiến bác sĩ nếu có hiện tượng đỏ hoặc sưng ở vùng đau; nếu các triệu chứng không cải thiện hoặc trở nên tồi tệ hơn; nếu cơn đau hoặc sốt kéo dài hoặc trở nên tồi tệ hơn; nếu xuất hiện các triệu chứng mới như sốt cao, phát ban, ngứa hoặc đau đầu dai dẳng, vì đây có thể là dấu hiệu của một tình trạng cần được chăm sóc y tế.

Không nên dùng paracetamol để giảm đau quá 5 ngày, để hạ sốt quá 3 ngày hoặc nếu có các triệu chứng mới xuất hiện mà không tham khảo ý kiến bác sĩ.

Gan:

Chuyển hóa paracetamol chậm hơn, hoạt động của hệ thống enzym cytochrom P450 tăng hoặc dự trữ glutathion cạn kiệt là các yếu tố nguy cơ gây độc tính gan của paracetamol ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính. Tuy nhiên, paracetamol đã được nghiên cứu ở cả người lớn và trẻ em mắc nhiều loại bệnh gan bao gồm xơ gan, viêm gan (bao gồm viêm gan C), tăng sản dạng nốt, xơ gan bẩm sinh và thiếu hụt α 1-antitrypsin. Không có bằng chứng nào trong số các tình trạng này về nguy cơ tăng độc tính gan ở liều khuyến cáo nhưng các nghiên cứu không đủ bằng chứng để xác định chắc chắn mức độ rủi ro. Bệnh nhân mắc bệnh gan nên tham khảo ý kiến bác sĩ trước khi sử dụng.

Trong một nghiên cứu đã so sánh quá trình chuyển hóa paracetamol sau khi dùng một liều duy nhất 1500 mg ở những người bình thường, những bệnh nhân mắc bệnh gan nhẹ và những bệnh nhân mắc bệnh gan nặng. Không có sự khác biệt đáng kể nào về tổng lượng bài tiết qua nước tiểu trong 24 giờ của paracetamol và các liên hợp glucuronid, sulfat, cystein và acid mercapturic, bằng chứng cho thấy quá trình chuyển hóa paracetamol tương tự như ở những người bình thường. Tuy nhiên, thời gian bán thải kéo dài đáng kể ở những bệnh nhân mắc bệnh gan nặng. Paracetamol cũng đã được nghiên cứu ở bệnh nhân nhi mắc bệnh gan. Sau khi dùng một liều paracetamol duy nhất (10 mg/kg), các đặc điểm dược động học ở bệnh nhân nhi mắc bệnh gan nhẹ, trung bình hoặc nặng không khác biệt đáng kể. Mặc dù thời gian bán thải trong huyết tương của paracetamol kéo dài ở bệnh nhân mắc bệnh gan nặng, nhưng không có sự khác biệt đáng kể nào về bài tiết paracetamol hoặc các liên hợp của nó qua nước tiểu trong 36 giờ.

Ở liều khuyến cáo, paracetamol là lựa chọn giảm đau phù hợp để sử dụng ở bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính ổn định dưới sự giám sát của bác sĩ.

Paracetamol có thể gây độc cho gan trong các trường hợp dùng quá liều cố ý (ví dụ tự tử), dùng quá liều không cố ý (ví dụ: dùng quá liều khi không giảm được đau), sử dụng đồng thời nhiều chế phẩm có chứa paracetamol, quá liều vô tình hoặc trong những trường hợp rất hiếm ở liều khuyến cáo, mặc dù nguyên nhân chưa được xác định. Phản ứng độc cho gan có thể nghiêm trọng và đe dọa tính mạng. Các triệu chứng ban đầu sau khi dùng quá liều có thể bao gồm buồn nôn, nôn, đổ mồ hôi, lơ đãng và khó chịu nói chung. Nếu không được điều trị thích hợp, những triệu chứng này có thể tiến triển thành đau hạ sườn trên, lú lẫn, hôn mê và các triệu chứng hoại tử gan như vàng da, rối loạn đông máu, hạ đường huyết và bệnh não gan. Suy thận và bệnh cơ tim cũng có thể xảy ra. Trong trường hợp đã biết hoặc nghi ngờ dùng quá liều, cần phải điều trị ngay bằng N-acetyl cystein ngay cả khi không có triệu chứng rõ ràng. Không điều trị kịp thời có thể gây suy gan, dẫn đến cần ghép gan và/hoặc tử vong.

Sử dụng rượu mãn tính: Sử dụng rượu quá mức có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc gan do quá liều paracetamol (cấp tính hoặc mãn tính).

Dữ liệu triển vọng từ nghiên cứu chứng minh rằng những người nghiện rượu mãn tính có thể dùng liều paracetamol được khuyến cáo mà không có thêm nguy cơ tổn thương gan. Trong các nghiên cứu có đối chứng với giả dược này, các nhà nghiên cứu đã đánh giá một nhóm người nghiện rượu có tỷ lệ suy dinh dưỡng cao. Những người tham gia nghiên cứu đột ngột ngừng uống rượu hàng ngày và uống paracetamol vào ngày hôm sau. Về mặt lý thuyết, điều này sẽ khiến họ dễ bị tổn thương vì CYP2E1 sẽ được kích thích tối đa từ rượu và sẽ không có rượu để cạnh tranh với paracetamol trong quá trình chuyển hóa bởi CYP2E1. Kết quả, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình của AST, ALT hoặc INR đối với những người nghiện rượu được dùng 4 g paracetamol mỗi ngày so với giả dược. Ngoài ra, các nhà nghiên cứu đã thực hiện phân tích đối với những bệnh nhân suy dinh dưỡng cho thấy không có sự gia tăng nồng độ AST hoặc ALT ở những bệnh nhân này. Những hạn chế của nghiên cứu bao gồm thời gian giới hạn là 2 ngày và loại trừ những bệnh nhân có mức AST hoặc ALT tăng cao từ trước lớn hơn 120 U/L. Kết quả nghiên cứu không loại trừ khả năng xảy ra phản ứng gan đặc hiệu.

Thận:

Dựa trên dữ liệu lâm sàng có sẵn, paracetamol có thể được sử dụng ở những bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính mà không cần điều chỉnh liều. Nghiên cứu phát hiện ra rằng những bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính có nồng độ paracetamol trong huyết tương và các chất chuyển hóa glucuronid và sulfat không hoạt động cao hơn so với những người khỏe mạnh trong quá trình dùng liều lặp lại lên đến 10 ngày.

