

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

LAFANCOL EXTRA



Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Paracetamol 500 mg, Caffeine 65 mg

Thành phần tá dược: Pregelatinized starch, Povidone K30, Croscarmellose sodium, Magnesium stearate, Microcrystalline cellulose 101, Opadry QX White (Macrogol (PEG) Polyvinyl Alcohol Graft Copolymer, Talc, Titanium dioxide, Glyceryl mono and Dicaprylocaprate, Polyvinyl alcohol).

2. DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim dài màu trắng, hai mặt khum.

3. CHỈ ĐỊNH

Thuốc được khuyến cáo để điều trị hầu hết các triệu chứng đau từ nhẹ đến vừa: đau liên quan đến thấp khớp, đau dây thần kinh, rối loạn cơ xương, đau đầu và khó chịu liên quan đến cúm, sốt, cảm lạnh kèm sốt, đau răng, đau bụng kinh.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Thuốc dùng theo đường uống.

Liều dùng:

Người lớn (bao gồm cả người cao tuổi) và trẻ em từ 16 tuổi trở lên:

Uống 2 viên/lần x 1 – 4 lần/ngày. Không quá 8 viên trong 24 giờ.

Trẻ em từ 12 – 15 tuổi:

Uống 1 viên/lần x 1 – 4 lần/ngày. Không quá 4 viên trong 24 giờ.

Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Khoảng cách giữa 2 liều tối thiểu là 4 giờ.

Nên sử dụng thuốc ở liều thấp nhất có hiệu quả.

Không nên dùng với các thuốc khác có chứa paracetamol.

Sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy thận:

Đối với bệnh nhân suy thận phải hỏi ý kiến của bác sĩ trước khi dùng thuốc này. Các hạn chế liên quan đến việc sử dụng thuốc có chứa paracetamol và caffeine ở bệnh nhân suy thận chủ yếu là do thành phần paracetamol trong thuốc gây nên.



Sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy gan:

Đối với bệnh nhân suy gan phải hỏi ý kiến của bác sĩ trước khi dùng thuốc này. Các hạn chế liên quan đến việc sử dụng thuốc có chứa paracetamol và caffeine ở bệnh nhân suy gan chủ yếu là do thành phần paracetamol trong thuốc gây nên.

Liều tối đa hàng ngày của paracetamol không được vượt quá 60mg/kg/ngày (tối đa 2 g mỗi ngày) trong các trường hợp sau, trừ khi có chỉ định của bác sĩ:

- Cân nặng dưới 50 kg
- Người nghiện rượu mạn tính
- Người bị mất nước
- Suy dinh dưỡng kéo dài

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Người bệnh quá mẫn với paracetamol, caffeine và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Suy chức năng gan, thận.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Không dùng thuốc này với sản phẩm có chứa paracetamol khác. Việc sử dụng đồng thời thuốc này với sản phẩm có chứa paracetamol khác có thể gây quá liều paracetamol có thể dẫn đến suy giảm chức năng gan hoặc tử vong.

Trường hợp nhiễm độc gan do paracetamol, kể cả trường hợp tử vong, đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng paracetamol với liều trong phạm vi điều trị. Những trường hợp này đã được báo cáo ở những bệnh nhân có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ gây nhiễm độc gan bao gồm: cân nặng thấp (< 50 kg), suy thận và suy gan, người nghiện rượu mạn tính, dùng đồng thời với các thuốc gây độc gan, nhiễm trùng huyết, người bị mất nước, suy giảm dinh dưỡng cấp tính và mạn tính (dự trữ glutathione ở gan thấp). Khi dùng paracetamol cần thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ trên.

Cần thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng đồng thời với flucloxacillin do tăng nguy cơ toan chuyển hóa tăng Anion gap (HAGMA), đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận nặng, nhiễm trùng huyết, suy dinh dưỡng và các nguyên nhân khác gây thiếu hụt glutathione (ví dụ: nghiện rượu mạn tính), cũng như những bệnh nhân dùng quá liều tối đa paracetamol hàng ngày. Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ, bao gồm đo nồng độ 5-oxoproline trong nước tiểu.

