

LABELING

Secondary packaging of Children's Tylenol



© J-C YYYY



ORAL SUSPENSION	ORAL SUSPENSION	HỒN DỊCH UỐNG	HỒN DỊCH UỐNG
<p>80 mg acetaminophen/2.5 mL</p> <p>Keep out of the reach of children.</p> <p>Read the leaflet carefully before use.</p> <p>Shake well before use.</p> <p>Indications, administration, contraindications and other information: refer to enclosed leaflet.</p> <p>Store below 30°C.</p> <p>Specification: In-house.</p> <p>Manufactured by/Sản xuất tại: OLIC (THAILAND) LIMITED, 166 Moo 16 Bangpa-In Industrial Estate, Udomsorayuth Road, Bangpa-In District, Ayutthaya Province, Thailand/Thái Lan.</p> <p>SDK:</p> <p>CTĐK: JANSSEN-CILAG Ltd., Thái Lan.</p>	<p>Relief of Children's Fever and Pain</p> <p>With TYLENOL cup for proper dosing</p> <p>Cherry Flavor Alcohol free</p> <p>Box of 1 bottle 60ml with a measuring cup</p>	<p>80 mg acetaminophen/2,5 mL</p> <p>Đề xa tầm tay trẻ em.</p> <p>Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.</p> <p>Lắc kỹ trước khi dùng.</p> <p>Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.</p> <p>Bảo quản dưới 30°C.</p> <p>Tiêu chuẩn: TCCS.</p> <p>DNK:</p> <p>LSX [LOT]:</p> <p>NSX [MFG.]:</p> <p>HD [EXP.]:</p>	<p>Giảm Đau, Hạ Sốt Cho Trẻ Em</p> <p>Có ly nhựa TYLENOL giúp chia liều chính xác</p> <p>Hương vị Anh Đào Không chứa cồn</p> <p>Hộp 1 chai 60ml kèm 1 cốc đong</p>
	<p>XXXXXXXXXX</p>		

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 20 / 3 / 2019

07

LABELING

Primary packaging of Children's Tylenol



<p>80 mg acetaminophen/2.5 mL</p> <p>Keep out of the reach of children. Shake well before use.</p> <p>Indications, administration, contraindications and other information: refer to enclosed leaflet.</p> <p>Store below 30°C.</p> <p>Manufactured by/Sản xuất tại: OLIC (THAILAND) LIMITED, Thailand/Thái Lan.</p>	<p>Children's TYLENOL Acetaminophen JANSSEN</p> <p>HỖN DỊCH UỐNG</p> <p>Giảm Đau, Hạ Sốt Cho Trẻ Em</p> <p>Có lý như TYLENOL, giúp chịu liều chính xác</p> <p>Hương vị Anh Đào không chích chích</p> <p>Janssen</p> <p>60 ml</p>	<p>80 mg acetaminophen/2,5 mL</p> <p>Đề xa tầm tay trẻ em. Lắc kỹ trước khi dùng.</p> <p>Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.</p> <p>Bảo quản dưới 30°C.</p> <p>CTDK: JANSSEN-CILAG Ltd., Thái Lan.</p> <p>LOT : MFG : EXP :</p> <p>© J-C YYYY XXXXXXXX</p>
--	---	--

D



Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Lắc kỹ trước khi dùng.

THÀNH PHẦN

Thành phần dược chất: Mỗi 2,5 mL (1/2 thìa cafe) có chứa 80 mg acetaminophen (paracetamol).

Thành phần tá dược: Siro ngô hàm lượng fructose cao, propylene glycol, glycerin, dung dịch sorbitol, nước tinh khiết, gôm xanthan, cellulose vi tinh thể (Avicel RC 591), acid citric khan, natri benzoate, butylparaben, đỏ FD&C, hương anh đào nhân tạo, natri hydroxide.

CHỈ ĐỊNH VÀ SỬ DỤNG TRÊN LÂM SÀNG

Là thuốc giảm đau-hạ sốt để giảm đau tạm thời các cơn đau từ nhẹ đến trung bình trong nhiều tình trạng liên quan đến đau cơ xương, cũng như các tình trạng đau khác như đau đầu (bao gồm đau nửa đầu từ nhẹ đến trung bình và đau đầu căng cơ), đau tai, đau thắt lưng, đau do viêm 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 nhiễm trùng do virus hoặc vi khuẩn khác.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với acetaminophen hoặc bất kỳ thành phần nào trong công thức (xem Thành phần). Phản ứng dị ứng (chủ yếu là phát ban da) hoặc báo cáo quá mẫn thứ phát với acetaminophen là rất hiếm và thường được kiểm soát bằng cách ngừng thuốc và điều trị triệu chứng khi cần thiết. Không sử dụng cùng với bất kỳ sản phẩm nào khác có chứa acetaminophen.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Cảnh báo chung: Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên không được dùng acetaminophen quá 4 g/ngày hoặc sử dụng nhiều sản phẩm có chứa acetaminophen cùng một lúc. Trẻ em dưới 12 tuổi không nên uống nhiều hơn liều tối đa hàng ngày được ghi ở mục Liều dùng và cách dùng. Những giới hạn này bao gồm cả các sản phẩm kết hợp có chứa acetaminophen.

Cảnh báo quá liều: Uống nhiều hơn liều khuyến cáo (quá liều) có thể dẫn đến tổn thương gan. Trong trường hợp quá liều cần trợ giúp y tế ngay lập tức. Chăm sóc y tế nhanh chóng là rất quan trọng.

trọng cho người lớn cũng như cho trẻ em ngay cả khi bạn không nhận thấy bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào.

Các sản phẩm có chứa acetaminophen nên được để xa tầm tay của trẻ em.

Người dùng thuốc là những người nghiện rượu mạn tính hoặc bị bệnh gan cần hỏi bác sĩ xem họ có nên uống acetaminophen hoặc thuốc giảm đau khác hoặc thuốc hạ sốt hay không. Các bác sĩ nên hiểu và giám sát việc sử dụng acetaminophen ở những bệnh nhân nghiện rượu mạn tính, có bệnh thận nghiêm trọng hoặc bệnh gan nghiêm trọng. Các bác sĩ nên cảnh báo bệnh nhân, những người thường xuyên uống nhiều rượu, không dùng vượt quá liều khuyến cáo của acetaminophen. Những người nghiện rượu nặng mạn tính có thể tăng nguy cơ nhiễm độc gan do dùng acetaminophen quá liều.

Bệnh nhân nên được tư vấn để ngừng sử dụng và tham khảo ý kiến bác sĩ nếu có đỏ hoặc sưng ở vùng bị đau, nếu các triệu chứng không cải thiện hoặc nếu tiến triển xấu đi; nếu đau hoặc sốt vẫn còn hoặc tệ hơn; hoặc nếu có các triệu chứng mới như sốt cao, phát ban, ngứa hoặc đau đầu dai dẳng, vì đây có thể là dấu hiệu của tình trạng cần được chăm sóc y tế.

Không nên dùng acetaminophen để giảm đau nhiều hơn 5 ngày, để điều trị sốt nhiều hơn 3 ngày hoặc nếu các triệu chứng mới xuất hiện mà không hỏi ý kiến bác sĩ.

Trên gan: Ở những bệnh nhân bị bệnh lý gan mạn tính, chuyển hóa acetaminophen chậm hơn, tăng hoạt tính của hệ enzyme cytochrome P450, hoặc thiếu hụt dự trữ glutathione được xác định là yếu tố nguy cơ về lý thuyết đối với độc tính trên gan do acetaminophen. Tuy nhiên, acetaminophen đã được nghiên cứu ở cả người lớn và trẻ em với nhiều bệnh lý gan bao gồm nhiều loại xơ gan, viêm gan (bao gồm viêm gan C), biến đổi nốt (nodular transformation), xơ hóa gan bẩm sinh và thiếu hụt α 1-antitrypsin. Không có tình trạng bệnh lý nào trong số này có bằng chứng về tăng nguy cơ nhiễm độc gan ở liều acetaminophen hiện đang được khuyến cáo nhưng các nghiên cứu chưa đủ mạnh để xác định mức độ nguy cơ. Bệnh nhân bị bệnh gan nên tham khảo ý kiến bác sĩ trước khi sử dụng. Ph

Forrest¹ so sánh chuyển hóa acetaminophen sau một liều đơn 1500 mg ở các đối tượng bình thường, bệnh nhân bị bệnh gan nhẹ, và bệnh nhân bị bệnh gan nặng. Không có sự khác biệt đáng kể về tổng bài tiết qua nước tiểu 24 giờ của acetaminophen và các sản phẩm liên hợp glucuronide, sulfate, cysteine, và acid mercapturic, bằng chứng cho thấy chuyển hóa của acetaminophen tương tự như ở các đối tượng bình thường. Tuy nhiên, thời gian bán thải bị kéo dài đáng kể ở những bệnh nhân bị bệnh gan nặng.

Acetaminophen cũng đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị bệnh gan. Sau một liều đơn (10 mg/kg) acetaminophen, các đặc tính dược động học ở bệnh nhân có bệnh gan nhẹ, trung bình hoặc nặng không có khác biệt đáng kể. Mặc dù thời gian bán thải của acetaminophen trong huyết tương kéo dài ở những bệnh nhân bị bệnh gan nặng, không có sự khác biệt đáng kể về bài tiết qua nước tiểu trong 36 giờ (trẻ em) của acetaminophen hoặc các chất liên hợp của nó.

Ở liều khuyến cáo hiện nay acetaminophen là một lựa chọn giảm đau thích hợp để sử dụng ở những bệnh nhân bị bệnh gan ổn định mạn tính khi được dùng dưới sự giám sát của bác sĩ.

¹ Forrest JA, Adrianenssens P, Finlayson ND, Prescott LF. Paracetamol metabolism in chronic liver disease. Eur J Clin Pharmacol. 1979;15:427-431.

Acetaminophen có thể gây độc cho gan trong các tình huống quá liều cố ý (ví dụ như tự tử), quá liều không chủ ý (ví dụ dùng quá liều khi tác dụng giảm đau không đủ), đồng thời sử dụng nhiều chế phẩm có chứa acetaminophen, quá liều vô tình hoặc trong những trường hợp rất hiếm gặp, là sau khi dùng ở mức liều khuyến cáo, mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được xác định. Phản ứng độc trên gan có thể nghiêm trọng và đe dọa tính mạng. Các triệu chứng ban đầu sau khi dùng quá liều gây độc cho gan có thể bao gồm buồn nôn, nôn, toát mồ hôi, lờ đờ và mệt mỏi toàn thân. Nếu không được điều trị thích hợp, các triệu chứng này có thể tiến triển đến đau vùng trên rốn, lú lẫn, sưng sờ, và hậu quả của hoại tử gan, chẳng hạn như vàng da, rối loạn đông máu, hạ đường huyết và bệnh lý não. Suy thận và bệnh cơ tim cũng có thể xảy ra. Trong trường hợp đã biết hoặc nghi ngờ quá liều, nên điều trị bằng N-acetyl cysteine ngay lập tức (xem phần Quá liều bên dưới), ngay cả khi không có triệu chứng rõ ràng. Không điều trị kịp thời độc tính trên gan của acetaminophen bằng N-acetyl cysteine có thể dẫn đến suy gan, dẫn đến ghép gan và/hoặc tử vong.

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

Dữ liệu tiên cứu từ Kuffner^{2,3} chứng minh rằng người nghiện rượu mạn tính có thể dùng liều khuyến cáo của acetaminophen mà không làm tăng nguy cơ tổn thương gan. Trong những nghiên cứu tiên cứu, có đối chứng giả dược, các nhà nghiên cứu đã đánh giá một nhóm bệnh nhân nghiện rượu vẫn đang uống rượu và có tỷ lệ suy dinh dưỡng cao. Những người tham gia nghiên cứu đột ngột ngừng uống lượng rượu hàng ngày và uống acetaminophen vào ngày hôm sau. Điều này về mặt lý thuyết sẽ làm cho họ dễ bị tổn thương gây ra bởi acetaminophen vì CYP2E1 của họ sẽ bị cảm ứng tối đa do rượu và sẽ không có alcol cạnh tranh với acetaminophen để chuyển hóa bằng CYP2E1. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình đối với AST, ALT hoặc INR ở những người nghiện rượu uống bốn gram acetaminophen mỗi ngày so với giả dược. Ngoài ra, các nhà nghiên cứu đã thực hiện phân tích các bệnh nhân suy dinh dưỡng cho thấy không có sự gia tăng nồng độ AST hoặc ALT ở những bệnh nhân này. Các hạn chế của nghiên cứu bao gồm thời gian chỉ giới hạn 2 ngày và loại trừ bệnh nhân từ trước đó có tăng AST hoặc ALT lớn hơn 120 U/L. Kết quả nghiên cứu không loại trừ khả năng xảy ra phản ứng đặc ứng trên gan.

Trên thận: Dựa trên dữ liệu lâm sàng hiện có, có thể sử dụng acetaminophen ở những bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính mà không cần điều chỉnh liều. Martin⁴ đã phát hiện ra rằng những bệnh nhân bị suy thận mạn có nồng độ trong huyết tương của acetaminophen và các chất chuyển hóa liên hợp glucuronide và sulfate không hoạt tính cao hơn ở các đối tượng khỏe mạnh trong thời gian dùng thuốc đa liều lên đến mười ngày.

Một số nghiên cứu đơn liều cho thấy sự tích lũy các chất chuyển hóa của acetaminophen ở những bệnh nhân suy thận mạn mức độ trung bình và ở những bệnh nhân mà thẩm phân thận đường như là con đường thải trừ chính.


² Kuffner EK, Bogdan GM, Dart RC. Evaluation of hepatotoxicity in alcoholics from therapeutic dosing of acetaminophen. J Toxicol 1997;35(5):561

³ Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, et al. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Intern Med 2001 Oct 8;161(18):2247-2252.

⁴ Martin U, Temple RM, Winney RJ, Prescott LF. The disposition of paracetamol and the accumulation of its glucuronide and sulphate conjugates during multiple dosing in patients with chronic renal failure. Eur J Clin Pharmacol. 1991;41:43-4

Không khuyến khích sử dụng acetaminophen thường xuyên. Nếu có chỉ định y khoa, việc sử dụng acetaminophen lâu dài nên được bác sĩ giám sát.

Một khuyến cáo của Tổ chức Thận Quốc Gia lưu ý các bác sĩ ưu tiên dùng acetaminophen cho bệnh nhân suy thận vì các biến chứng chảy máu liên quan đến ASA ở những người này. Acetaminophen được khuyến cáo là thuốc giảm đau không gây nghiện được lựa chọn để sử dụng theo từng đợt ở những bệnh nhân bị bệnh lý nền ở thận.

Trên da: Các bác sĩ nên cảnh báo bệnh nhân về các dấu hiệu của phản ứng có hại trên da nghiêm trọng như hội chứng Steven-Johnson (SJS), hội chứng hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) hoặc hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP). Các phản ứng như vậy đã được báo cáo rất hiếm gặp ở những bệnh nhân dùng acetaminophen. Cần thông báo cho bệnh nhân về các dấu hiệu của các phản ứng da nghiêm trọng, và cần ngừng sử dụng thuốc ở lần xuất hiện đầu tiên của phát ban da hoặc bất kỳ dấu hiệu khác của quá mẫn. 

Quần thể bệnh nhân đặc biệt: Mặc dù có các thận trọng thích hợp, acetaminophen là một lựa chọn giảm đau phù hợp cho phần lớn các phân nhóm có nguy cơ gia tăng các biến cố có hại do sử dụng thuốc giảm đau. Nhóm này bao gồm người bị bệnh hen, người cao tuổi, bệnh nhân dùng nhiều loại thuốc kê đơn, bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông, bệnh nhân đang cho con bú, cũng như các bệnh nhân có thể bị nghiện rượu mạn tính, bệnh thận hoặc bệnh gan nặng.

Kết quả của các nghiên cứu lâm sàng được thiết kế tốt chỉ ra rằng giảm liều acetaminophen, để tránh tăng nguy cơ độc tính tiềm tàng, là không cần thiết ở người cao tuổi và người lớn béo phì. Ngoài ra, các bằng chứng có trọng lượng hiện có không chỉ ra sự cần thiết phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính hoặc bệnh gan mạn tính ổn định.

Bệnh nhân cao tuổi: Liều khuyến cáo của acetaminophen ở liều đang được 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 cho thấy rằng giảm liều acetaminophen, để tránh nguy cơ tăng nguy cơ độc tính, là không cần thiết. Trong một nghiên cứu chuyển hóa toàn diện được thực hiện bởi Miners⁵, sự hình thành và thanh thải các chất liên hợp glucuronide và glutathione là giống nhau ở người lớn trẻ tuổi và người cao tuổi, mặc dù thanh thải chất liên hợp sulphate và acetaminophen dạng không đổi đã giảm. Phát hiện này cung cấp dữ liệu khoa học tiến cứu rằng lượng acetaminophen được chuyển hóa qua con đường oxy hóa, từ đó chất trung gian phản ứng cao, NAPQI, được tạo ra, không tăng theo tuổi. Gần đây, Bannwarth⁶ đã đánh giá dược động học đa liều của acetaminophen ở bệnh nhân cao tuổi. Sau bảy ngày dùng liều lặp lại, acetaminophen không tích lũy trong huyết tương, và thời gian bán thải giống như đã báo cáo ở người trẻ tuổi.

Bệnh nhân cao tuổi cần điều trị lâu hơn 5 ngày nên tham khảo ý kiến bác sĩ để theo dõi tình trạng; tuy nhiên, không cần giảm liều khuyến cáo. Hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hội Lão khoa Mỹ về quản lý đau mạn tính ở những người lớn tuổi khuyến dùng acetaminophen như thuốc được lựa chọn để giảm đau cơ xương mức độ từ nhẹ đến trung bình, với liều tối đa không vượt quá 4000 mg mỗi ngày. Sử dụng acetaminophen là an toàn trên quần thể người cao tuổi như được cấp phép hiện nay.

⁵ Miners JO, et al. Comparison of paracetamol metabolism in young adult and elderly males. Eur J Clin Pharmacol 1988;35:157-160.

⁶ Bannwarth B, Pehourcq F, Lagrange F, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of acetaminophen (paracetamol) in polymedicated very old patients with rheumatic pain. J Rheumatol 2001;28:182-184.

Người thiếu hụt Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD): Ở các liều điều trị, acetaminophen không rút ngắn tuổi thọ của các tế bào hồng cầu và không tạo ra bất kỳ sự phá hủy có thể nhận thấy trên lâm sàng của các tế bào hồng cầu đang tuần hoàn.

Người lớn béo phì: Kết quả của các nghiên cứu lâm sàng được thiết kế tốt chỉ ra rằng giảm liều acetaminophen, để tránh tăng nguy cơ độc tính tiềm tàng, là không cần thiết. O'Shea⁷ đã nghiên cứu dược động học của chlorzoxazone (được coi là một chất thăm dò cho hoạt tính CYP2E1) để đánh giá ảnh hưởng của béo phì trên hoạt tính của CYP2E1. Các tác giả kết luận rằng CYP2E1 bị cảm ứng ở người lớn béo phì và điều này có thể ảnh hưởng đến con đường chuyển hóa của một số loại thuốc được chuyển hóa bởi CYP2E1, bao gồm acetaminophen. Tuy nhiên, dữ liệu dược động học của acetaminophen đã được nghiên cứu ở người lớn béo phì. Trong nghiên cứu tiền cứu này, 650 mg acetaminophen 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 của acetaminophen trên tổng trọng lượng cơ thể hơi thấp hơn ở người béo phì, nhưng quan trọng hơn, thời gian bán thải và thanh thải qua giai đoạn chuyển hóa trên tổng trọng lượng cơ thể không khác nhau giữa các nhóm.

Mang thai và cho con bú

Chưa có nghiên cứu lâm sàng đầy đủ và có đối chứng tốt ở phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không áp dụng.

TÁC DỤNG PHỤ

Tác dụng trên hệ thần kinh trung ương: Acetaminophen ở liều khuyến cáo không có tác dụng rõ ràng trên chức năng hệ thần kinh trung ương. Trong tình trạng quá liều, tác dụng trên hệ thần kinh trung ương là ít gặp.

Tác dụng trên hệ tiêu hóa: Acetaminophen ở liều khuyến cáo không gây kích ứng dạ dày, trợt dạ dày, mất máu từ đường tiêu hóa dạng ẩn hoặc có biểu hiện rõ rệt hoặc loét đường tiêu hóa.

Blot và McLaughlin⁸ đã tiến hành một phân tích độc lập các dữ liệu bệnh chứng từ một nghiên cứu được tiến hành bởi Hiệp hội Tiêu hóa Mỹ. Nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa tăng gấp hai đến ba lần trong số những người gần đây dùng ASA, ibuprofen và các NSAID khác ở liều thông thường (OTC), và nguy cơ cũng liên quan đến liều. Ngược lại, việc sử dụng acetaminophen không làm tăng nguy cơ xuất huyết tiêu hóa.

Tác dụng trên huyết học: Acetaminophen không có bất kỳ tác dụng nhanh hoặc chậm nào trên cầm máu ở mạch máu nhỏ, được đo bằng thời gian chảy máu. Ở những người tình nguyện bình thường dùng một liều đơn acetaminophen (975 hoặc 1950 mg) hoặc đa liều acetaminophen (1950 mg mỗi ngày trong 6 tuần), không thấy có thay đổi về thời gian chảy máu hoặc ngưng tập tiểu

⁷ O'Shea D, Davis SN, Kim RB, et al. Effect of fasting and obesity in humans on the 6-hydroxylation of chlorzoxazone: a putative probe of CYP2E1 activity. Clin Pharmacol Ther 1994 Oct;56(4):359-67

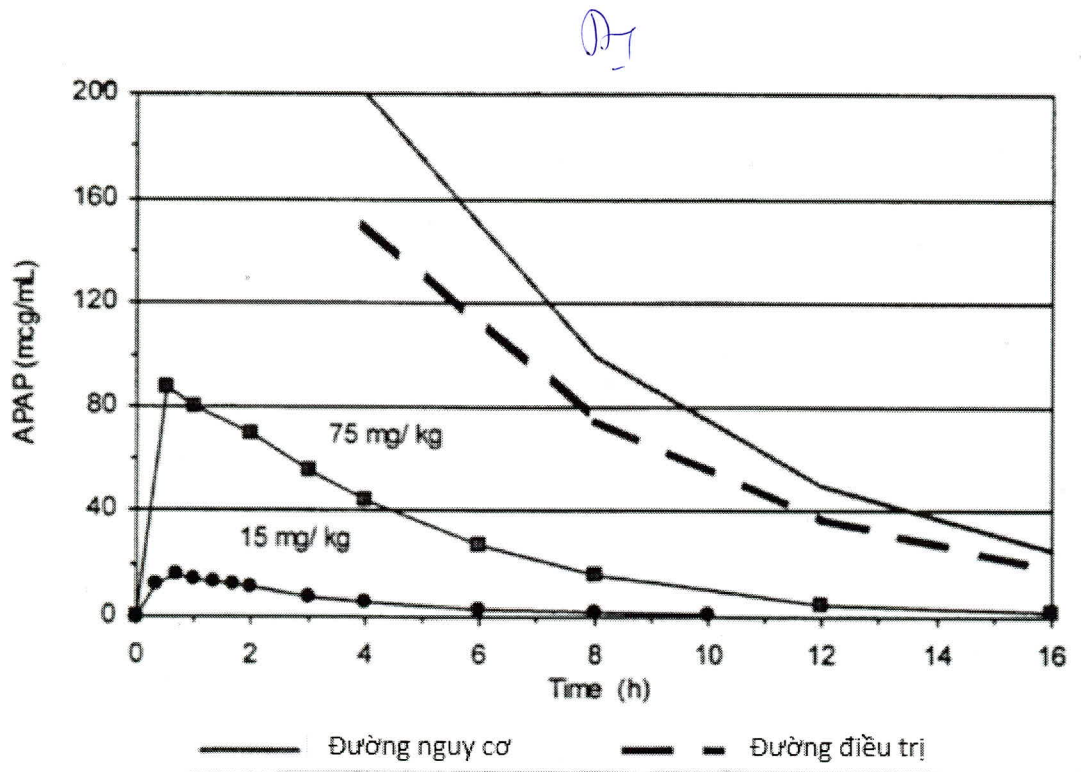
⁸ Blot WJ, McLaughlin JK. Over the counter non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding. J Epidemiol Biostat 2000;5(2):137-142.

cầu. Trong một nghiên cứu khác, một liều acetaminophen 1000 mg duy nhất được dùng cho những người tình nguyện bình thường và không gây ảnh hưởng đến thời gian chảy máu hoặc ngưng tập tiểu cầu. Bệnh nhân bị bệnh ưa chảy máu dùng đa liều acetaminophen cho thấy không có thay đổi đáng kể trong thời gian chảy máu.

Các phản ứng trên 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, mặc dù các phản ứng này là hiếm gặp và quan hệ nhân quả chưa được thiết lập.

Tác dụng trên gan: Như một minh họa về ngưỡng an toàn của acetaminophen ở liều cao hơn liều điều trị, so sánh nồng độ acetaminophen trong huyết thanh theo thời gian của một liều chuẩn 15 mg/kg và liều gấp 5 lần liều chuẩn (75 mg/kg) được thể hiện trong Hình 1. Nồng độ trong huyết thanh được vẽ so sánh đường nguy cơ đối với độc tính gan và đường điều trị của toán đồ Rumack-Matthew được sử dụng để quản lý quá liều cấp tính. Nồng độ trung bình trong huyết tương ở liều cao hơn liều điều trị này cũng thấp hơn đường nguy cơ và đường điều trị của toán đồ 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 một Liều Chuẩn (1g, 15 mg/kg) và Liều Cao hơn (5,6 g, 75 mg/kg) so với các Đường nguy cơ và Điều trị của Toán đồ acetaminophen.



Quá liều acetaminophen có thể gây độc tính trên gan. Ở người lớn và thanh thiếu niên (≥ 12 tuổi), độc tính trên gan có thể xảy ra sau khi uống nhiều hơn 7,5 đến 10 g trong khoảng thời gian ít hơn hoặc bằng 8 giờ. Tử vong là ít gặp (dưới 3% đến 4% các trường hợp không được điều trị) và hiếm khi được báo cáo khi quá liều dưới 15 gram. 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 gan có thể bao gồm: Chán ăn, buồn nôn, nôn, toát mồ hôi, tái xanh và mệt mỏi

toàn thân. Các bằng chứng lâm sàng và xét nghiệm về độc tính gan có thể không biểu hiện rõ ràng cho đến 48 đến 72 giờ sau khi uống. Độc tính nghiêm trọng hoặc tử vong là cực kỳ ít gặp sau khi dùng quá liều paracetamol cấp tính ở trẻ nhỏ, có thể do sự khác biệt trong cách chuyển hóa paracetamol ở trẻ.

Ở cả người lớn và trẻ em, độc tính liên quan đến acetaminophen thường do uống số lượng thuốc lớn hơn đáng kể so với liều khuyến cáo. Nhiễm độc gan, biểu hiện từ tăng transaminase nhanh thoáng qua đến suy gan tối cấp, gây tử vong, là kết quả thường gặp nhất của quá liều có ý nghĩa lâm sàng.

Trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có đối chứng giả dược, người lớn khỏe mạnh được cho dùng acetaminophen 4, 6 và 8 g/ngày trong 3 ngày. Nồng độ trong huyết tương không tích lũy khi dùng đa liều. Trên lâm sàng tất cả các liều đều được dung nạp tốt ở các đối tượng và các giá trị aminotransferase nằm trong giới hạn bình thường trong suốt nghiên cứu. Những dữ liệu này cung cấp thông tin liên quan đến ngưỡng an toàn nhưng không nhằm mục đích hỗ trợ chế độ liều vượt quá liều khuyến cáo tối đa 4 g/ngày.

Một báo cáo đã cho thấy rằng độc tính trên gan sau một liều lớn hơn liều khuyến cáo của acetaminophen có thể bị gia tăng khi uống rượu kéo dài và/hoặc mạn tính.

Sử dụng rượu cấp tính: Uống rượu cấp tính đề cập đến việc sử dụng rượu không thường xuyên hoặc không liên tục. Khi uống cùng, rượu cạnh tranh với acetaminophen trên CYP2E1. CYP2E1 chấp nhận rượu dễ dàng hơn acetaminophen; do đó, ít NAPQI được sản xuất. Khi có rượu, acetaminophen có thể được chuyển hướng đến các con đường glucuronid hóa và sulfat hóa. Kết quả chung là một tỷ lệ acetaminophen nhỏ hơn dự kiến có thể sẽ được chuyển hóa thành chất trung gian độc hại, NAPQI, hơn là trong trường hợp không có rượu. Sự tạo thành NAPQI tăng lên so với trước khi dùng thuốc trong giai đoạn lên đến 18-24 giờ sau khi thanh thải ethanol từ cơ thể. Ở những người trưởng thành khỏe mạnh, với liều acetaminophen khuyến cáo thông thường, sự gia tăng tạo thành NAPQI tạm thời là nhiều hơn lượng được chuyển hóa bởi glutathione dự trữ bình thường trong gan.

Quá mẫn: Các phản ứng nhạy cảm là hiếm gặp và có thể biểu hiện dưới dạng phát ban, mày đay, khó thở, hạ huyết áp, phù thanh quản, phù mạch, co thắt phế quản hoặc sốc phản vệ. Phản ứng chéo ở những người nhạy cảm với ASA hiếm khi được báo cáo. Nếu nghi ngờ bị mẫn cảm, phải ngừng sử dụng thuốc.

Tác dụng trên thận: Độc tính cấp trên thận đã được báo cáo sau khi dùng quá liều với lượng lớn hoặc do hậu quả của suy gan hoặc, thi thoảng, không có suy gan.

Dữ liệu lâm sàng đã thiết lập cho thấy rằng acetaminophen ở liều khuyến cáo không phải là chất gây độc cho thận.

Một số nghiên cứu cho thấy mối liên hệ giữa việc sử dụng acetaminophen lâu dài và các tác dụng trên thận. Kết quả, tuy nhiên, còn mâu thuẫn, hạn chế do sai lệch nhớ lại và bị nhiễu do không có khả năng xác định xem việc sử dụng thuốc giảm đau trước hay sau khi khởi phát bệnh thận.

Các nghiên cứu bệnh chứng đã gợi ý mối liên hệ yếu giữa việc sử dụng acetaminophen thường xuyên và tần suất suy thận mạn tính và bệnh thận giai đoạn cuối. Khuyến cáo của Tổ chức Thận

Quốc Gia kết luận rằng acetaminophen được bác sỹ khuyến cáo ưu tiên cho bệnh nhân suy thận và không có bằng chứng cho thấy việc sử dụng không thường xuyên acetaminophen gây tổn thương thận. Trong báo cáo này, acetaminophen được khuyến cáo là thuốc giảm đau không gây nghiện được lựa chọn để sử dụng từng đợt ở những bệnh nhân bị bệnh thận.

Quần thể bệnh nhân đặc biệt:

Trẻ em: Lesko và Mitchell⁹ thu nhận hơn 84.000 trẻ em bị sốt trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng acetaminophen để đánh giá nguy cơ của các biến cố bất lợi nghiêm trọng nhưng hiếm gặp sau khi sử dụng ibuprofen trên trẻ em. Trong số các trẻ được đưa vào phân tích, 28.130 trẻ đã được dùng acetaminophen và không có phản ứng phản vệ, hoặc các tác dụng nghiêm trọng trên gan, tiêu hóa hoặc thận.

Mang thai và cho con bú: Cũng như với bất kỳ loại thuốc nào, những bệnh nhân đang mang thai hoặc cho con bú nên tham khảo ý kiến bác sỹ trước khi dùng sản phẩm này.

Mang thai: Các vấn đề rủi ro trong thai kỳ là do nhiều yếu tố. Thông tin được cung cấp không thể thay thế cho tư vấn trực tiếp cho bệnh nhân. Acetaminophen được cho là không gây quái thai ở người. Tuy nhiên, các nghiên cứu hiện có đã không đánh giá hiệu quả của những liều rất cao. Dự án Motherrisk Collaborative Perinatal theo dõi 50.282 cặp mẹ-con, trong đó 226 bà mẹ đã dùng acetaminophen trong 3 tháng đầu và 781 bà mẹ đã sử dụng acetaminophen bất kỳ lúc nào trong khi mang thai. Không thấy có bằng chứng gợi ý về mối liên quan giữa việc sử dụng acetaminophen và dị tật lớn hoặc nhỏ. Trong một nghiên cứu giám sát của người nhận chương trình Medicaid ở Michigan thực hiện từ năm 1985 đến năm 1992 bao gồm 229.101 thai kỳ đã hoàn thành, 9.146 trẻ sơ sinh đã có phơi nhiễm với acetaminophen trong quý đầu tiên của thai kỳ. Dữ liệu này không cho thấy có mối liên quan giữa việc sử dụng acetaminophen và sự xuất hiện của dị tật bẩm sinh. Một nghiên cứu đoàn hệ khác, sử dụng giám sát kê đơn, không tìm thấy nguy cơ quá mức của dị tật, và không có bằng chứng cho thấy acetaminophen ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi. Cuối cùng, như một phần của một nghiên cứu lớn hơn, 697 phụ nữ sử dụng acetaminophen có hoặc không có codein trong ba tháng đầu tiên của thai kỳ. Không tìm thấy nguy cơ gây quái thai.

Một nghiên cứu tiền cứu điều tra kết quả thai kỳ ở 300 phụ nữ đã tự dùng quá liều acetaminophen, đơn trị liệu, hoặc một thành phần của chế phẩm phối hợp. Sử dụng quá liều xảy ra ở tất cả các quý của thai kỳ. Phần lớn các thai kỳ có kết quả bình thường. Tỷ lệ dị tật nằm trong phạm vi dự kiến. Không có mối quan hệ rõ ràng giữa thời gian sử dụng và thời gian sinh. Kết luận chung là quá liều acetaminophen không phải là một chỉ định của chấm dứt thai kỳ.

Trong một nghiên cứu theo dõi sự phát triển dài hạn, acetaminophen không ảnh hưởng xấu đến chỉ số IQ hoặc hành vi ở thời điểm bốn tuổi. Chiều cao, cân nặng và chu vi vòng đầu cũng không bị ảnh hưởng bởi việc phơi nhiễm với acetaminophen trong tử cung.

Khác với ASA, đã được chứng minh là ảnh hưởng rõ ràng đến chức năng tiểu cầu, dường như không có nguy cơ xuất huyết liên quan đến việc sử dụng acetaminophen lúc sinh.

⁹ Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial. JAMA. 1995;273:929-933.

Hiện tại không có bằng chứng cho thấy acetaminophen gây quái thai khi được sử dụng như khuyến cáo. Tuy nhiên, dữ liệu cho liều cao hàng ngày liên tục là chưa đầy đủ, và chưa thiết lập được tính an toàn trong khi mang thai.

Cho con bú: Sau một liều điều trị điển hình, acetaminophen được bài tiết trong sữa mẹ ở nồng độ rất thấp. Dựa trên một số báo cáo được công bố, mức độ phơi nhiễm ở trẻ sơ sinh nhiều nhất là 4,5% liều điều trị ở trẻ em tính theo cân nặng. Ngoài ra, acetaminophen được coi là phù hợp khi cho con bú theo Viện Hàn lâm Nhi khoa Mỹ.

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

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc giảm đau

Cần thận trọng khi sử dụng kết hợp các thuốc giảm đau vì có thể tăng biến cố bất lợi (ví dụ: độc tính trên thận, tổn thương đường tiêu hóa, chảy máu).

Rượu: Nghiên cứu đánh giá chuyển hóa của liều lên đến 20 mg/kg acetaminophen ở những người nghiện rượu mạn tính và một nghiên cứu đánh giá tác dụng của 2 ngày uống acetaminophen 4000 mg/ngày ở những người nghiện rượu mạn tính đang trong giai đoạn giải độc, đã mang lại kết quả không thống nhất liên quan đến tác dụng trên dược động học của acetaminophen và cho thấy không có bằng chứng về tác dụng có hại trên các xét nghiệm chức năng gan.

Các thuốc chống đông máu đường uống: Bệnh nhân dùng đồng thời thuốc chống đông máu kiểu warfarin và acetaminophen thường xuyên đôi khi được báo cáo là có tăng INR không dự kiến được. Các bác sĩ nên hiểu về tương tác tiềm tàng này và theo dõi chặt chẽ INR ở những bệnh nhân này khi thiết lập phác đồ điều trị. Nhiều yếu tố, bao gồm chế độ ăn, thuốc, và tình trạng môi trường và thể chất, có thể ảnh hưởng đến cách bệnh nhân đáp ứng với liệu pháp chống đông máu. Đã có một số báo cáo cho thấy rằng acetaminophen có thể gây ra giảm prothrombin máu (tăng tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế [INR] hoặc thời gian prothrombin) khi dùng với các dẫn xuất coumarin. Trong các nghiên cứu khác, thời gian prothrombin không thay đổi. Những thay đổi được báo cáo nói chung có ý nghĩa lâm sàng hạn chế, tuy nhiên, nên đánh giá định kỳ thời gian prothrombin khi các thuốc này được dùng đồng thời.

Trong giai đoạn ngay sau khi xuất viện hoặc bất cứ khi nào bắt đầu dùng, ngừng hoặc uống thường xuyên các loại thuốc khác, điều quan trọng là theo dõi phản ứng của bệnh nhân với liệu pháp chống đông bằng cách tăng cường xác định thời gian prothrombin hoặc INR. Mặc dù có khả năng tương tác, acetaminophen là thuốc giảm đau OTC có khả năng ảnh hưởng ít nhất đến liệu pháp chống đông và do đó vẫn là thuốc giảm đau OTC được lựa chọn để sử dụng đồng thời.

Người dùng thuốc nên được hướng dẫn để hỏi bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi sử dụng nếu họ đang dùng thuốc làm loãng máu warfarin hoặc các dẫn xuất coumarin khác.

Thuốc chống co giật: Một số báo cáo đã gợi ý rằng những bệnh nhân đang dùng thuốc chống co giật lâu dài và quá liều acetaminophen, có thể tăng nguy cơ nhiễm độc gan do tăng chuyển hóa acetaminophen. Dữ liệu hiện có còn mâu thuẫn. Một nghiên cứu hồi cứu kéo dài 7 năm đánh giá

các trường hợp nhập viện do quá liều acetaminophen cho thấy tỷ lệ tử vong chung không khác biệt đáng kể đối với các bệnh nhân đang dùng thuốc chống co giật đồng thời.

Hydantoin: Ở liều điều trị bằng đường uống thông thường của acetaminophen và hydantoin, thường không cần điều chỉnh liều hoặc theo dõi đặc biệt. Các nghiên cứu dược động học cho thấy phenytoin chủ yếu gây cảm ứng con đường glucuronide hóa, trong khi các chất chuyển hóa có dẫn xuất glutathione không tăng ở các bệnh nhân đang điều trị phenytoin mạn tính. Ngoài ra, dữ liệu gần đây chứng minh rằng phenytoin được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9 và CYP2C19, trong khi acetaminophen chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP2E1. Dữ liệu này cho thấy nguy cơ độc tính trên gan do acetaminophen không tăng ở những bệnh nhân đang điều trị hydantoin mạn tính, những người sử dụng liều acetaminophen khuyến cáo.

Carbamazepine: Ở liều điều trị bằng đường uống thông thường của acetaminophen và carbamazepine, thường không cần điều chỉnh liều lượng đặc biệt. Carbamazepine chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP3A4 trong khi acetaminophen được chuyển hóa chủ yếu qua CYP2E1. Chưa biết liệu có tăng nguy cơ khi quá liều acetaminophen ở những bệnh nhân điều trị carbamazepine mạn tính hay không.

Diflunisal: Tài liệu chuyên ngành từ nhà sản xuất diflunisal cảnh báo rằng dùng đồng thời với acetaminophen tạo ra mức tăng nồng độ acetaminophen trong huyết tương khoảng 50% ở những người tình nguyện bình thường. Acetaminophen không ảnh hưởng đến nồng độ diflunisal trong huyết tương. Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này chưa được thiết lập. Tuy nhiên, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời diflunisal với acetaminophen và bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận.

Isoniazid: Một số báo cáo cho thấy bệnh nhân điều trị isoniazid mạn tính có thể có nguy cơ xuất hiện độc tính gan do quá liều acetaminophen. Do bệnh nhân đang điều trị isoniazid có thể xuất hiện các tác dụng trên gan từ việc dùng isoniazid đơn độc, dữ liệu từ các báo cáo ca riêng lẻ là chưa rõ ràng rằng liệu dùng isoniazid mạn tính có thể làm tăng nguy cơ độc tính của acetaminophen hay không. Isoniazid chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP2E1 và cảm ứng CYP2E1. Các nghiên cứu ở các đối tượng khỏe mạnh chứng minh rằng isoniazid ngăn chặn sự tạo thành chất chuyển hóa NAPQI độc hại khi dùng đồng thời với acetaminophen, nhưng làm tăng sự hình thành NAPQI khi acetaminophen được dùng một ngày sau khi ngừng isoniazid. Do đó, việc sử dụng đồng thời isoniazid dường như không làm tăng nguy cơ độc tính trên gan do acetaminophen ở liều khuyến cáo. Cảm ứng CYP2E1 do isoniazid là ngắn, chỉ kéo dài 12 đến 48 giờ sau khi ngừng isoniazid; trong giai đoạn này, độc tính của quá liều acetaminophen có thể bị gia tăng.

Bảng 2. Các phản ứng có hại của thuốc được xác định sau khi lưu hành với liều điều trị của acetaminophen theo loại tần suất được ước tính từ tỷ lệ báo cáo tự phát*

Phân loại hệ cơ quan	Thuật ngữ biến cố bất lợi hay dùng
Tần suất	
Xét nghiệm	
Rất hiếm gặp	Tăng transaminase†

Rối loạn hệ miễn dịch	
Rất hiếm gặp	Phản ứng phản vệ
Rất hiếm gặp	Quá mẫn
Rối loạn da và mô dưới da	
Rất hiếm gặp	Mày đay
Rất hiếm gặp	Ban ngứa
Rất hiếm gặp	Phát ban

* Bệnh nhân phơi nhiễm được ước tính bằng cách tính từ dữ liệu bán hàng từ IMS MIDAS™

† Nồng độ transaminase gia tăng nhẹ có thể xảy ra ở một số bệnh nhân dùng liều cấp phép của acetaminophen; những trường hợp tăng này không đi kèm với suy gan và thường hồi phục khi tiếp tục điều trị hoặc ngừng dùng acetaminophen.

Tương kỵ

Không áp dụng.

DT

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Trẻ em dưới 12 tuổi: 10 đến 15 mg/kg mỗi 4 đến 6 giờ, nếu cần, không được vượt quá 50-75 mg/kg/24 giờ. Đối với trẻ em nặng hơn 53 kg, không vượt quá liều tối đa cho phép 4000 mg acetaminophen. Ngoài ra, liều đơn sau đây (xem Bảng 3) có thể được dùng mỗi 4 đến 6 giờ không được vượt quá 5 liều trong 24 giờ. Thuốc có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn (ví dụ: sữa, sữa công thức, nước trái cây, v.v.).

Bảng 3:

Liều ở Trẻ em		
Cân nặng (kg)	Nhóm tuổi	Liều đơn (mg)
2,5-5,4	0-3 tháng ^a	40
5,5-7,9	4-11 tháng	80
8-10,9	12-23 tháng	120
11-15,9	2-3 tuổi	160
16-21,9	4-5 tuổi	240
22-26,9	6-8 tuổi	320
27-31,9	9-10 tuổi	400
32-43,9	11-12 tuổi	480

^a Lưu ý: Liều dùng hướng dẫn dành cho bác sĩ khi khuyến cáo cho bệnh nhân. Lưu ý: Không có sẵn dữ liệu cho chỉnh liều phù hợp, nếu cần trong giai đoạn sơ sinh ban đầu. Sử dụng thuốc hạ sốt trong giai đoạn này là hết sức hạn chế.

QUÁ LIỀU

Các triệu chứng và điều trị: Acetaminophen: Hội chứng nhiễm độc điển hình: tổn thương gan là tác dụng gây độc chủ yếu của quá liều acetaminophen thực sự. Ở người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên), độc tính trên gan có thể xảy ra sau khi uống nhiều hơn 7,5 đến 10 gram trong khoảng thời gian ít hơn hoặc bằng 8 giờ. Tử vong là ít gặp (ít hơn 3-4% các trường hợp không được điều trị) và hiếm khi được báo cáo khi quá liều dưới 15 gram. Ở trẻ em (<12 tuổi), quá liều cấp tính dưới 150 mg/kg không liên quan đến độc tính trên gan. Các triệu chứng xuất hiện sớm sau khi dùng quá liều có khả năng gây độc trên gan có thể bao gồm: chán ăn, buồn nôn, nôn, toát mồ hôi, tái xanh và mệt mỏi toàn thân. Các bằng chứng lâm sàng và xét nghiệm về độc tính trên gan có thể không biểu hiện rõ ràng cho đến 48 đến 72 giờ sau khi uống.

Độc tính nghiêm trọng hoặc tử vong là cực kỳ ít gặp sau khi dùng quá liều acetaminophen cấp tính ở trẻ nhỏ, có thể do sự khác biệt trong cách chuyển hóa acetaminophen.

Các bác sĩ cần lưu ý rằng không có biểu hiện sớm nào là đặc trưng cho quá liều. Phải luôn cảnh giác mức độ cao về lâm sàng.

Quá liều acetaminophen không được điều trị có thể gây độc tính trên gan. Độc tính trên gan của acetaminophen xuất hiện dưới dạng ngưỡng tác dụng và được đặc trưng bởi không có tình trạng độc tính ở liều thấp hơn/ liều điều trị. Độc tính trên gan của acetaminophen xảy ra sau khi thiếu hụt nghiêm trọng glutathione, một chất giải độc nội sinh. Khi vượt quá ngưỡng, việc tăng liều acetaminophen có thể làm tăng mức độ độc tính trên gan, trừ khi dùng N-acetylcystein (NAC). Tình trạng quá liều acetaminophen và độc tính trên gan có thể xảy ra bao gồm quá liều cố ý cấp tính và quá liều khi dùng nhiều liều cao hơn liều điều trị ở người lớn và vô tình nuốt hoặc quá liều cấp tính và dùng nhiều liều cao hơn liều điều trị ở trẻ em.

Diễn tiến lâm sàng của quá liều acetaminophen thường xảy ra theo một kiểu diễn tiến ba giai đoạn. Giai đoạn đầu tiên bắt đầu ngay sau khi uống và kéo dài trong 12 đến 24 giờ. Bệnh nhân có thể biểu hiện các dấu hiệu kích ứng đường tiêu hóa, buồn nôn, nôn, chán ăn, toát mồ hôi, tái xanh và mệt mỏi toàn thân. Nếu độc tính tiếp tục, có một giai đoạn tiềm ẩn lên đến 48 giờ. Trong giai đoạn thứ hai này, các triệu chứng ban đầu sẽ giảm đi và bệnh nhân có thể cảm thấy tốt hơn. Tuy nhiên, các men gan, bilirubin và thời gian prothrombin hoặc các giá trị INR sẽ dần dần tăng lên. Đau dưới hạ sườn phải có thể xuất hiện khi gan trở nên to và mềm. Hầu hết bệnh nhân không tiến triển vượt quá giai đoạn này, đặc biệt là nếu điều trị N-acetylcysteine (NAC) sớm trong giai đoạn đầu. Các dấu hiệu và triệu chứng của giai đoạn thứ ba phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của tổn thương gan và thường xảy ra từ ba đến năm ngày sau khi uống quá liều. Các triệu chứng có thể giới hạn ở chán ăn, buồn nôn, mệt mỏi toàn thân và đau bụng ở những trường hợp ít nghiêm trọng hoặc có thể tiến triển đến lú lẫn, sững sờ và di chứng của hoại tử gan bao gồm vàng da, rối loạn đông máu, hạ đường huyết và bệnh lý não, cũng như suy thận và bệnh cơ tim. Tử vong, nếu có, thường là kết quả của các biến chứng liên quan đến suy gan tối cấp. Tỷ lệ tử vong

ở những bệnh nhân có nồng độ huyết tương ở ngưỡng độc hại, những người không được điều trị thuốc giải độc là từ 3% đến 4%.

Do acetaminophen rất phổ biến, thuốc thường bị quá liều ở dạng thuốc đơn thành phần hoặc thuốc phối hợp và bác sĩ nên sàng lọc sự hiện diện của nó trong huyết thanh của bệnh nhân. Độc tính cấp sau quá liều acetaminophen có thể được dự đoán khi liều vượt quá 150 mg/kg. Những người lạm dụng rượu mạn tính, những người bị suy kiệt, và những người dùng các chất cảm ứng dược lý của hệ thống enzyme microsome P450 ở gan có thể có nguy cơ với nồng độ thuốc thấp hơn.

Thuốc giải độc đặc hiệu: Bất kỳ cá nhân nào có khả năng bị quá liều acetaminophen cần được điều trị bằng N-acetylcystein (NAC), ngay cả khi lượng acetaminophen đưa vào là không rõ hoặc có nghi ngờ. Nên lấy mẫu máu để xác định nồng độ acetaminophen trong huyết tương càng sớm càng tốt, nhưng không sớm hơn bốn giờ uống thuốc. Đừng chờ đợi kết quả xét nghiệm nồng độ acetaminophen trong huyết tương trước khi bắt đầu điều trị NAC. Nếu nồng độ acetaminophen trong huyết tương được tìm thấy là một điểm ở phía trên đường cần điều trị trên toán đồ quá liều của acetaminophen, nên tiếp tục điều trị NAC với toàn bộ liều trình đầy đủ. NAC được sử dụng trên lâm sàng để điều trị quá liều acetaminophen cấp tính, và tác động bằng cách tương tác với trung gian oxy hóa, NAPQI. NAC dùng theo đường tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống, được biết là một thuốc giải độc có hiệu quả cao đối với ngộ độc acetaminophen. Nó có hiệu quả nhất khi dùng trong vòng 8 giờ sau khi dùng quá liều đáng kể nhưng các báo cáo đã chỉ ra lợi ích khi bắt đầu điều trị sau khoảng thời gian này. Bắt buộc phải dùng thuốc giải độc càng sớm càng tốt trong thời gian nhiễm độc cấp tính để có được lợi ích đầy đủ về tác dụng bảo vệ của thuốc giải độc. Để biết thông tin kê đơn đầy đủ, hãy tham khảo chuyên luận sản phẩm NAC.

Điều trị chung: Khi có khả năng quá liều acetaminophen, cần bắt đầu điều trị ngay lập tức và bao gồm khử độc đường tiêu hóa, chăm sóc hỗ trợ thích hợp, đánh giá cẩn thận ước lượng nồng độ acetaminophen huyết thanh đúng thời gian được đánh giá trên toán đồ Rumack-Matthew, dùng kịp thời NAC theo yêu cầu và chăm sóc theo dõi thích hợp. Xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện ban đầu và lặp lại với khoảng cách 24 giờ.

Quá liều trong thai kỳ: Acetaminophen là một trong những trường hợp quá liều phổ biến nhất trong thai kỳ. Độc tính trên gan của acetaminophen sau khi tạo thành chất chuyển hóa có hoạt tính cao N-acetyl-p-benzoquinoneimine được sản xuất bởi quá trình chuyển hóa acetaminophen thông qua hệ thống oxi hóa chức năng hỗn hợp cytochrome P450. Suy gan có thể được ngăn ngừa bằng cách dùng kịp thời NAC bằng đường uống trong 72 giờ, hoặc tiêm tĩnh mạch (IV) trong 20 giờ.

Acetaminophen đi qua nhau thai người do vậy thai nhi có nguy cơ về mặt lý thuyết khi mẹ bị quá liều acetaminophen. Acetaminophen có thể được chuyển hóa thành chất chuyển hóa độc hại do khả năng oxy hóa của các microsome bào thai có mặt ở thai nhi từ khi 14 tuần tuổi thai.

Các nghiên cứu về vận chuyển NAC qua nhau thai ở chuột cống và cừu mang lại kết quả mâu thuẫn nhau. Việc vận chuyển N-acetylcystein ở người đã được chứng minh ở 4 phụ nữ điều trị bằng NAC khi dùng quá liều acetaminophen trong khi chuyển dạ. Nồng độ NAC trong máu thai

nhi nằm trong khoảng tương ứng với liều điều trị NAC dùng cho người lớn bị ngộ độc acetaminophen.

Độc tính trên thai nhi và thai chết lưu sau khi dùng quá liều acetaminophen với lượng lớn (ví dụ: 30 g) đã được báo cáo, nhưng những trường hợp khác quan sát thấy kết quả bình thường đối với con sau khi dùng quá liều acetaminophen trong thai kỳ. Nghiên cứu lớn về một loạt trường hợp điều tra kết quả thai kỳ ở 300 phụ nữ đã dùng quá liều với acetaminophen. Trong nhóm này, 118 trường hợp xảy ra trong quý đầu tiên, 103 trong quý thứ hai và 79 trong quý thứ ba. Bốn mươi chín trong số những bà mẹ này được điều trị bằng thuốc giải độc đặc hiệu (33 với NAC và 16 với methionine). Có 219 trẻ sơ sinh sống, 11 trẻ bị dị tật (kể cả mức độ nhẹ); không trẻ nào đã tiếp xúc với acetaminophen trong quý đầu tiên. Chín phụ nữ được điều trị bằng NAC trong ba tháng đầu; có hai người chấm dứt thai kỳ chủ động; hai người sảy thai tự nhiên, và năm đứa trẻ khỏe mạnh trong nhóm này.

Tóm lại, quá liều acetaminophen trong khi mang thai nên được điều trị theo các quy trình thông thường để ngăn ngừa độc tính trên mẹ và độc tính tiềm tàng ở thai nhi. Trừ khi có độc tính nặng trên mẹ, quá liều acetaminophen không làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh hoặc kết cục xấu của thai kỳ.

Các bác sĩ chưa quen với việc điều trị quá liều acetaminophen hiện tại nên tham khảo ngay lập tức ý kiến của Trung tâm Chống độc. Số điện thoại của các Trung tâm Chống độc tại địa phương có sẵn trong danh bạ điện thoại địa phương. Sự chậm trễ trong việc bắt đầu liệu pháp thích hợp có thể gây nguy hiểm cho cơ hội hồi phục hoàn toàn của bệnh nhân.

Sau đây là các biến cố lâm sàng liên quan đến quá liều acetaminophen mà nếu thấy khi quá liều thì được coi là nằm trong dự kiến, bao gồm các biến cố gây tử vong do suy gan tối cấp hoặc di chứng của nó.

Bảng 4: Các phản ứng có hại của thuốc khi quá liều Acetaminophen

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Giảm thèm ăn

Rối loạn tiêu hóa:

Nôn, Buồn nôn, Khó chịu ở bụng

Rối loạn gan mật:

Hoại tử gan, Suy gan cấp, Vàng da, Gan to, Đau ở vùng gan

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại vị trí dùng thuốc:

Tái xanh, Tăng tiết mồ hôi, Mệt mỏi

Xét nghiệm:

Tăng bilirubin máu, Tăng men gan, Tăng tỷ số bình thường hóa quốc tế, Kéo dài thời gian prothrombin, Tăng phosphate máu, Tăng acid lactic máu

Các biến cố lâm sàng sau đây là di chứng của suy gan cấp và có thể gây tử vong. Nếu những biến cố này xảy ra trong bối cảnh suy gan cấp tính liên quan đến quá liều acetaminophen (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), chúng được coi là nằm trong dự kiến.

Bảng 5: Di chứng dự kiến cho suy gan cấp tính liên quan đến quá liều acetaminophen

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Nhiễm trùng huyết, Nhiễm nấm, Nhiễm khuẩn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Đông máu rải rác nội mạch, Bệnh lý đông máu, Giảm tiểu cầu
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường huyết, Giảm phosphate máu, Nhiễm toan chuyển hóa, Nhiễm toan lactic
Rối loạn hệ thần kinh: Hôn mê (với quá liều acetaminophen lượng lớn hoặc quá liều nhiều thuốc), Bệnh lý não, Phù não
Rối loạn tim: 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 vị trí dùng thuốc: Suy đa cơ quan

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Thiếu máu tan máu (ở những bệnh nhân thiếu glucose-6-phosphate dehydrogenase [G6PD]): Tan máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị thiếu G6PD, khi sử dụng paracetamol quá liều.

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C.

DẠNG BÀO CHẾ

Hỗn dịch uống.

Hỗn dịch màu đỏ có mùi anh đào.



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Văn Hạnh

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp có 1 chai 60 mL kèm theo một cốc đong. