

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

TÊN THUỐC: *R_x* **Ravonol Day**

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN :

Thành phần hoạt chất: Mỗi viên chứa:

Paracetamol	500 mg
Phenylephrin hydrochlorid	5 mg
Dextromethorphan hydrobromid	15 mg

Thành phần tá dược: Citric acid khan, Maltodextrin, Amidon, PVP K30, Magnesi stearat, Avicel 102, Sodium starch glycolat (DST-Primojel), Polyethylene glycol 6000, Hydroxypropyl methylcellulose E-15, Titan dioxit, Sunset yellow lake.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim màu cam, hình caplet, cạnh và thành viên lạnh lặn.

CHỈ ĐỊNH: Điều trị triệu chứng cảm cúm và viêm cấp tính đường hô hấp trên với sự xuất hiện của các triệu chứng sau: sốt, đau đầu, đau cơ và khớp, đau họng, ho khan, ho kích ứng, viêm mũi cấp tính hoặc viêm xoang kèm theo tắc nghẽn niêm mạc đường hô hấp trên.

Thuốc này dùng cho người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên, có trọng lượng cơ thể trên 40 kg.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều lượng:

Người lớn (bao gồm cả người cao tuổi) và thanh thiếu niên từ 15 tuổi trở lên

Uống 1-2 viên khi cần thiết, tối đa 4 lần trong vòng 24 giờ, với khoảng cách thời gian giữa các lần dùng tối thiểu là 4 giờ.

Người có trọng lượng cơ thể dưới 60kg nên uống 1 viên mỗi lần. Người có trọng lượng cơ thể trên 60kg có thể uống tối đa 2 viên mỗi lần

Liều tối đa một lần là 2 viên. Liều tối đa trong 24 giờ là 8 viên

Thanh thiếu niên từ 12-15 tuổi có cân nặng trên 40 kg

Mỗi lần uống 1 viên cách nhau ít nhất 4-6 giờ. Liều tối đa hàng ngày là 6 viên.

Trẻ em

Thuốc không dành cho trẻ em dưới 12 tuổi và thanh thiếu niên có trọng lượng cơ thể lên tới 40 kg.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Với mức lọc cầu thận trên 50 ml/phút, không cần điều chỉnh liều hoặc khoảng cách giữa các liều. Với mức lọc cầu thận 50 - 10 ml/phút, có thể cho tối đa 500 mg mỗi 6 giờ, với mức lọc cầu thận dưới 10ml/phút, có thể cho tối đa 500 mg mỗi 8 giờ.

Bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan

Trong bệnh suy gan mạn tính ổn định, Paracetamol không gây tổn thương gan nếu dùng ở liều lượng trên. Tuy nhiên, không nên dùng liều tối đa ở những bệnh nhân này và phải tuân thủ khoảng cách giữa các liều riêng lẻ ít nhất là 6 giờ.

Cách dùng:

Thuốc được dùng đường uống

Các viên thuốc được nuốt cả viên và nuốt với một lượng chất lỏng vừa đủ. Nếu xảy ra vấn đề về tiêu hóa trong quá trình điều trị, thuốc sẽ được uống trong bữa ăn. Thời gian điều trị thông thường là 3-5 ngày. Trong trường hợp tự điều trị, thời gian điều trị tối đa là 5 ngày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Suy giảm chức năng gan nặng, suy gan cấp tính
- Hen phế quản
- Tăng huyết áp động mạch, bệnh tim mạch nghiêm trọng (ví dụ bệnh tim mạch vành, đau thắt ngực)
- Cường giáp
- Đái tháo đường
- Bệnh tăng nhãn áp góc đóng
- Điều trị bằng thuốc ức chế MAO và thời gian ít nhất 2 tuần sau khi ngừng thuốc
- Điều trị bằng thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chẹn beta, thuốc gây tổn hại chức năng gan
- Sử dụng đồng thời với các thuốc cường giao cảm khác (phenylpropanolamine, pseudoephedrine, oxymetazoline, ephedrine, methylphenidate)

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Bệnh nhân cần được cảnh báo không sử dụng đồng thời các thuốc trị cảm cúm và cảm lạnh khác, thuốc thông mũi, các thuốc kích thích giao cảm khác và các thuốc chứa paracetamol.

Thuốc Ravonol Day chỉ nên sử dụng cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình và chỉ theo chỉ định của bác sĩ.

Khi sử dụng paracetamol cho bệnh nhân có rối loạn chức năng gan hoặc bệnh nhân sử dụng liều cao paracetamol trong thời gian dài, nên kiểm tra chức năng gan định kỳ. Với liều cao và thời gian điều trị dài, nguy cơ tác dụng phụ độc với gan nghiêm trọng sẽ tăng lên rõ rệt. Nguy cơ quá liều cao hơn ở bệnh nhân mắc bệnh gan.