Cần thận trọng ở những bệnh nhân đang điều trị với thuốc gây cảm ứng enzym gan và thiếu hụt glutathione. Ở những bệnh nhân có tình trạng cạn kiệt glutathione như nhiễm trùng huyết – việc sử dụng paracetamol có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan chuyển hóa.

Liều paracetamol cần được xem xét lại tại các thời điểm lâm sàng thích hợp và bệnh nhân cần được theo dõi để phát hiện các yếu tố nguy cơ mới đối với độc tính gan, điều này có thể yêu cầu điều chỉnh liều dùng.

Tránh dùng quá nhiều caffeine (ví dụ trà, cà phê và một số loại đồ uống đóng hộp chứa caffeine) trong thời gian điều trị bằng thuốc.

Chứa Natri methyl parahydroxybenzoat (E219), Natri ethyl parahydroxybenzoat (E215) và Natri propyl parahydroxybenzoat (E217) có thể gây ra phản ứng dị ứng (có thể xảy ra chậm).

Mỗi viên thuốc chứa 0,446mg, về cơ bản là “không chứa natri”

Sử dụng paracetamol kéo dài có thể gây hại (trừ trường hợp có sự giám sát của nhân viên y tế). Nhìn chung, các sản phẩm thuốc có chứa paracetamol chỉ nên dùng trong thời gian ngắn và không dùng liều cao.



Không dùng quá liều quy định. Chỉ dùng khi cần thiết.

Nếu bệnh nhân sốt cao hoặc nhiễm trùng thứ phát kéo dài hơn 3 ngày, cần tham khảo ý kiến bác sĩ.

Đề xa tầm nhìn và ngoài tầm với của trẻ.

Bác sĩ cần cảnh báo bệnh nhân về các dấu hiệu của phản ứng trên da nghiêm trọng như hội chứng Steven-Johnson (SJS), hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN) hay hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP).

Phản ứng phụ nghiêm trọng trên da mặc dù tỉ lệ mắc phải là không cao nhưng nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng bao gồm hội chứng Steven-Johnson (SJS), hội chứng hoại tử da nhiễm độc: toxic epidermal necrolysis (TEN) hay hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính: acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP).

Triệu chứng của các hội chứng nêu trên được mô tả như sau:

1. Hội chứng Steven-Johnson (SJS): là dị ứng thuốc thể bong nước, bong nước khu trú ở quanh các hốc tự nhiên: mắt, mũi, miệng, tai, bộ phận sinh dục và hậu môn. Ngoài ra có thể kèm sốt cao, viêm phổi, rối loạn chức năng gan thận. Chẩn đoán hội chứng Steven-Johnson (SJS) khi có ít nhất 2 hốc tự nhiên bị tổn thương.
2. Hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN): là thể dị ứng thuốc nặng nhất, gồm:
 - Các tổn thương đa dạng ở da: ban dạng sởi, ban dạng tinh hồng nhiệt, hồng ban hoặc các bong nước bọng nhúng, các tổn thương nhanh chóng lan tỏa khắp người;
 - Tổn thương niêm mạc mắt: viêm giác mạc, viêm kết mạc mủ, loét giác mạc.
 - Tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa: viêm miệng, trợt niêm mạc miệng, loét hầu, họng thực quản, dạ dày, ruột;
 - Tổn thương niêm mạc đường sinh dục, tiết niệu.
 - Ngoài ra còn có các triệu chứng toàn thân trầm trọng như sốt, xuất huyết đường tiêu hóa, viêm phổi, viêm cầu thận, viêm gan... tỷ lệ tử vong cao 15-30%.
3. Hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP): mụn mủ vô trùng nhỏ phát sinh trên nền hồng ban lan rộng. Tổn thương thường xuất hiện ở các nếp gấp như nách, bẹn và mặt, sau đó có thể lan rộng toàn thân. Triệu chứng toàn thân thường có là sốt, xét nghiệm máu bạch cầu mủ trung tính tăng cao.

Khi phát hiện những dấu hiệu phát ban trên da đầu tiên hoặc bất kỳ dấu hiệu phản ứng quá mẫn nào khác, bệnh nhân cần phải ngừng sử dụng thuốc. Người đã từng bị các phản ứng trên da nghiêm trọng do paracetamol gây ra thì không được dùng thuốc trở lại và khi đến khám chữa bệnh cần phải thông báo cho nhân viên y tế biết về vấn đề này.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thời kỳ mang thai

Paracetamol: Một lượng lớn dữ liệu về phụ nữ mang thai cho thấy không có độc tính gây dị tật hay độc tính đối với thai nhi/trẻ sơ sinh. Các nghiên cứu dịch tễ học về sự phát triển thần kinh ở trẻ em tiếp xúc với paracetamol trong bụng mẹ cho thấy kết quả chưa rõ.

Caffeine: Không khuyến cáo dùng paracetamol và caffeine trong thời kỳ mang thai do có khả năng làm tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên liên quan tới việc tích lũy caffeine trong cơ thể.

Thời kỳ cho con bú

Paracetamol và caffeine được bài tiết vào sữa mẹ. Không nên sử dụng thuốc này trong thời gian cho con bú.

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



Không ảnh hưởng lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

9. TÁC DỤNG, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Paracetamol

Paracetamol có thể làm tăng thời gian bán thải của cloramphenicol. Sự hấp thu của paracetamol có thể tăng lên khi dùng cùng metoclopramide và giảm bởi cholestyramine. Thuốc tránh thai đường uống có thể làm tăng tốc độ thanh thải của paracetamol.

Tác dụng chống đông máu của warfarin và các coumarin khác có thể được tăng cường bằng cách sử dụng paracetamol hàng ngày kéo dài gây tăng nguy cơ chảy máu; tác dụng này không đáng kể khi dùng paracetamol không thường xuyên.

Cần thận trọng khi dùng đồng thời paracetamol với flucloxacillin vì có liên quan đến việc nhiễm toan chuyển hóa có tăng khoảng trống anion, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ.

Caffein

Caffein trong thuốc có thể làm tăng độ thanh thải của lithi. Do đó, không nên sử dụng đồng thời thuốc này với lithi.

Thuốc ức chế enzym monoamine oxidase (MAOI) có thể làm tăng tác dụng kích thích của caffeine.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo sau khi lưu hành thuốc ra thị trường ở liều khuyến nghị được đưa ra trong bảng dưới đây theo hệ thống cơ quan của cơ thể và tần suất xuất hiện.

Tần suất tác dụng không mong muốn ước tính được phân loại theo quy ước sau đây: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$); không thường gặp ($\geq 1/1.000, < 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa biết (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Tần suất tác dụng không mong muốn đã được ước tính từ các báo cáo tự phát nhận được thông qua dữ liệu sau khi thuốc lưu hành trên thị trường.

Cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Paracetamol		
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm tiểu cầu	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Phản vệ, phản ứng quá mẫn trên da, phù mạch, hội chứng Stevens – Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc	Rất hiếm gặp
	Rất hiếm trường hợp phản ứng da nghiêm trọng đã được báo cáo	



Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất	Co thắt phế quản ở các bệnh nhân nhạy cảm với aspirin và các NSAID khác.	Rất hiếm gặp
Rối loạn gan mật	Rối loạn chức năng gan	Rất hiếm gặp
Caffeine		
Hệ thần kinh trung ương	Bồn chồn, chóng mặt	Chưa biết
Rối loạn tim	Đánh trống ngực	Chưa biết
Rối loạn tâm thần	Mất ngủ, bồn chồn, lo lắng, cáu kỉnh	Chưa biết
Hệ tiêu hóa	Rối loạn đường tiêu hóa	Chưa biết

Khi dùng liều khuyến cáo paracetamol – caffeine cùng với chế độ ăn uống có nhiều caffeine, liều caffeine cao hơn có thể làm tăng khả năng gây ra tác dụng không mong muốn liên quan đến caffeine như mất ngủ, thao thức, lo lắng, cáu kỉnh, đau đầu, rối loạn tiêu hóa, hồi hộp.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc gia.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Paracetamol

Quá liều paracetamol có thể gây suy gan dẫn đến phải ghép gan hoặc tử vong. Đã quan sát được trường hợp viêm tụy cấp thường kèm theo rối loạn chức năng gan và nhiễm độc gan. Nguy cơ ngộ độc cao hơn ở người cao tuổi, trẻ nhỏ, bệnh nhân mắc bệnh gan, người nghiện rượu mạn tính và bệnh nhân suy dinh dưỡng kéo dài. Quá liều paracetamol có thể gây tử vong trong những trường hợp này.