Một số nghiên cứu liều đơn chứng minh sự tích tụ các chất chuyển hóa paracetamol ở bệnh nhân suy thận mạn tính vừa phải và ở bệnh nhân không có thận mà thẩm phân máu là con đường đào thải chính.

Nên hạn chế sử dụng paracetamol theo thói quen. Nếu được chỉ định về mặt y khoa, việc sử dụng paracetamol trong thời gian dài nên được bác sĩ giám sát.

Một bài báo của National Kidney Foundation lưu ý rằng các bác sĩ ưu tiên khuyến cáo paracetamol cho bệnh nhân suy thận do các biến chứng chảy máu liên quan đến ASA ở những cá nhân này. Paracetamol được khuyến cáo là thuốc giảm đau không gây nghiện được lựa chọn để sử dụng theo đợt ở những bệnh nhân có bệnh thận tiềm ẩn.

Da:

Các phản ứng da nghiêm trọng như hội chứng mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), Hội chứng Stevens – Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) đã được báo cáo rất hiếm khi xảy ra ở những bệnh nhân dùng paracetamol. Bệnh nhân cần được thông báo về các dấu hiệu của phản ứng da nghiêm trọng và nên ngừng sử dụng thuốc khi phát ban da hoặc bất kỳ dấu hiệu quá mẫn nào khác xuất hiện lần đầu.

Nhóm đối tượng đặc biệt:

Bất chấp các biện pháp phòng ngừa thích hợp, paracetamol là lựa chọn giảm đau phù hợp cho phần lớn các nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao gặp các tác dụng phụ do sử dụng thuốc giảm đau. Bao gồm bệnh nhân hen suyễn, người cao tuổi, bệnh nhân dùng nhiều loại thuốc theo toa, bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu, bệnh nhân đang cho con bú, cũng như bệnh nhân có thể bị nghiện rượu mãn tính, bệnh thận hoặc gan nghiêm trọng.

Kết quả của các nghiên cứu lâm sàng được thiết kế tốt chỉ ra rằng việc giảm liều paracetamol, để tránh nguy cơ tăng độc tính tiềm ẩn là không cần thiết đối với người lớn tuổi và người lớn béo phì. Ngoài ra, với bằng chứng hiện có không yêu cầu điều chỉnh liều dùng trong bệnh thận mãn tính hoặc bệnh gan mãn tính ổn định.

Bệnh nhân cao tuổi:

Paracetamol ở liều khuyến cáo có thể được sử dụng an toàn cho bệnh nhân cao tuổi. Kết quả của các nghiên cứu lâm sàng được thiết kế tốt chỉ ra rằng việc giảm liều paracetamol để tránh nguy cơ tăng độc tính là không cần thiết. Trong một nghiên cứu, sự hình thành và độ thanh thải các liên hợp glucuronid và glutathion là như nhau ở người lớn tuổi và trẻ tuổi, mặc dù độ thanh thải của liên hợp sulfat và paracetamol đã giảm. Phát hiện này cung cấp dữ liệu khoa học triển vọng rằng lượng paracetamol được chuyển hóa qua con đường oxy hóa, từ đó tạo ra chất trung gian phản ứng cao, NAPQI, không tăng theo tuổi. Gần đây, một nghiên cứu đã đánh giá được động học của paracetamol dùng nhiều liều ở bệnh nhân cao tuổi. Sau 7 ngày dùng liều lặp lại, paracetamol không tích tụ trong huyết tương và thời gian bán thải giống như thời gian bán thải được báo cáo ở người trưởng thành.

Bệnh nhân cao tuổi cần điều trị trong thời gian dài hơn 5 ngày nên tham khảo ý kiến bác sĩ để theo dõi tình trạng bệnh; tuy nhiên, không cần phải giảm liều khuyến cáo. Hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hiệp hội lão khoa Hoa Kỳ về quản lý đau mãn tính ở người cao tuổi khuyến cáo nên dùng paracetamol là thuốc được lựa chọn để làm giảm đau cơ xương nhẹ đến trung bình, với liều tối đa không quá 4000 mg mỗi ngày. Paracetamol an toàn khi sử dụng cho người cao tuổi ở liều như được ghi nhãn.

Thiếu hụt Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD):

Ở liều điều trị, paracetamol không làm giảm tuổi thọ của các tế bào hồng cầu và không gây ra bất kỳ sự phá hủy nào có thể nhận thấy được trên lâm sàng đối với các tế bào hồng cầu.

Người lớn béo phì:

Kết quả của các nghiên cứu lâm sàng được thiết kế tốt chỉ ra rằng việc giảm liều paracetamol để tránh nguy cơ tăng độc tính là không cần thiết. Một nghiên cứu được động học của chlorzoxazon (một chất thăm dò được cho là có hoạt động của CYP2E1) để đánh giá tác động của tình trạng béo phì lên hoạt động của CYP2E1. Các tác giả kết luận rằng CYP2E1 được cảm ứng ở người lớn béo phì và điều này có thể ảnh hưởng đến con đường chuyển hóa của một số thuốc được chuyển hóa bởi CYP2E1, bao gồm paracetamol. Dữ liệu được động học paracetamol đã được nghiên cứu ở người lớn béo phì. Trong nghiên cứu này, 650 mg paracetamol đã được tiêm tĩnh mạch cho nam giới béo phì (297 lb), phụ nữ béo phì (193 lb), nam giới đối chứng (155 lb) và phụ nữ đối chứng (121 lb). Thể tích phân bố paracetamol trên tổng trọng lượng cơ thể thấp hơn một chút ở người lớn béo phì nhưng, quan trọng hơn, thời gian bán hủy và độ thanh thải trên tổng trọng lượng cơ thể không khác nhau giữa các nhóm.

Cảnh báo về tá dược

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như không chứa natri.

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

Không có nghiên cứu lâm sàng đầy đủ và được kiểm soát tốt nào ở phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.

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

Thuốc không gây ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Thuốc giảm đau: Cần thận trọng khi sử dụng kết hợp các sản phẩm giảm đau vì có thể làm tăng các tác dụng phụ (ví dụ: độc tính trên thận, tổn thương đường tiêu hóa, chảy máu).

Rượu: Các nghiên cứu đánh giá quá trình chuyển hóa liều lên đến 20 mg/kg paracetamol ở những người nghiện rượu mãn tính và một nghiên cứu đánh giá tác động của liều dùng paracetamol ở mức 4000 mg/ngày trong 2 ngày ở những người nghiện rượu mãn tính đang cai rượu, cho kết quả không nhất quán về tác động lên được động học của paracetamol và không có bằng chứng về tác dụng phụ trên xét nghiệm chức năng gan.

Thuốc chống đông máu đường uống: Bệnh nhân dùng đồng thời thuốc chống đông máu loại warfarin và liều thông thường của paracetamol đôi khi có sự gia tăng INR không lường trước được. Bác sĩ nên lưu ý đến khả năng tương tác này và theo dõi INR chặt chẽ ở những bệnh nhân này khi điều trị. Nhiều yếu tố bao gồm chế độ ăn uống, thuốc men, tình trạng môi trường và thể chất có thể ảnh hưởng đến đáp ứng của bệnh nhân với liệu pháp chống đông máu.

Đã có một số báo cáo cho rằng paracetamol có thể gây giảm prothrombin máu (tăng INR hoặc thời gian prothrombin) khi dùng với các dẫn xuất coumarin. Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu khác, thời gian prothrombin không thay đổi. Những thay đổi này thường có ý nghĩa lâm sàng hạn chế, nhưng vẫn nên đánh giá định kỳ thời gian prothrombin khi dùng đồng thời các thuốc này.

Thời gian ngay sau khi xuất viện hoặc khi bắt đầu, ngừng hoặc dùng thuốc khác một cách thường xuyên, việc theo dõi đáp ứng của bệnh nhân với liệu pháp chống đông máu bằng xét nghiệm thời gian prothrombin hoặc INR là rất quan trọng. Mặc dù có khả năng tương tác, paracetamol là thuốc giảm đau không kê đơn ít có khả năng gây ảnh hưởng đến liệu pháp chống đông máu nhất và vẫn là lựa chọn ưu tiên khi cần dùng cùng với thuốc chống đông máu. Bệnh nhân nên hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi sử dụng nếu họ đang dùng thuốc chống đông máu warfarin hoặc các dẫn xuất coumarin khác.

Thuốc chống động kinh: Một số báo cáo cho rằng những bệnh nhân dùng thuốc chống động kinh trong thời gian dài khi dùng quá liều paracetamol có thể có nguy cơ cao hơn về độc tính với gan do quá trình chuyển hóa paracetamol diễn ra nhanh hơn. Tuy nhiên, dữ liệu hiện có không thống nhất. Một nghiên cứu hồi cứu trong 7 năm

469

NG

PH

C P

NGI

BIF

GN

về các trường hợp quá liều paracetamol chỉ ra rằng tỷ lệ tử vong tổng thể không khác biệt đáng kể đối với những bệnh nhân dùng đồng thời thuốc chống động kinh.

Hydantoin: Ở liều điều trị thông thường của paracetamol và hydantoin, thường không cần chỉnh liều hoặc theo dõi đặc biệt. Các nghiên cứu dược động học cho thấy phenytoin chủ yếu gây cảm ứng con đường glucuronid hoá, trong khi các chất chuyển hóa từ glutathion không tăng ở bệnh nhân dùng phenytoin trong thời gian dài. Ngoài ra, dữ liệu gần đây chứng minh rằng phenytoin được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9 và CYP2C19, trong khi paracetamol được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2E1. Những dữ liệu này chỉ ra rằng không có nguy cơ tăng độc tính với gan của paracetamol ở những bệnh nhân đang điều trị bằng hydantoin trong thời gian dài khi sử dụng đúng liều khuyến cáo.

Carbamazepin: Ở liều điều trị thông thường của paracetamol và carbamazepin, thường không cần chỉnh liều đặc biệt. Carbamazepin chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP3A4, trong khi paracetamol chủ yếu được chuyển hóa qua CYP2E1. Hiện chưa rõ liệu có tăng nguy cơ khi quá liều paracetamol ở bệnh nhân dùng carbamazepin dài hạn hay không.

Diffunisal: Tài liệu chuyên môn từ nhà sản xuất diflunisal cảnh báo rằng việc dùng đồng thời với paracetamol làm tăng khoảng 50% nồng độ paracetamol trong huyết tương ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Paracetamol không ảnh hưởng đến nồng độ diflunisal trong huyết tương. Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này chưa được xác định rõ. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng đồng thời diflunisal và paracetamol và cần theo dõi cẩn thận bệnh nhân.

Isoniazid: Một số báo cáo cho thấy bệnh nhân đang điều trị isoniazid trong thời gian dài có thể có nguy cơ tăng độc tính với gan do dùng quá liều paracetamol. Tuy nhiên, do bệnh nhân dùng isoniazid cũng có thể xuất hiện tác dụng phụ trên gan do chính isoniazid, nên khó xác định rõ liệu việc dùng isoniazid dài hạn có làm tăng nguy cơ độc gan do paracetamol hay không. Isoniazid chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP2E1 và gây cảm ứng CYP2E1. Các nghiên cứu trên đối tượng khỏe mạnh chứng minh rằng isoniazid ức chế sự hình thành chất chuyển hóa độc NAPQI khi dùng đồng thời với paracetamol, nhưng làm tăng sự hình thành NAPQI khi dùng paracetamol một ngày sau khi ngừng isoniazid. Do đó, việc dùng đồng thời isoniazid không có khả năng làm tăng nguy cơ độc gan do acetaminophen ở liều khuyến cáo. Tuy nhiên, tác dụng cảm ứng CYP2E1 của isoniazid chỉ kéo dài 12 - 48 giờ sau khi ngừng isoniazid; trong khoảng thời gian này, độc tính do quá liều acetaminophen có thể tăng lên.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR):

Hệ thần kinh trung ương: Paracetamol khi dùng ở liều khuyến cáo không gây ảnh hưởng rõ rệt đến chức năng hệ thần kinh trung ương. Trong trường hợp quá liều, các tác dụng trên hệ thần kinh trung ương cũng ít gặp.

Hệ tiêu hóa: Ở liều khuyến cáo, paracetamol không gây kích ứng dạ dày, loét dạ dày, xuất huyết tiêu hóa rõ ràng hoặc tiềm ẩn, hoặc loét đường tiêu hóa.