Dựa trên kinh nghiệm hậu mãi về việc sử dụng paracetamol cho thấy có thể xảy ra độc tính trên gan do paracetamol ngay cả khi dùng liều điều trị, đặc biệt là khi dùng liều 4 g mỗi ngày (liều điều trị tối đa), trong thời gian ngắn và ở bệnh nhân không có tổn thương gan trước đó. Tổn thương gan có thể xảy ra ở liều thấp hơn nếu có sự hiện diện của rượu hoặc khi dùng đồng thời các chất gây cảm ứng men gan hoặc các chất gây độc cho gan khác (xem mục tương tác, tương kỵ của thuốc). Uống rượu lâu dài làm tăng nguy cơ nhiễm độc gan do paracetamol và nguy cơ cao nhất là ở những người nghiện rượu mạn tính, cần ngừng sử dụng rượu trong thời gian ngắn (12 giờ) trước khi dùng paracetamol. Không được uống rượu trong suốt quá trình điều trị.

Ravonol Day cần được sử dụng cẩn trọng ở những bệnh nhân có thiếu hụt enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase, bệnh nhân có phì đại tuyến tiền liệt lành tính, thiếu máu tan huyết, hen suyễn, bệnh tim mạch, hội chứng Gilbert và bệnh nhân có tổn thương thận (xem mục liều dùng và cách dùng). Khi điều trị lâu dài, không thể loại trừ khả năng tổn thương thận.

Cần thận trọng khi dùng đồng thời paracetamol với flucloxacillin vì có nguy cơ toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion (HAGMA), đặc biệt là ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận nghiêm trọng, nhiễm trùng huyết, suy dinh dưỡng và các tình trạng thiếu hụt glutathion (ví dụ: nghiện rượu mạn tính), cũng như ở bệnh nhân sử dụng liều tối đa paracetamol mỗi ngày. Cần theo dõi chặt chẽ, bao gồm đo 5-oxoprolin trong nước tiểu.

Khi điều trị với thuốc chống đông máu đường uống và dùng paracetamol liều cao trong thời gian dài, đặc biệt là khi kết hợp với dextropropoxyphene hoặc codeine, cần kiểm tra thời gian prothrombin.

Các trường hợp lạm dụng và phụ thuộc dextromethorphan đã được báo cáo. Cần đặc biệt thận trọng đối với thanh thiếu niên và thanh niên, cũng như bệnh nhân có tiền sử lạm dụng thuốc kích thích thần kinh hoặc chất gây nghiện.

Tác dụng phụ nghiêm trọng trên da:

Khi sử dụng các sản phẩm chứa paracetamol, đã có báo cáo về các phản ứng trên da nguy hiểm đến tính mạng như hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN) và hội chứng ngoại ban mụn mủ ngoài thân cấp tính (AGEP). Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng và dấu hiệu của những phản ứng này và phải theo dõi cẩn thận sự xuất hiện của các phản ứng trên da. Nếu xuất hiện triệu chứng hoặc dấu hiệu của SJS, TEN hoặc AGEP (ví dụ: phát ban da tiến triển, thường kèm theo mụn nước hoặc tổn thương niêm mạc), bệnh nhân phải ngừng ngay thuốc và tìm kiếm sự giúp đỡ y tế.

Dextromethorphan được chuyển hóa qua enzyme cytochrome P₄₅₀ 2D6 (CYP2D6) ở gan. Hoạt động của enzyme này phụ thuộc vào yếu tố di truyền. Khoảng 10% dân số nói chung là người chuyển hóa kém CYP2D6, những người này có thể gặp phải tác dụng rõ rệt hơn và/hoặc kéo dài của dextromethorphan. Do đó, cần thận trọng ở những người chuyển hóa kém CYP2D6 hoặc ở bệnh nhân sử dụng các chất ức chế CYP2D6, cần thận trọng khi sử dụng (xem thêm mục tương tác, tương kỵ của thuốc).

Hội chứng serotonin:

Khi sử dụng dextromethorphan đồng thời với các chất serotonergic như các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI), thuốc ức chế sự chuyển hóa serotonin (bao gồm cả ức chế monoaminoxidase (MAO)), và các chất ức chế CYP2D6, đã có báo cáo về các tác dụng serotonergic, bao gồm sự phát triển của hội chứng serotonin có khả năng đe dọa tính mạng (xem mục tương tác, tương kỵ của thuốc). Hội chứng serotonin có thể bao gồm thay đổi trạng thái tâm lý, sự mất ổn định hệ thần kinh tự chủ, các bất thường về thần kinh cơ và/hoặc các triệu chứng tiêu hóa. Do đó, dextromethorphan không được sử dụng với MAO (xem mục chống chỉ định). Cần thận trọng đối với bệnh nhân sử dụng các thuốc serotonergic khác.

Nếu nghi ngờ có hội chứng serotonin, cần ngừng điều trị với thuốc Ravonol Day

Đối tượng trẻ em:

Sản phẩm không được sử dụng cho trẻ em dưới 12 tuổi và thanh thiếu niên có cân nặng dưới 40 kg.

SỬ DỤNG CHO NGƯỜI MANG THAI VÀ CHO CON BÚ:

Sử dụng cho người mang thai: Paracetamol đi qua hàng rào nhau thai. Một lượng lớn dữ liệu ở phụ nữ mang thai không cho thấy độc tính gây dị dạng hoặc tác dụng độc hại đối với thai nhi/trẻ sơ sinh. Kết quả nghiên cứu dịch tễ học về sự phát triển thần kinh ở trẻ phơi nhiễm với paracetamol trong tử cung chưa thuyết phục. Dữ liệu về sự an toàn của dextromethorphan và phenylephrin trong thai kỳ còn hạn chế.

Phenylephrine có thể gây tăng huyết áp ở mẹ hoặc làm giảm lượng máu cung cấp cho tử cung. Không nên sử dụng Ravonol Day khi mang thai.

Sử dụng ở phụ nữ cho con bú:

Trong thời gian điều trị ngắn hạn bằng paracetamol, không cần thiết phải ngừng cho con bú, miễn là trẻ sơ sinh được theo dõi cẩn thận. Không có dữ liệu về việc sử dụng dextromethorphan trong thời kỳ cho con bú.

Phenylephrin làm giảm sản xuất sữa ở động vật, do đó không phù hợp để sử dụng trong giai đoạn đầu của quá trình tiết sữa, khi đang cho trẻ bú, đặc biệt là đối với trẻ sơ sinh và trẻ sinh non.

Do không có dữ liệu về việc sử dụng các thành phần phối hợp trong thời kỳ cho con bú, việc sử dụng thuốc này không được khuyến nghị. Thay vào đó, nên ưu tiên các thuốc đơn thành phần đã được chứng minh là an toàn trong giai đoạn cho con bú.

TÁC DỤNG CỦA THUỐC KHI VẬN HÀNH MÁY MÓC TÀU XE:

Ravonol Day không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân nhạy cảm, nó có thể gây ra tác dụng phụ (đau đầu, mệt mỏi, khó chịu, chóng mặt) có thể ảnh hưởng xấu đến khả năng này. Nếu những tình trạng như vậy xảy ra ở bệnh nhân, nên tránh các hoạt động đòi hỏi phản ứng nhanh và phối hợp vận động (ví dụ như lái xe, vận hành máy móc, làm việc ở độ cao, v.v.).

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Các kết hợp chống chỉ định:

- **IMAO (thuốc ức chế monoamin oxidase):** IMAO làm tăng tác dụng của phenylephrine. Chống chỉ định sử dụng thuốc này ở những bệnh nhân đang dùng hoặc đã dùng IMAOs trong vòng hai tuần (xem phần chống chỉ định).
- **Tác dụng đối kháng với thuốc hạ huyết áp:** Phenylephrine có thể làm giảm hiệu quả hạ huyết áp của các thuốc chẹn beta, thuốc hạ huyết áp, methyl dopa và reserpine. Việc sử dụng đồng thời phenylephrine với các thuốc này có thể gây ra cơn tăng huyết áp nghiêm trọng.
- **Tăng tác dụng kháng cholinergic:** Phenylephrine có thể làm tăng các tác dụng kháng cholinergic của thuốc chống trầm cảm ba vòng.
- **Tương tác với các chất kích thích giao cảm khác:** Phenylephrine có thể tương tác với các chất kích thích giao cảm và thuốc co mạch khác (như phenylpropanolamine, pseudoephedrine, oxymetazoline, ephedrine và methylphenidate), dẫn đến co mạch và/hoặc cơn tăng huyết áp nghiêm trọng. Do đó, việc sử dụng đồng thời Ravonol Day với các chất kích thích giao cảm khác là chống chỉ định (xem mục chống chỉ định).

Paracetamol

Tốc độ hấp thụ paracetamol có thể tăng khi sử dụng metoclopramid hoặc domperidon, trong khi cholestyramin có thể làm giảm sự hấp thụ ở ruột của paracetamol và có khả năng làm giảm hiệu quả của paracetamol nếu được sử dụng đồng thời. Thông thường, cần có khoảng cách ít nhất 2 giờ giữa việc dùng cholestyramin và paracetamol.

Nguy cơ nhiễm độc paracetamol có thể tăng ở bệnh nhân sử dụng các thuốc có khả năng gây độc cho gan hoặc các chất làm tăng hoạt động enzyme chuyển hóa cytochrom P₄₅₀ (CYP450), ví dụ như một số thuốc chống động kinh (như glutethimid, phenobarbital, phenytoin, primidon, carbamazepin, topiramet),

barbiturat, thuốc ức chế MAO, thuốc chống trầm cảm ba vòng, cây ban âu (St John's-wort), rifampicin và rượu. Quá trình kích thích chuyển hóa này làm tăng sản xuất chất chuyển hóa oxy hóa có tính độc cho gan của paracetamol. Các tác dụng độc hại đối với gan sẽ xảy ra khi chất chuyển hóa này vượt quá khả năng liên kết bình thường của glutathion.

Tác dụng chống đông máu của warfarin hoặc các chất đối kháng vitamin K khác có thể tăng lên, kèm theo nguy cơ chảy máu cao hơn khi sử dụng paracetamol hàng ngày trong thời gian dài với những thuốc này. Tuy nhiên, những tương tác này không có ý nghĩa lâm sàng nếu paracetamol được sử dụng theo liều lượng và thời gian điều trị khuyến cáo. Bệnh nhân dùng paracetamol và chất đối kháng vitamin K nên được theo dõi để đảm bảo đông máu và tránh biến chứng chảy máu.

Khi sử dụng đồng thời paracetamol với flucloxacillin, cần thận trọng, vì việc dùng chung này đã được liên kết với tình trạng nhiễm toan chuyển hóa với khoảng trống anion cao, đặc biệt ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ (xem mục cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Probenecid ảnh hưởng đến sự bài tiết và nồng độ trong huyết tương của paracetamol. Sử dụng đồng thời paracetamol và zidovudin có thể làm tăng nguy cơ phát triển tình trạng giảm bạch cầu trung tính và độc tính trên gan. Vì vậy, nên cân nhắc kỹ lợi ích và nguy cơ trước khi dùng chung với zidovudin.

Dùng chung paracetamol và lamotrigin đã được ghi nhận làm giảm hiệu quả của lamotrigin do tăng độ thanh thải ở gan.

Sử dụng đồng thời paracetamol và thuốc NSAID (đặc biệt là axit acetylsalicylic) với liều cao trong thời gian dài làm tăng nguy cơ bệnh thận do các tác dụng phụ trên thận.

Sử dụng paracetamol và rượu lâu dài có thể ảnh hưởng tiêu cực đến chức năng gan. Uống rượu trong quá trình điều trị paracetamol dẫn đến việc tạo ra chất chuyển hóa độc, gây hoại tử tế bào gan và có thể dẫn đến suy gan.

Phenylephrin

Việc sử dụng đồng thời paracetamol với glycosid tim làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim.

Việc sử dụng đồng thời với vinka-alkaloid, dihydroergotamin và methylergometrin không được khuyến khích, vì có thể làm tăng nguy cơ ngộ độc ergotamin và các tác dụng co mạch.

- **Các thuốc chẹn alpha** dùng để điều trị tăng huyết áp hoặc tăng sản lạnh tính tuyến tiền liệt có thể đối kháng với tác dụng trên thụ thể alpha nhưng không ảnh hưởng đến thụ thể beta, do đó có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp và nhịp tim nhanh.

- **Phenylephrin** có thể tương tác bất lợi với các thuốc giãn mạch.

- **Atropin** ngăn chặn nhịp tim chậm phản xạ (bradykardie) do phenylephrin gây ra và làm tăng phản ứng tăng huyết áp đối với phenylephrin.

Dextromethorphan

Dextromethorphan có thể làm tăng nguy cơ ngộ độc serotonin (hội chứng serotonin), đặc biệt khi được sử dụng cùng với các thuốc serotonergic khác như IMAO hoặc SSRI. Đặc biệt, việc điều trị trước đó hoặc đồng thời với các thuốc làm gián đoạn quá trình chuyển hóa serotonin, như các thuốc chống trầm cảm loại IMAO, có thể dẫn đến hội chứng serotonin (xem mục chống chỉ định và cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

- Khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương (CNS), tác dụng của các thuốc này có thể được tăng cường.

- **Dextromethorphan** không nên được kết hợp với thuốc long đờm.

Tác động của các chất ức chế CYP2D6

Dextromethorphan được chuyển hóa qua enzym CYP2D6 và có quá trình chuyển hóa ban đầu đáng kể. Việc dùng đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP2D6 có thể làm tăng nồng độ dextromethorphan trong cơ thể lên nhiều lần so với mức bình thường, làm tăng nguy cơ các tác dụng độc hại, như:

- Kích động, lú lẫn, run rẩy, mất ngủ, tiêu chảy và suy hô hấp, cũng như nguy cơ hội chứng serotonin.

Các chất ức chế mạnh CYP2D6 bao gồm:

- Fluoxetin, paroxetin, chinidin và terbinafin.

- Khi dùng đồng thời với chinidin, nồng độ dextromethorphan trong huyết tương có thể tăng lên tới 20 lần, dẫn đến tăng các tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương (CNS).

Các thuốc khác cũng có tác dụng tương tự trên quá trình chuyển hóa dextromethorphan bao gồm:

- Amiodaron, flecainid, propafenon, sertralin, bupropion, methadon, cinacalcet, haloperidol, perphenazin và thioridazin.

Nếu cần thiết phải sử dụng đồng thời các chất ức chế CYP2D6 và dextromethorphan, bệnh nhân cần được theo dõi và giảm liều dextromethorphan nếu cần thiết.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR):

Các tác dụng không mong muốn khi sử dụng sản phẩm với liều điều trị khuyến cáo thường xảy ra tạm thời và diễn biến lâm sàng nhẹ.

Đối với rối loạn máu và vàng da, được liệt kê trong số các tác dụng phụ của paracetamol, mối quan hệ nhân quả liên quan đến paracetamol không phải lúc nào cũng được chứng minh.

Phenylephrine có thể gây tăng huyết áp kèm theo đau đầu, chóng mặt, nôn mửa, tiêu chảy, mất ngủ và hiếm khi đánh trống ngực. Những tác dụng này hiếm khi được ghi nhận khi sử dụng liều điều trị của phenylephrine.

Nhức đầu, rung giật nhãn cầu và suy giảm khả năng phát âm đã được quan sát thấy ở liều dextromethorphan cao hơn.

Bảng sau đây tóm tắt các tác dụng phụ của từng hoạt chất, được chia thành các nhóm theo thuật ngữ của MedDRA, cho biết tần suất xuất hiện: rất phổ biến ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); Rất hiếm ($< 1/10.000$), không rõ (không thể xác định từ dữ liệu có sẵn):

Tác dụng không mong muốn của paracetamol

Phân loại cơ quan theo hệ thống MedDRA	Tần suất	Các tác dụng không mong muốn
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Rất hiếm	Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	Không rõ	Sốc phản vệ, phù mạch

Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất	Rất hiếm	Co thắt phế quản
Rối loạn gan và đường mật	Rất hiếm	Bệnh vàng da
	Không rõ	Viêm gan tiêu tế bào, có thể dẫn đến suy gan cấp tính
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Không rõ	Nhiễm toan pyroglutamic, ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ suy giảm glutathione
Rối loạn da và mô dưới da	Hiếm	Phản ứng dị ứng da, phát ban
	Rất hiếm	Hội chứng Stevens-Johnson (SJS), ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), ban đỏ, mày đay, hồng ban nhiễm sắc cố định (xem phần cảnh báo và thận trọng khi sử dụng)

Tác dụng phụ của dextromethorphan

Hệ thống cơ quan theo phân loại MedDRA	Tần suất	Tác dụng phụ
Rối loạn hệ miễn dịch	Không rõ	Phản ứng dị ứng da như phát ban ngứa, nổi mề đay, phát ban cố định do thuốc, phù mạch, sốc phản vệ
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Lú lẫn
	Ít phổ biến hơn	Phát âm kém
	Không rõ	Ảo giác
Rối loạn thần kinh	Rất phổ biến	Buồn ngủ, cảm thấy ngất xỉu, chóng mặt
	Thường gặp	Đau đầu
	Không rõ	Loạn trương lực cơ, đặc biệt ở trẻ em, rung giật nhãn cầu
Rối loạn tiêu hóa	Rất hiếm	Nôn mửa, tiêu chảy
Rối loạn chung và tại chỗ	Thường gặp	Mệt mỏi, khó chịu

Tác dụng phụ của phenylephrin

Hệ thống cơ quan theo phân loại MedDRA	Tần suất	Tác dụng phụ
Rối loạn tim	Rất hiếm	Đánh trống ngực, suy tim (liên quan đến bệnh tim), nhồi máu cơ tim, đau ngực
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Đau đầu

	Không rõ	Bồn chồn, lo lắng, suy nhược, co giật, dị cảm, run
Rối loạn tiêu hóa	Rất hiếm	Nôn mửa, tiêu chảy
Rối loạn mạch	Rất hiếm	Tăng huyết áp*
	Không rõ	Co mạch làm giảm lưu lượng máu đến các cơ quan quan trọng (thường xảy ra ở bệnh nhân giảm thể tích), ngoại vi lạnh, xuất huyết não (thường ở liều cao hoặc ở những người nhạy cảm)
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Mất ngủ, chóng mặt (quay cuồng)
	Không rõ	Rối loạn tâm thần, ảo giác
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Không rõ	Tăng đường huyết
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Không rõ	Khó thở, phù phổi (thường ở liều cao hoặc ở những người nhạy cảm)
Rối loạn da và mô dưới da	Không rõ	Xanh xao, nổi da gà, tăng tiết mồ hôi, ban đỏ
Xét nghiệm	Không rõ	Hạ kali máu, nhiễm toan chuyển hóa, tăng cung lượng tim

*Khi tiêm tĩnh mạch phenylephrine, tăng huyết áp có thể gây ra nhịp tim chậm phản xạ.

Tác dụng phụ chi tiết do tương tác với các sản phẩm thuốc khác được mô tả trong phần tương tác, tương kỵ của thuốc

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Paracetamol

Quá liều paracetamol với liều tương đối thấp (8–15 g tùy theo trọng lượng cơ thể bệnh nhân) có thể dẫn đến tổn thương gan nghiêm trọng và đôi khi là hoại tử ống thận cấp tính.

Triệu chứng: Trong vòng 24 giờ, có thể xuất hiện triệu chứng buồn nôn, nôn, chán ăn, da nhợt nhạt, mệt mỏi và đổ mồ hôi. Đau bụng có thể là dấu hiệu đầu tiên của tổn thương gan, xuất hiện trong vòng 24 giờ đầu. Hoại tử tế bào gan có thể xảy ra, dẫn đến suy gan, xuất huyết tiêu hóa, bệnh não, hôn mê và có thể gây tử vong. Biểu chứng của suy gan bao gồm nhiễm toan chuyển hóa, phù não, các biểu hiện xuất huyết, hạ đường huyết, hạ huyết áp, nhiễm trùng và suy thận. Sau 12 đến 48 giờ từ khi quá liều cấp tính, mức độ transaminase gan, lactate dehydrogenase và bilirubin tăng lên, cùng với sự giảm của mức độ prothrombin.

Việc kéo dài thời gian prothrombin là chỉ báo của sự suy giảm chức năng gan, vì vậy cần theo dõi chỉ số này. Những bệnh nhân, bao gồm cả người già và trẻ em, sử dụng thuốc cảm ứng enzyme (như carbamazepin, phenytoin, barbiturate, rifampicin) hoặc có tiền sử nghiện rượu, dễ bị tổn thương gan

hơn. Suy thận cấp tính có thể xảy ra ngay cả khi không có tổn thương gan nghiêm trọng. Những dấu hiệu khác của ngộ độc bao gồm tổn thương cơ tim, viêm tụy và giảm toàn thể huyết cầu.

Xử trí quá liều: Cần phải nhập viện. Gây nôn, rửa dạ dày, đặc biệt nếu paracetamol được uống trong vòng chưa đầy 4 giờ, sau đó cần dùng methionin (2,5 g uống), tiếp theo là các biện pháp hỗ trợ. Việc dùng than hoạt tính để giảm hấp thu qua đường tiêu hóa là còn tranh cãi. Khuyến cáo theo dõi nồng độ paracetamol trong huyết thanh sau 4 giờ hoặc muộn hơn sau khi uống (nồng độ trước đó không đáng tin cậy). Chất giải độc đặc hiệu acetylcystein cần được sử dụng trong vòng 8–15 giờ sau ngộ độc, mặc dù hiệu quả tốt cũng đã được quan sát khi sử dụng muộn hơn. Acetylcystein thường được tiêm tĩnh mạch cho cả người lớn và trẻ em trong dung dịch glucose 5% với liều 150 mg/kg trọng lượng cơ thể trong 15 phút đầu. Sau đó là 50 mg/kg trong dung dịch glucose 5% trong 4 giờ, và tiếp tục 100 mg/kg đến giờ thứ 16 hoặc 20 sau khi bắt đầu điều trị. Acetylcystein cũng có thể được dùng uống trong vòng 10 giờ sau khi uống liều độc hại paracetamol với liều 70–140 mg/kg, uống ba lần mỗi ngày. Trong trường hợp ngộ độc rất nặng, có thể cần thực hiện thẩm phân máu hoặc thẩm phân máu qua màng.

Phenylephrin

Triệu chứng: Quá liều phenylephrine có thể gây khó chịu, nhức đầu, tăng huyết áp và đôi khi rối loạn nhịp tim. Nó cũng có thể gây buồn nôn và nôn. Các triệu chứng dự kiến của việc quá liều phenylephrine là các dấu hiệu kích thích quá mức hệ thần kinh giao cảm, bao gồm các tác dụng lên hệ tim mạch như huyết áp cao (tiếp theo là suy thất trái hoặc phù phổi, đặc biệt ở trẻ em, hoặc chảy máu não), thiếu máu cơ tim, giảm lưu lượng máu đến các cơ quan quan trọng, có thể kèm theo giảm tưới máu thận và giảm lượng nước tiểu cùng với toan chuyển hóa; nó cũng có thể tăng cường công suất tim do tăng sức cản động mạch ngoại vi; tác dụng co mạch nghiêm trọng có khả năng xảy ra hơn ở những bệnh nhân bị giảm thể tích máu và nhịp tim chậm nghiêm trọng. Việc sử dụng lâu dài có thể gây giảm thể tích huyết tương.

Xử trí: Điều trị triệu chứng phải phù hợp với các biểu hiện lâm sàng.

Dextromethorphan

Triệu chứng: Quá liều dextromethorphan có thể liên quan đến buồn nôn, chóng mặt, mệt mỏi, nôn, chóng loạn trương lực cơ, kích động, lú lẫn, buồn ngủ, mê sảng, nháy mắt không tự chủ, độc tính tim (nhịp tim nhanh, ECG bất thường bao gồm kéo dài khoảng QTc), mất phối hợp động tác, tâm thần loạn độ với ảo giác thị giác, sự dễ kích thích quá mức (xem mục tác dụng không mong muốn ADR).

Trong trường hợp quá liều nặng, có thể quan sát các triệu chứng sau: hôn mê, suy hô hấp, co giật.

Xử trí: Đối với bệnh nhân không có triệu chứng, những người đã dùng liều quá mức trong vòng một giờ trước đó, có thể cho uống than hoạt tính.

- Đối với bệnh nhân đã dùng dextromethorphan và đang trong tình trạng an thần hoặc hôn mê, có thể xem xét việc sử dụng naloxone với liều lượng thông thường dùng trong điều trị quá liều opioids.
- Có thể sử dụng benzodiazepine trong trường hợp co giật và benzodiazepine kết hợp với làm mát ngoài cơ thể trong trường hợp tăng nhiệt độ do hội chứng serotonin.

DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm tác dụng dược lý: Paracetamol kết hợp với các thuốc khác (không bao gồm thuốc hướng tâm thần).

Mã ATC: N02BE51

Tác dụng của Ravonol Day được tạo nên nhờ sự kết hợp giữa tác dụng giảm đau hạ sốt của paracetamol, tác dụng chống ho của dextromethorphan và tác dụng thông mũi của phenylephrine.

Paracetamol có thể hoạt động bằng cách ức chế enzyme cyclooxygenase ở cấp độ hệ thần kinh trung ương. Cơ chế này ngăn chặn việc sản xuất prostaglandin gây đau và sốt. Tác dụng giảm đau bắt đầu xuất hiện sau 1/2 giờ sau khi uống, tác dụng hạ sốt tối đa đạt được sau 2-4 giờ. Tùy thuộc vào liều lượng, tác dụng hạ sốt và giảm đau thường kéo dài 4 - 6 giờ sau khi uống.

Bản chất tác dụng chống ho của **dextromethorphan** chưa hoàn toàn rõ ràng nhưng chắc chắn rằng nó không hoạt động thông qua cơ chế opioid. Đó là sự ức chế cơn ho bằng cơ chế trung ương, một trong những khả năng có thể là do tác động của thụ thể glutamate.

Phenylephrine là một tác nhân giống giao cảm, có tác dụng làm giảm sung huyết màng nhầy và tăng huyết áp mà không có tác dụng đáng kể nào khác của ephedrine (nhịp tim nhanh, hưng phấn). Nó là một chất chủ vận chọn lọc của các thụ thể α 1-adrenergic, một số tác giả cũng cho rằng nó có tác dụng chủ vận yếu đối với các thụ thể adrenergic khác.

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Paracetamol được hấp thu nhanh từ đường tiêu hóa, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương sau 0,5–2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 80% và không phụ thuộc vào liều khi dùng ở liều điều trị thông thường (5–20 mg/kg). Thuốc không gắn với protein huyết tương. Thể tích phân bố khoảng 0,9 l/kg. Thời gian bán thải trong huyết tương dao động từ 1–3 giờ và không bị ảnh hưởng bởi tuổi tác. Paracetamol được chuyển hóa ở gan và bài tiết qua nước tiểu chủ yếu dưới dạng liên hợp glucuronid và sulfat. Khi quá liều, xảy ra bão hòa chất chuyển hóa chính là N-acetyl-p-benzoquinonimin thông qua liên hợp với glutathion. Điều này dẫn đến tích tụ chất này và có khả năng gây tổn thương gan.

Dextromethorphan khi uống trải qua chuyển hóa bước đầu nhanh và rộng rãi ở gan. Do quá trình chuyển hóa tiền hệ thống, nồng độ trong huyết tương rất biến động. Ở gan, chất chuyển hóa chính và có hoạt tính là dextromethorphan, chịu trách nhiệm cho phần lớn tác dụng của dextromethorphan. Hiệu quả lâm sàng tối đa có thể quan sát được từ giờ thứ 5 đến giờ thứ 6 sau khi dùng thuốc. Thời gian bán thải sinh học của dextromethorphan là từ 1,5 đến 4 giờ, trong khi của dextromethorphan là từ 3,5 đến 6 giờ. Yếu tố quyết định chính đến dược động học của dextromethorphan ở người tình nguyện là quá trình O-demethyl hóa (CYP2D6) được kiểm soát bởi gen. Có vẻ như tồn tại các kiểu hình khác nhau của quá trình oxy hóa này, dẫn đến sự biến đổi lớn về dược động học ở các cá nhân khác nhau. Dextromethorphan không chuyển hóa và ba chất chuyển hóa dạng morphinan đã bị khử methyl là dextromethorphan (còn được gọi là 3-hydroxy-N-methylmorphinan), 3-hydroxymorphinan và 3-methoxymorphinan được xác định dưới dạng liên hợp trong nước tiểu. Chất chuyển hóa chính của dextromethorphan là dextrophan, cũng có tác dụng như một thuốc giảm ho. Ở một số người, quá trình chuyển hóa diễn ra chậm hơn, dẫn đến dextromethorphan không biến đổi chiếm ưu thế trong máu và nước tiểu.

Phenylephrine được hấp thu không đều từ đường tiêu hóa và trải qua quá trình chuyển hóa tiền hệ thống đáng kể (60%). Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau 1 đến 2 giờ. Chỉ một lượng rất nhỏ của liều dùng đi qua được hàng rào máu não. Không có chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý nào của phenylephrine được ghi nhận. Thời gian bán thải sinh học của phenylephrine là từ 2 đến 3 giờ.

Dược động học ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan/thận:

- Paracetamol: Tình trạng suy giảm thải trừ paracetamol xuất hiện ở bệnh nhân viêm gan, trong khi nồng độ đỉnh trong huyết tương không bị ảnh hưởng. Các chất chuyển hóa sulphat và glucuronid của paracetamol được tích lũy nhiều ở bệnh nhân suy thận.

- Phenylephrine: Không có dữ liệu về động học ở bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên, vì chỉ 16% liều uống của phenylephrine được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu trong vòng 24 giờ, người suy giảm chức năng thận có nguy cơ giảm thanh thải thuốc đáng kể, gây nên kéo dài thời gian bán thải và tăng tác dụng không mong muốn.

Vì phenylephrine được chuyển hóa ở mức độ lớn hơn ở liều uống qua thành ruột và một phần thấp hơn ở người suy gan do uống nên không có khả năng dẫn đến những thay đổi lớn khi dùng đường uống.

- Dextromethorphan: Chưa có nghiên cứu cụ thể nào về dextromethorphan ở người suy thận và suy gan.

Dược động học ở người cao tuổi:

- Paracetamol: Nồng độ paracetamol trong huyết tương không bị ảnh hưởng bởi tuổi. Các chất chuyển hóa sulphat và glucuronid của paracetamol tích lũy ở mức độ thấp ở người cao tuổi đối chứng. Nửa đời thải trừ trung bình là 2,7 giờ và không liên quan đến tuổi hoặc giới tính.

Thể tích phân bố giảm theo tuổi ở cả hai giới. Độ thanh thải paracetamol có xu hướng giảm theo tuổi ở cả hai giới, nhưng sự khác biệt có ý nghĩa tiệm cận quan trọng.

- Phenylephrin: Rất ít dữ liệu có sẵn về dược động học của phenylephrine ở người cao tuổi. Trong một nghiên cứu, thời gian bán hủy quan sát được là 8,1 giờ dài hơn khoảng 45% ở người cao tuổi và thể tích phân bố rõ ràng cao hơn khoảng 25%.

- Dextromethorphan: Chưa có nghiên cứu cụ thể nào về dextromethorphan ở người cao tuổi

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 10 vỉ x 10 viên, hộp 25 vỉ x 4 viên

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

TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG: TCCS.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRƯỜNG THỌ

Trụ sở: 93 Linh Lang - Phường Cống Vị - Quận Ba Đình - Thành phố Hà Nội

Điện thoại: 024.37666912

Địa chỉ nhà máy: Chi nhánh Công ty cổ phần dược phẩm Trường Thọ; Lô M1 - Đường N3 - Khu Công nghiệp Hòa Xá - Phường Lộc Hòa - Thành phố Nam Định - Tỉnh Nam Định

Điện thoại: 0228.3670733