Các triệu chứng quá liều paracetamol thường xuất hiện trong vòng 24 giờ đầu tiên, có thể bao gồm: buồn nôn, nôn, chán ăn, xanh xao và đau bụng hoặc bệnh nhân có thể không có triệu chứng.

Quá liều paracetamol trong trường hợp dùng liều duy nhất ở người lớn và trẻ nhỏ có thể gây hoại tử tế bào gan hoàn toàn và không hồi phục, dẫn đến suy tế bào gan, nhiễm toan chuyển hóa và bệnh não do gan có thể dẫn đến hôn mê và tử vong. Đồng thời, nồng độ men gan (AST, ALT), lactate dehydrogenase và bilirubin tăng cùng với nồng độ prothrombin tăng có thể xuất hiện từ 12 – 48 giờ sau khi dùng thuốc.

Tổn thương gan có thể xảy ra ở người lớn/ người trưởng thành khi dùng paracetamol nhiều hơn liều lượng khuyến cáo. Khi dùng quá liều, paracetamol sẽ chuyển hóa thành chất độc (trong khi lượng paracetamol bình thường sẽ khử độc hoàn toàn bằng glutathione) và gắn kết không hồi phục với mô gan.

Một số bệnh nhân có nguy cơ tổn thương gan do nhiễm độc paracetamol. Các yếu tố rủi ro bao gồm:

- Đang điều trị dài hạn bằng carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, rifampicin, cây St John's Wort hoặc các thuốc gây cảm ứng men gan.
- Thường xuyên uống rượu vượt quá lượng khuyến cáo.



Dự trữ glutathione bị cạn kiệt (ví dụ: rối loạn ăn uống, bệnh xơ nang, nhiễm HIV, đói, suy nhược).

Cần chuyển ngay bệnh nhân đến bệnh viện.

Lấy mẫu máu để xác định nồng độ paracetamol ban đầu trong huyết tương. Trong trường hợp quá liều cấp tính duy nhất, nồng độ paracetamol trong huyết tương nên đo được 4 giờ sau khi uống.

Nên sử dụng than hoạt tính nếu uống >150 mg/kg paracetamol trong vòng 1 giờ.

Thuốc giải độc N-acetylcysteine, nên được sử dụng càng sớm càng tốt theo phác đồ điều trị của Bộ Y tế.

Điều trị triệu chứng nên được thực hiện.

Caffeine

Quá liều caffeine có thể dẫn đến đau thượng vị, nôn mửa, tăng bài niệu, nhịp tim nhanh hoặc loạn nhịp tim, kích thích thần kinh trung (mất ngủ, bồn chồn, kích động, tức giận, run và co giật).

Cần lưu ý đối với các triệu chứng có ý nghĩa lâm sàng về quá liều caffeine xảy ra đối với sản phẩm này, lượng tiêu thụ sẽ liên quan đến độc tính gan nghiêm trọng của paracetamol. Không có thuốc giải độc đặc hiệu, nhưng có thể sử dụng các biện pháp hỗ trợ như thuốc đối kháng thụ thể beta-adrenergic để đảo ngược tác dụng gây độc cho tim.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc giảm đau

Mã ATC: N02BE01, N06BC01

Paracetamol (acetaminophen hay N-acetyl-p-aminophenol) là chất chuyển hóa có hoạt tính của phenacetin, là thuốc giảm đau, hạ sốt hữu hiệu có thể thay thế aspirin; tuy vậy, khác với aspirin, paracetamol không có hiệu quả điều trị viêm. Với liều ngang nhau tính theo gam, thuốc có tác dụng giảm đau và hạ sốt tương tự như aspirin. Paracetamol làm giảm thân nhiệt ở người bệnh sốt, nhưng hiếm khi làm giảm thân nhiệt ở người bình thường. Thuốc tác động lên vùng dưới đồi gây hạ nhiệt, tỏa nhiệt tăng do giãn mạch và tăng lưu lượng máu ngoại biên.

Với liều điều trị, paracetamol ít tác động đến hệ tim mạch và hô hấp, không làm thay đổi cân bằng acid-base, không gây kích ứng, loét hoặc chảy máu dạ dày như khi dùng salicylat. Tuy nhiên, ở liều gây độc, paracetamol có thể gây suy tuần hoàn.

Tác dụng của paracetamol trên hoạt tính cyclooxygenase chưa được biết đầy đủ. Với liều 1 g/ngày, paracetamol là một thuốc ức chế cyclooxygenase yếu. Tác dụng ức chế của paracetamol trên cyclooxygenase-1 yếu. Thuốc không có tác dụng trên sự kết tập tiểu cầu hoặc thời gian chảy máu.

Paracetamol thường được chọn làm thuốc giảm đau và hạ sốt, đặc biệt ở người cao tuổi và ở người có chống chỉ định dùng salicylat hoặc NSAID khác, như người bị hen, có tiền sử loét dạ dày tá tràng và trẻ em.

Caffeine: Hiệu quả hỗ trợ giảm đau của caffeine được cho là kết quả từ một số cơ chế như: chặn các tác động tiền cảm nhận đau ngoại vi của adenosine; kích hoạt các tuyến noradrenergic trung ương hình thành một hệ thống giảm đau nội sinh; và kích hoạt hệ thần kinh trung ương dẫn đến điều tiết việc tác động đến thành phần của cảm giác đau.

Caffeine hoạt động như một chất tăng cường tác dụng giảm đau của paracetamol. Các dữ liệu lâm sàng cho thấy sự kết hợp paracetamol-caffeine gây ra tác dụng giảm đau tốt hơn nhiều so với viên nén paracetamol thông thường ($p \leq 0,05$).



13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Paracetamol

Hấp thu: Paracetamol được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thức ăn có thể làm chậm hấp thu khi sử dụng viên nén paracetamol giải phóng kéo dài. Khi uống 500 mg viên nén thường hoặc 650 mg viên nén giải phóng kéo dài, nồng độ trung bình trong huyết tương của paracetamol tương ứng là 2,1 microgam/ml tại thời điểm 6 giờ hoặc 1,8 microgam/ml tại thời điểm 8 giờ. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt trong vòng 10 - 60 phút đối với viên nén thường và 60 - 120 phút đối với viên nén giải phóng kéo dài sau khi uống với liều điều trị. Đối với thuốc đạn paracetamol, thời gian đạt nồng độ đỉnh bị kéo dài hơn so với đường uống.

Sau khi tiêm tĩnh mạch paracetamol đơn liều 500 mg, 650 mg hoặc 1 g, dược động học của thuốc tỷ lệ thuận với liều dùng, nồng độ đỉnh paracetamol đạt được sau 15 phút truyền tĩnh mạch, cao hơn 70 % so với nồng độ đỉnh đạt được khi sử dụng đường uống. Tuy nhiên, giá trị AUC của paracetamol thu được tương tự khi sử dụng đường tĩnh mạch hoặc đường uống.

Phân bố: Paracetamol phân bố nhanh và đồng đều trong phần lớn các mô của cơ thể. Thuốc qua nhau thai và được phân bố vào sữa mẹ với lượng nhỏ sau khi uống. Khoảng 10 - 25 % paracetamol trong máu kết hợp với protein huyết tương.

Chuyển hóa: Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu ở gan qua hai con đường chính: liên hợp với acid glucuronic, acid sulfuric và một lượng nhỏ (dưới 4 %) được chuyển hóa qua cytochrom P4502E1 thành chất chuyển hóa N-acetyl-p-benzoquinonimin (NAPQI), một chất chuyển hóa có độc tính cao. NAPQI được khử độc bằng glutathion và đào thải vào nước tiểu và/hoặc mật. Khi chất chuyển hóa không được liên hợp với glutathion sẽ gây độc cho các tế bào gan và gây hoại tử tế bào.

Paracetamol thường an toàn khi dùng với liều điều trị, vì lượng NAPQI được tạo thành tương đối ít và glutathion tạo thành trong tế bào gan đủ liên hợp với NAPQI. Tuy nhiên, khi quá liều hoặc đôi khi với liều thường dùng ở một số người nhạy cảm (như suy dinh dưỡng, hoặc tương tác thuốc, nghiện rượu, cơ địa di truyền), nồng độ NAPQI có thể tích lũy gây độc cho gan.

Thải trừ: Nửa đời huyết tương của paracetamol là 1,25 - 3 giờ, có thể kéo dài với liều gây độc hoặc ở người bệnh có thương tổn gan. Khi sử dụng tiêm tĩnh mạch đơn liều 15 mg/kg ở trẻ em hoặc 1 g ở người lớn, nửa đời huyết tương của thuốc trên người lớn là 2,4 giờ; trên trẻ em hoặc thanh thiếu niên là 2,9 - 3 giờ; trẻ nhỏ là 4,2 giờ và trẻ sơ sinh là 7 giờ.

Khoảng 85 % liều paracetamol được thải trừ qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng liên hợp với acid glucuronic, một lượng nhỏ liên hợp với acid sulfuric và dạng không biến đổi (< 5 %). Trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận mức độ nặng ($Cl_{cr} < 10$ ml/phút) có thể dẫn đến tăng tích lũy paracetamol và các chất chuyển hóa. Trẻ nhỏ ít khả năng glucuronic liên hợp với thuốc hơn so với người lớn.

Caffeine

Hấp thu: Sau khi uống 10 mg/kg caffeine dạng base, thuốc đạt nồng độ đỉnh 6 - 10 mg/lít sau 30 phút - 2 giờ.

Phân bố: Sau khi dùng, caffeine được phân bố nhanh chóng vào các mô trong cơ thể, dễ dàng đi qua nhau thai và hàng rào máu - não. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương ở người trưởng thành là 17 - 36 %. Thuốc qua được sữa mẹ với nồng độ bằng 0,5 - 0,76 lần so với nồng độ thuốc trong huyết tương.

Chuyển hóa: Ở người trưởng thành, caffeine được chuyển hóa tại gan chủ yếu thông qua enzym CYP1A2.

Thải trừ: Ở người trưởng thành, $T_{1/2}$ là 5 giờ và tỷ lệ thuốc thải trừ qua thận dưới dạng không đổi là 1 %.



Được đồng học trên các đối tượng đặc biệt:

Paracetamol

Suy gan

Thời gian bán thải trong huyết tương hầu như không thay đổi ở những bệnh nhân suy gan nhẹ. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân suy gan nặng, thì thời gian này kéo dài hơn đáng kể.

Trong các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện với paracetamol đường uống, nồng độ thuốc trong huyết tương và thời gian bán thải kéo dài hơn ở bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính, kể cả ở bệnh nhân xơ gan do rượu, điều đó cho thấy sự chuyển hóa của paracetamol bị suy giảm. Tuy nhiên không quan sát thấy có sự suy giảm đáng kể nồng độ paracetamol. Thời gian bán thải trong huyết tương của paracetamol tăng lên khi suy giảm chức năng gan. Do đó, nên thận trọng khi dùng paracetamol cho bệnh nhân bị bệnh gan, liều paracetamol tối đa hàng ngày ở người lớn là 2 g. Chống chỉ định paracetamol ở những bệnh nhân xơ gan mất bù, đặc biệt là do uống quá nhiều rượu (do cảm ứng CYP21E, dẫn đến tăng hình thành các chất chuyển hóa độc với gan của paracetamol)

Suy thận

Trong trường hợp suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 10-30 ml/phút) khi sử dụng paracetamol đơn thành phần, làm chậm sự thải trừ paracetamol, thời gian bán thải từ 2 đến 5,3 giờ. Tốc độ thải trừ các chất chuyển hóa dạng liên hợp glucuronid và sulfo ở bệnh nhân suy thận nặng chậm hơn 3 lần so với ở người khỏe mạnh. Tuy nhiên, ở những đối tượng này, không cần hiệu chỉnh liều khi sử dụng paracetamol đơn thành phần vì các chất chuyển hóa dạng liên hợp glucuronid và sulfo không có độc tính. Tuy nhiên, nên kéo dài khoảng cách tối thiểu giữa các liều khi sử dụng paracetamol ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin $\leq$ 50 ml/phút)

Chống chỉ định sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin $<$ 30 ml/phút).

Ở những bệnh nhân thẩm tách máu, thời gian bán thải sau khi sử dụng liều điều trị paracetamol có thể giảm 40-50 %.

Người cao tuổi.

Thời gian bán thải kéo dài trên người cao tuổi và có thể liên quan đến giảm độ thanh thải của thuốc. Thường không cần hiệu chỉnh liều

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Paracetamol

Liều cao paracetamol gây ngộ độc gan cấp tính. Trong các nghiên cứu khác nhau đã xác định được khả năng gây độc gen. Tuy nhiên, điều này thay đổi tùy theo liều lượng.

Dựa trên những cơ chế giả định gây ra những tác dụng này, có thể cho rằng không có tác dụng gây độc gen nào xảy ra ở liều thấp hơn các giá trị giới hạn nhất định, mặc dù giá trị ngưỡng giới hạn có thể thấp hơn khi dự trữ glutathion giảm. Giá trị ngưỡng mà tại đó tác động gây độc gen có thể xuất hiện trong các thí nghiệm trên động vật trong phạm vi liều độc gây tổn thương gan và tủy xương. Ngoài ra, liều không độc với gan (lên đến 300 mg/kg ở chuột cống và 1.000 mg/kg ở chuột cống) không gây ung thư. Do đó, có thể loại trừ khả năng gây độc gen hoặc gây ung thư khi sử dụng thuốc ở liều điều trị.

Các nghiên cứu độc tính trên động vật đang được điều trị bằng paracetamol cho thấy thuốc không có ảnh hưởng đến sinh sản và không có tác dụng gây quái thai.

Dùng liều cao paracetamol thường xuyên (gây độc cho gan) dẫn đến teo tinh hoàn ở chuột.

Dùng lặp lại với liều cao paracetamol ($<$ 500 mg/kg) cho chuột đực làm giảm khả năng sinh sản (suy giảm ham muốn và hoạt động tình dục cũng như khả năng hoạt động của tinh trùng).



Không có đủ bằng chứng về tác dụng gây ung thư của caffeine ở người hoặc động vật và nó chưa được phân loại là chất gây ung thư trên người. Caffeine không được tìm thấy sau khi sử dụng lâu dài với liều uống lên đến 102 mg/kg/ngày ở chuột đực và 170 mg/kg/ngày ở chuột cái, cũng như sau khi dùng với liều lên đến 55 mg/kg/ngày trong chế độ ăn gây ung thư ở chuột.

Từ một số nghiên cứu in vitro, có bằng chứng cho thấy nồng độ cao caffeine có tác dụng gây đột biến. Nó cũng làm tăng tác dụng gây độc gen của các đột biến đã biết và tăng sự xuất hiện của các vi nhân ở chuột thiếu folat.

Tuy nhiên, caffeine không gây hiện tượng sai lệch nhiễm sắc thể trong tế bào động vật có vú, không gây đột biến trong các thử nghiệm HGPRT *in vitro* và không gây đột biến nhiễm sắc thể trong các thử nghiệm vi nhân in vivo.

Hầu hết các bằng chứng chỉ ra rằng caffeine không phải là chất gây quái thai và không có tác dụng trên khả năng sinh sản hoặc phát triển trong phạm vi liều điều trị trên người. Trong các thí nghiệm trên động vật cho thấy caffeine sau khi sử dụng với liều từ 25 đến 250 mg/kg/ngày lớn hơn rất nhiều so với liều dùng trên người có tác dụng gây quái thai, phổ biến nhất là các khuyết tật ở các đốt ngón tay/chân, tái hấp thu và loạn nhịp tim.

Các chú ý khác

Ảnh hưởng đến xét nghiệm

Paracetamol có thể ảnh hưởng đến phép đo đường huyết khi sử dụng phương pháp glucose oxidase. Nó cũng có thể là nguyên nhân gây tăng rõ rệt lượng nước tiểu khi sử dụng phương pháp khử phosphotungstate. Caffeine có thể ảnh hưởng đến việc xác định acid uric, bilirubin và acid vanilin-mandelic.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vi Alu/PVC x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 6 vi Alu/PVC x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 10 vi Alu/PVC x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 10 vi Alu/PVC x 12 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 15 vi Alu/PVC x 12 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG VÀ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Để ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: ĐĐVN

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Công ty TNHH MTV Dược phẩm LA TERRE FRANCE

Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An, Việt Nam.