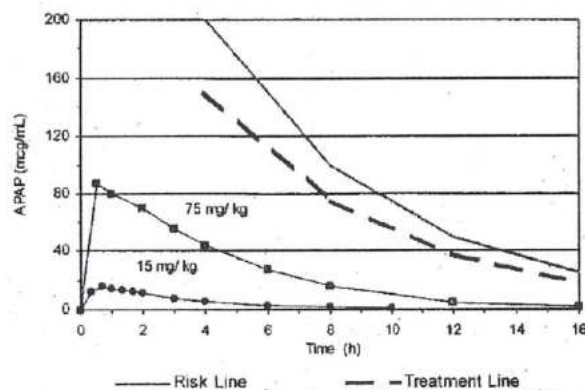
Một phân tích độc lập từ dữ liệu nghiên cứu của American College of Gastroenterology cho thấy nguy cơ xuất huyết tiêu hóa tăng gấp 2 - 3 lần ở những người sử dụng ASA, ibuprofen và các NSAID khác ở liều không kê đơn, và nguy cơ này tăng theo liều dùng. Ngược lại, việc sử dụng paracetamol không liên quan đến việc tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa.

Huyết học: Paracetamol không có tác dụng trực tiếp hoặc gián tiếp lên quá trình đông máu của các mạch máu nhỏ, được đo bằng thời gian chảy máu. Ở tình nguyện viên khỏe mạnh nhận một liều paracetamol đơn lẻ (975 hoặc 1950 mg) hoặc nhiều liều (1950 mg mỗi ngày trong 6 tuần), không thấy thay đổi về thời gian chảy máu hoặc quá trình kết tập tiểu cầu. Trong một nghiên cứu khác, một liều paracetamol 1000 mg đơn lẻ được dùng cho những người tình nguyện khỏe mạnh cũng không ghi nhận ảnh hưởng lên các chỉ số này. Những bệnh nhân mắc bệnh máu khó đông dùng nhiều liều paracetamol cũng không thấy thay đổi đáng kể về thời gian chảy máu.

Các phản ứng về huyết học bao gồm giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt đã được báo cáo, tuy nhiên rất hiếm gặp và chưa xác định được mối quan hệ nhân quả.

Gan: Để minh họa cho biên độ an toàn của paracetamol khi dùng liều cao hơn liều điều trị, một so sánh về nồng độ paracetamol trong huyết thanh theo thời gian giữa liều tiêu chuẩn 15 mg/kg và liều cao gấp 5 lần tiêu chuẩn (75 mg/kg) được thể hiện trong Hình 1. Nồng độ trung bình trong huyết tương của liều cao này vẫn thấp hơn so với đường nguy cơ (Risk line) và đường điều trị (Treatment line) trên biểu đồ Rumack-Matthew dùng để xử lý các trường hợp quá liều cấp tính ở mọi thời điểm. Tuy nhiên, để giảm thiểu nguy cơ tác dụng phụ, không nên vượt quá liều tối đa khuyến cáo.

Hình 1: Dữ liệu trung bình cho liều tiêu chuẩn (1 g, 15 mg/kg) và liều cao hơn (5,6 g, 75 mg/kg) so với đường nguy cơ và đường điều trị trên biểu đồ định lượng paracetamol



Quá liều paracetamol có thể gây độc cho gan. Ở người lớn và thanh thiếu niên, độc tính trên gan có thể xảy ra sau khi uống hơn 150 mg/kg trong thời gian ít hơn 8 giờ. Ít gặp trường hợp tử vong (dưới 3% - 4% các trường hợp không điều trị khi nồng độ trong máu vượt ngưỡng điều trị) và hiếm khi được báo cáo quá liều với liều dưới 7,5 g. Ở trẻ em, liều dưới 150 mg/kg thường không gây độc cho gan.

Ở cả người lớn và trẻ em, độc tính liên quan đến paracetamol thường do dùng thuốc vượt quá liều khuyến cáo một cách đáng kể. Độc tính trên gan, từ tăng transaminase đột ngột thoáng qua, suy gan cấp tính dẫn đến tử vong là hậu quả phổ biến nhất của tình trạng quá liều trên lâm sàng.

Trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có đối chứng giả dược, người lớn khỏe mạnh được dùng 4, 6 và 8 g/ngày paracetamol trong 3 ngày. Nồng độ thuốc trong huyết tương không tích lũy khi lặp lại liều. Về mặt lâm sàng, tất cả các liều đều được dung nạp tốt và giá trị aminotransferase vẫn nằm trong giới hạn bình thường trong suốt quá trình nghiên cứu. Những dữ liệu này cung cấp thông tin liên quan đến biên độ an toàn nhưng không nhằm hỗ trợ việc dùng vượt quá liều khuyến cáo tối đa là 4 g/ngày.

Một báo cáo cho rằng độc tính trên gan sau khi dùng vượt quá liều khuyến cáo acetaminophen có thể tăng lên khi nhện ăn kéo dài và/hoặc lạm dụng rượu mạn tính.

Sử dụng rượu cấp tính: Uống rượu cấp tính là tình trạng thỉnh thoảng sử dụng rượu hoặc sử dụng không thường xuyên. Khi dùng chung, rượu cạnh tranh với paracetamol tại enzyme CYP2E1. CYP2E1 ưu tiên chuyển hoá rượu hơn paracetamol; do đó, ít NAPQI được sản xuất hơn. Khi có rượu, paracetamol có thể được chuyển hoá qua con đường liên hợp glucuronid và sulfat hóa. Kết quả chung là tỷ lệ paracetamol có thể được chuyển hóa thành chất trung gian độc hại, NAPQI, sẽ giảm so với bình thường. NAPQI tăng lên trên mức cơ bản trong thời gian lên đến 18-24 giờ sau khi rượu đào thải khỏi cơ thể. Ở người lớn khỏe mạnh, ở liều paracetamol trong giới hạn ghi nhận, sự gia tăng tạm thời NAPQI được điều chỉnh bởi lượng glutathion dự trữ bình thường trong gan.

Quá mẫn: Phản ứng quá mẫn rất hiếm gặp và có thể biểu hiện dưới dạng phát ban, mề đay, khó thở, hạ huyết áp, phù thanh quản, phù mạch, co thắt phế quản hoặc phản vệ. Đã có báo cáo hiếm về phản ứng chéo ở những người nhạy cảm với aspirin. Nếu nghi ngờ bị quá mẫn, hãy ngừng sử dụng thuốc.

Thận: Độc tính cấp tính trên thận đã được báo cáo sau khi dùng quá liều lớn, có thể là hậu quả của suy gan hoặc đôi khi xảy ra mà không có suy gan.

Dữ liệu lâm sàng đã xác định rằng paracetamol ở liều khuyến cáo không gây độc cho thận.

Một số nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa việc sử dụng paracetamol trong thời gian dài và các tác động lên thận. Tuy nhiên, kết quả còn mâu thuẫn, bị giới hạn bởi sai số hồi cứu và khó xác định liệu việc sử dụng thuốc giảm đau xảy ra trước hay sau khi bệnh thận xuất hiện.

Các nghiên cứu đối chứng ca bệnh cho thấy mối liên hệ yếu giữa việc sử dụng paracetamol thường xuyên và tỷ lệ mắc bệnh thận mạn tính và bệnh thận giai đoạn cuối. Tuy nhiên, theo khuyến cáo của National Kidney Foundation paracetamol vẫn được ưu tiên lựa chọn cho bệnh nhân suy thận và không có bằng chứng cho thấy việc sử dụng ngắt quãng gây tổn thương thận. Paracetamol được khuyến cáo là thuốc giảm đau không gây nghiện lựa chọn cho bệnh nhân mắc bệnh thận tiềm ẩn.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Trẻ em: Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng trên hơn 84.000 trẻ em bị sốt, so sánh paracetamol với ibuprofen để đánh giá nguy cơ các tác dụng phụ hiếm gặp nhưng nghiêm trọng khi dùng ibuprofen ở trẻ em. Trong số những trẻ em được đưa vào phân tích, 28.130 trẻ đã dùng paracetamol và không có trẻ nào bị sốc phản vệ hoặc các tác dụng phụ nghiêm trọng trên gan, tiêu hóa hoặc thận.

Phụ nữ có thai và cho con bú: Như với bất kỳ loại thuốc nào, bệnh nhân đang mang thai hoặc cho con bú nên tham khảo ý kiến bác sĩ trước khi dùng sản phẩm này.

Thai kỳ: Các vấn đề về nguy cơ trong thai kỳ là đa yếu tố. Thông tin được cung cấp không thể thay thế cho việc tư vấn trực tiếp với bệnh nhân. Paracetamol được cho là không gây quái thai ở người. Tuy nhiên, các nghiên cứu hiện tại chưa đánh giá tác động ở liều rất cao. Một nghiên cứu đã theo dõi 50.282 cặp mẹ-con, trong đó 226 trường hợp

đã tiếp xúc với paracetamol trong tam cá nguyệt đầu tiên và 781 trường hợp đã sử dụng paracetamol bất kỳ lúc nào trong thai kỳ. Không tìm thấy bằng chứng nào cho thấy mối quan hệ giữa việc sử dụng paracetamol và dị tật lớn hoặc nhỏ. Trong một nghiên cứu giám sát những người nhận Medicaid của Michigan được thực hiện từ năm 1985 đến năm 1992 liên quan đến 229.101 ca mang thai hoàn chỉnh, 9.146 trẻ sơ sinh đã tiếp xúc với paracetamol trong tam cá nguyệt đầu tiên. Dữ liệu này không ủng hộ mối liên quan giữa việc sử dụng paracetamol và sự xuất hiện của dị tật bẩm sinh. Một nghiên cứu theo dõi đơn thuốc khác, không cho thấy nguy cơ tăng dị tật và không có bằng chứng cho thấy paracetamol ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi. Cuối cùng, trong một nghiên cứu lớn hơn, 697 phụ nữ đã sử dụng paracetamol có hoặc không kèm codein trong tam cá nguyệt đầu tiên. Không phát hiện nguy cơ gây quái thai.

Một nghiên cứu đã khảo sát kết quả thai kỳ ở 300 phụ nữ đã tự dùng quá liều paracetamol, đơn lẻ hoặc phối hợp. Tiếp xúc với quá liều xảy ra ở tất cả các tam cá nguyệt. Phần lớn các thai kỳ đều có kết quả bình thường. Tỷ lệ dị tật nằm trong phạm vi dự kiến. Không có mối quan hệ rõ ràng nào giữa thời điểm tiếp xúc và thời điểm sinh. Kết luận chung là quá liều paracetamol không phải là lý do để chấm dứt thai kỳ.

Trong một nghiên cứu theo dõi sự phát triển dài hạn, paracetamol không ảnh hưởng xấu đến chỉ số IQ hoặc các chỉ số hành vi ở trẻ 4 tuổi. Chiều cao, cân nặng và chu vi vòng đầu cũng không bị ảnh hưởng bởi việc tiếp xúc với paracetamol trong tử cung.

Không giống như ASA, đã được chứng minh là ảnh hưởng mạnh đến chức năng tiểu cầu, không có nguy cơ xuất huyết liên quan đến việc sử dụng paracetamol vào thời điểm sinh.

Hiện tại không có bằng chứng nào cho thấy paracetamol gây quái thai khi sử dụng theo khuyến cáo. Tuy nhiên, dữ liệu về liều cao hàng ngày liên tục vẫn chưa đủ và tính an toàn trong thai kỳ vẫn chưa được xác định.

Cho con bú: Sau liệu điều trị thông thường, paracetamol được bài tiết vào sữa mẹ ở nồng độ rất thấp. Dựa trên một số báo cáo đã công bố, mức độ phơi nhiễm của trẻ sơ sinh tối đa là 4,5% liều điều trị tính theo cân nặng ở trẻ em. Ngoài ra, paracetamol được Viện Hàn lâm Nhi khoa Hoa Kỳ cho là phù hợp với việc cho con bú.

Dữ liệu hậu marketing

Các phản ứng có hại của thuốc (ADR) được xác định trong quá trình đưa ra thị trường với paracetamol được đưa vào Bảng 2. Tần suất được cung cấp theo quy ước sau:

Phổ biến (ADR $\geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq \text{ADR} < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq \text{ADR} < 1/1000$), rất hiếm gặp ($\text{ADR} < 1/10000$), không rõ (không được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 2: Tác dụng không mong muốn được xác định trong quá trình sau khi ra thị trường ở liều điều trị của paracetamol theo danh mục tần suất ước tính

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Xét nghiệm	Tăng transaminase ↑	Rất hiếm gặp
Hệ miễn dịch	Phản ứng phản vệ, quá mẫn	Rất hiếm gặp
Da và mô dưới da	Ban cố định, mề đay, ngứa	Rất hiếm gặp

† Có thể xảy ra tình trạng tăng transaminase ở mức thấp ở một số bệnh nhân dùng liều paracetamol được ghi trên nhãn; tình trạng tăng này không đi kèm với suy gan và thường hồi phục khi tiếp tục điều trị hoặc ngừng dùng paracetamol.

Báo cáo ADR:

Việc báo cáo phản ứng có hại được nghi ngờ của thuốc sau khi lưu hành rất quan trọng, nó cho phép theo dõi liên tục tỷ lệ giữa lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia y tế tiến hành công bố các phản ứng có hại được nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR quốc gia).

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng và điều trị: Độc tính điển hình: Tổn thương gan là độc tính chính của quá liều đáng kể paracetamol. Ở người lớn và thanh thiếu niên (12 tuổi trở lên), độc tính trên gan có thể xảy ra sau khi uống quá liều 7,5 đến 10 gam trong thời gian ít hơn 8 giờ. Ít gặp tử vong (dưới 3-4% các trường hợp không được điều trị) và hiếm khi được báo cáo với quá liều dưới 15 gam. Ở trẻ em (<12 tuổi), quá liều cấp tính dưới 150 mg/kg không liên quan đến độc tính trên gan. Các triệu chứng sớm sau khi dùng quá liều có khả năng gây độc cho gan có thể bao gồm: chán ăn, buồn nôn, nôn, đổ mồ hôi, xanh xao và mệt mỏi toàn thân. Bằng chứng lâm sàng và xét nghiệm về độc tính trên gan có thể không rõ ràng cho đến 48 - 72 giờ sau khi uống.

Độc tính nghiêm trọng hoặc tử vong rất hiếm khi xảy ra sau quá liều paracetamol cấp tính ở trẻ nhỏ, có thể là do sự khác biệt trong cách chuyển hóa.

Bác sĩ nên lưu ý rằng không có biểu hiện sớm nào là đặc trưng cho tình trạng quá liều. Luôn phải duy trì mức độ nghi ngờ lâm sàng cao.

Quá liều paracetamol không được điều trị có thể gây độc cho gan. Độc tính với gan của paracetamol xảy ra có ngưỡng, nghĩa là không gây độc ở liều thấp /liều điều trị. Độc tính xảy ra sau khi glutathion nội sinh cạn kiệt. Khi vượt quá ngưỡng này, việc tăng liều paracetamol có thể gây tăng mức độ tổn thương gan, trừ khi được điều trị bằng

N-acetylcystein (NAC). Các tình huống có thể xảy ra quá liều paracetamol và gây độc tính trên gan bao gồm: quá liều cấp tính có chủ ý, quá liều lặp lại ở người lớn, uống nhầm hoặc quá liều lặp lại ở trẻ em.

Quá liều paracetamol thường diễn ra theo 3 giai đoạn liên tiếp. Giai đoạn đầu tiên bắt đầu ngay sau khi uống và kéo dài từ 12 đến 24 giờ. Bệnh nhân có thể xuất hiện các dấu hiệu như kích ứng đường tiêu hóa, buồn nôn, nôn, chán ăn, đỏ mồm, xanh xao và mệt mỏi toàn thân. Nếu độc tính vẫn tiếp diễn, sẽ có một giai đoạn tiềm ẩn kéo dài đến 48 giờ. Trong giai đoạn thứ hai này, các triệu chứng ban đầu sẽ giảm dần, bệnh nhân có thể cảm thấy khỏe hơn. Tuy nhiên, men gan, bilirubin và thời gian prothrombin hoặc INR sẽ tăng dần. Đau hạ sườn phải có thể xuất hiện do gan to và nhạy cảm. Hầu hết bệnh nhân không trải qua giai đoạn này, đặc biệt là nếu được điều trị bằng NAC sớm. Các dấu hiệu và triệu chứng của giai đoạn thứ ba phụ thuộc vào mức độ tổn thương gan và thường xuất hiện từ 3 - 5 ngày sau khi uống quá liều. Các triệu chứng nhẹ có thể chỉ là chán ăn, buồn nôn, mệt mỏi và đau bụng; trường hợp nặng có thể tiến triển thành lú lẫn, ngất xỉu và các triệu chứng của hoại tử gan bao gồm vàng da, rối loạn đông máu, hạ đường huyết, bệnh não gan, suy thận và bệnh cơ tim. Nếu xảy ra tử vong, thường do các biến chứng của suy gan cấp. Tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân sử dụng paracetamol quá liều mà không được điều trị bằng thuốc giải độc dao động từ 3% - 4%.

Do paracetamol rất phổ biến, nó thường liên quan đến các trường hợp quá liều đơn độc hoặc phối hợp nhiều thuốc, do đó cần xét nghiệm nồng độ paracetamol trong huyết thanh ở mọi bệnh nhân nghi ngờ quá liều. Độc tính cấp tính sau khi dùng quá liều paracetamol đơn lẻ có thể được dự đoán khi quá liều vượt quá 150 mg/kg. Những người nghiện rượu mãn tính, người bị suy dinh dưỡng và những người dùng thuốc gây cảm ứng enzym CYP450 gan có thể có nguy cơ ở liều thấp hơn.

Thuốc giải độc đặc hiệu: Bất kỳ trường hợp nào có biểu hiện quá liều paracetamol nên được điều trị bằng NAC, ngay cả khi không rõ hoặc còn nghi ngờ. Cần lấy máu để xác định nồng độ paracetamol trong huyết tương càng sớm càng tốt, nhưng không sớm hơn 4 giờ sau khi uống. Không nên chờ kết quả xét nghiệm nồng độ paracetamol trong huyết tương trước khi bắt đầu điều trị bằng NAC. Nếu nồng độ paracetamol trong huyết tương được phát hiện nằm trên đường điều trị trên biểu đồ quá liều paracetamol, nên tiếp tục điều trị bằng NAC đủ liều trình. NAC được sử dụng trong lâm sàng để điều trị quá liều paracetamol cấp tính, hoạt động bằng cách tương tác với chất trung gian oxy hóa NAPQI. NAC được dùng theo đường tĩnh mạch hoặc đường uống là thuốc giải độc rất hiệu quả đối với ngộ độc paracetamol. Thuốc có hiệu quả nhất khi được dùng trong vòng 8 giờ sau khi dùng quá liều nhưng vẫn có lợi nếu bắt đầu muộn hơn. Cần dùng thuốc giải độc càng sớm càng tốt để đạt hiệu quả bảo vệ tối đa. Tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng của NAC để biết thông tin chi tiết về liều dùng.

Xử trí chung:

Khi nghi ngờ quá liều paracetamol, điều trị cần bắt đầu ngay lập tức và bao gồm khử độc đường tiêu hóa, chăm sóc hỗ trợ thích hợp, đánh giá cân thận nồng độ paracetamol trong huyết thanh vào thời điểm thích hợp theo biểu đồ Rumack-Matthew, dùng NAC kịp thời và chăm sóc theo dõi thích hợp, xét nghiệm chức năng gan cần được thực hiện ban đầu và lặp lại sau mỗi 24 giờ.

Quá liều trong thời kỳ mang thai:

Paracetamol là một trong những loại thuốc thường gặp nhất gây quá liều ở phụ nữ mang thai. Độc tính trên gan của paracetamol xảy ra do hình thành chất chuyển hóa N-acetyl-p-benzoquinoneimin qua enzym cytochrom P450. Suy gan có thể được ngăn ngừa bằng cách dùng NAC kịp thời bằng đường uống trong 72 giờ hoặc truyền tĩnh mạch trong 20 giờ.

Paracetamol qua được nhau thai, do đó thai nhi có nguy cơ khi mẹ dùng quá liều paracetamol. Thai nhi có thể chuyển hóa paracetamol thành chất độc từ tuần thứ 14 của thai kỳ.

Các nghiên cứu về việc truyền NAC qua nhau thai ở chuột và cừu cho những kết quả không đồng nhất. Ở người đã ghi nhận NAC qua được nhau thai với nồng độ trong máu thai nhi nằm trong khoảng điều trị của người lớn.

Đã có báo cáo về độc tính trên thai và thai chết lưu sau khi mẹ uống liều rất lớn (ví dụ 30 g), nhưng cũng có trường hợp thai nhi sinh ra khỏe mạnh sau khi mẹ quá liều paracetamol trong thai kỳ. Một nghiên cứu lớn trên 300 phụ nữ dùng quá liều paracetamol, trong đó 118 trường hợp xảy ra trong tam cá nguyệt đầu tiên, 103 trường hợp trong tam cá nguyệt thứ hai, 79 trường hợp trong tam cá nguyệt thứ ba; 49 trường hợp được điều trị bằng thuốc giải độc đặc hiệu (33 trường hợp bằng NAC và 16 trường hợp bằng methionin). Có 219 trẻ sơ sinh sống, 11 trẻ bị dị tật (bao gồm cả dị tật nhẹ); không có trẻ nào bị phơi nhiễm với paracetamol trong tam cá nguyệt đầu tiên. 9 trường hợp đã được điều trị bằng NAC trong tam cá nguyệt đầu tiên; có 2 trường hợp chủ động chấm dứt thai kỳ; 2 ca sảy thai tự nhiên và 5 trẻ sơ sinh khỏe mạnh trong nhóm này.

Tóm lại, quá liều paracetamol trong thai kỳ nên được điều trị theo các phác đồ thông thường để ngăn ngừa độc tính cho mẹ và thai nhi. Trừ khi mẹ bị ngộ độc nặng, quá liều paracetamol không làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh hoặc bất lợi cho thai kỳ. Các bác sĩ không quen với cách xử trí quá liều paracetamol nên tham khảo ý kiến của chuyên gia. Việc chậm trễ trong việc bắt đầu liệu pháp thích hợp có thể gây nguy hiểm cho cơ hội phục hồi hoàn toàn của bệnh nhân. Sau đây là các biến cố lâm sàng liên quan đến quá liều paracetamol, bao gồm tử vong do suy gan cấp hoặc biến chứng của nó.

374c
CƠ
CỔ
DƯỢC
NGI
AF
ON

Bảng 3: Các phản ứng bất lợi liên quan đến quá liều paracetamol

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:
Chán ăn
Rối loạn tiêu hóa:
Nôn mửa, Buồn nôn, Đau bụng
Rối loạn gan mật:
Hoại tử gan, Suy gan cấp, Vàng da, Gan to, Đau gan
Rối loạn toàn thân và Tình trạng tại chỗ:
Xanh xao, Tăng tiết mồ hôi, Khó chịu
Kết quả xét nghiệm:
Bilirubin máu tăng, Men gan tăng, INR tăng, Thời gian prothrombin kéo dài, Phosphat máu tăng, Lactat máu tăng
Những biến cố lâm sàng sau là hậu quả của suy gan cấp và có thể gây tử vong. Nếu các biến cố này xảy ra trong bối cảnh suy gan cấp liên quan đến quá liều paracetamol (người lớn và thanh thiếu niên: ≥ 12 tuổi: $> 7,5$ g trong vòng 8 giờ; trẻ em < 12 tuổi: > 150 mg/kg trong vòng 8 giờ), thì được xem là những biến cố dự kiến.
Bảng 4: Các biến cố dự kiến của suy gan cấp tính do quá liều paracetamol

Nhiễm trùng và Nhiễm khuẩn:
Nhiễm trùng huyết, Nhiễm nấm, Nhiễm khuẩn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết:
Đông máu rải rác trong lòng mạch, Rối loạn đông máu, Giảm tiểu cầu
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:
Hạ đường huyết, Hạ phosphat huyết, Nhiễm toan chuyển hóa, Nhiễm toan lactic
Rối loạn hệ thần kinh:
Hôn mê (do dùng quá liều lớn hoặc dùng quá liều nhiều loại thuốc), Bệnh não gan, Phù não
Rối loạn tim mạch:
Bệnh cơ tim
Rối loạn mạch máu:
Hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:
Suy hô hấp
Rối loạn tiêu hóa:
Viêm tụy, Xuất huyết tiêu hóa
Rối loạn thận và tiết niệu:
Suy thận cấp
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ:
Suy đa cơ quan

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC:

- Nhóm dược lý: Nhóm thuốc giảm đau và hạ sốt khác. Mã ATC: N02BE01.

Cơ chế tác dụng: Paracetamol là thuốc giảm đau và hạ sốt tác động lên trung ương. Mặc dù cơ chế tác dụng chính xác vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn, nhưng nghiên cứu cho thấy paracetamol là chất ức chế phần peroxidase của cyclooxygenase (chất ức chế prostaglandin H synthase). Tùy thuộc vào trạng thái oxy hóa khử và nồng độ cơ chất xung quanh các enzym, paracetamol có thể có hoặc không có tác dụng ức chế đáng kể. Điều này giải thích cho hoạt tính chọn lọc của thuốc đối với cơn đau và sốt, trong khi ít tác dụng chống viêm.

Người ta cho rằng tác dụng giảm đau được tạo ra nhờ nâng ngưỡng đau và tác dụng hạ sốt được tạo ra thông qua tác động lên trung tâm điều hòa nhiệt ở vùng dưới đồi.

Liều giảm đau hiệu quả tối ưu của paracetamol đã được chứng minh trong các nghiên cứu về đau răng là 1000 mg sau mỗi bốn đến sáu giờ, tối đa 4000 mg mỗi ngày. Có ít nhất 500 thử nghiệm lâm sàng đối chứng (cả công bố và chưa công bố) trên người lớn và trẻ em đã đánh giá hiệu quả giảm đau hoặc hạ sốt của paracetamol. Các nghiên cứu này bao gồm các phương pháp điều trị đơn liều và đa liều. Hầu hết các nghiên cứu đều kéo dài dưới 14 ngày, nghiên cứu dài nhất kéo dài hai năm. Không ghi nhận vấn đề an toàn đáng kể nào trong các nghiên cứu này.

Ngoài ra, ở liều khuyến cáo, paracetamol không làm tăng nguy cơ bệnh thận hoặc loét/xuất huyết tiêu hóa trên. Quan sát này phù hợp với tác dụng ức chế tối thiểu của thuốc lên quá trình tổng hợp prostaglandin ngoại vi và ở dạ dày.

Paracetamol được coi là có hiệu quả tương đương với aspirin (ASA) và ibuprofen trong các liều dùng không kê đơn về tác dụng giảm đau và hạ sốt. Ở liều khuyến cáo, paracetamol không gây ra biến chứng đường tiêu hóa như các thuốc NSAID, chẳng hạn như kích ứng dạ dày, loét dạ dày, xuất huyết tiêu hóa tiềm ẩn hoặc rõ ràng. Tuy nhiên, khác với các thuốc này, paracetamol không có tác dụng chống viêm.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

570
TY
AN
HAN
HE
PHA
MY-1

Paracetamol đường uống được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn qua đường tiêu hóa, chủ yếu ở ruột non, bằng cơ chế vận chuyển thụ động. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 0,4 đến 1 giờ tùy thuộc vào dạng bào chế. Thức ăn nhiều chất béo có thể làm chậm thời gian đạt nồng độ đỉnh khoảng một giờ, nhưng tổng lượng hấp thu không bị ảnh hưởng.

Phân bố:

Paracetamol được phân bố đều khắp hầu hết các dịch cơ thể, nhưng không có trong mô mỡ. Do đó, thể tích phân bố ở người lớn dao động từ 0,8 đến 1,0 L/kg. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương thấp (10% đến 25%), nên không cạnh tranh với các thuốc có mức liên kết protein cao.

Chuyển hóa:

Paracetamol chủ yếu được chuyển hóa ở gan thông qua ba con đường chính:

- Liên hợp với glucuronid
- Liên hợp với sulfat
- Oxy hóa thông qua cytochrom P450.

Cả 2 con đường glucuronid và oxy hóa đều tuân theo động học phản ứng bậc nhất, có nghĩa là lượng paracetamol được chuyển hóa tăng khi nồng độ trong gan tăng. Ngược lại, con đường sulfat hoá tuân theo động học Michaelis-Menten, có nghĩa là nồng độ paracetamol sẽ giữ nguyên (không tăng thêm) khi nồng độ paracetamol trong gan vượt quá mức bão hòa.

Con đường chuyển hóa chính là glucuronid hóa, trong đó 47% - 62% liều paracetamol liên hợp với glucuronid. Các chất chuyển hóa glucuronid này đều không có hoạt tính và không độc, được bài tiết qua mật và thải ra ngoài qua nước tiểu.

Con đường chính thứ hai là sunfat hóa, trong đó 25% - 36% thuốc liên hợp với sunfat. Các este sunfat này cũng không có hoạt tính, không độc và được bài tiết qua nước tiểu.

Con đường thứ ba là oxy hóa, trong đó 5% - 8% liều được chuyển hóa qua hệ thống enzym cytochrom P450. Isoenzym cytochrom P450 chịu trách nhiệm chính là CYP2E1. Khi paracetamol được chuyển hóa bởi CYP2E1, nó tạo thành một chất trung gian rất hoạt động, N-acetyl-p-benzoquinoneimin (NAPQI). Vì NAPQI rất hoạt động, nên không thể được đo lường bên ngoài gan cũng như không thể tích lũy. Chất trung gian này nhanh chóng bị bất hoạt bởi glutathion dự trữ của tế bào gan để tạo thành các liên hợp cystein và mercapturat, vừa không hoạt tính vừa không độc. Các liên hợp này được bài tiết qua nước tiểu.

Thải trừ:

Paracetamol được thải trừ theo động học bậc nhất và có thời gian bán thải trong huyết tương từ 2 - 3 giờ ở người lớn và người cao tuổi khỏe mạnh, và từ 1,5 - 2,9 giờ ở trẻ em. Vì paracetamol đào thải nhanh khỏi cơ thể, dùng lặp lại không gây tích lũy nồng độ paracetamol trong huyết tương.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ (hoặc 5 vỉ hoặc 10 vỉ) × 10 viên, vỉ Alu - PVC

Hộp 1 lọ × 100 viên, lọ nhựa HDPE

Hộp 1 lọ × 400 viên, lọ nhựa HDPE

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: ĐĐVN.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM CÔNG NGHỆ CAO ABIPHA

Lô đất CN-2, Khu công nghiệp Phú Nghĩa, Xã Phú Nghĩa, Huyện Chương Mỹ, Thành phố Hà Nội

Điện thoại: 024 6262 7788

Website: www.abipha.com.vn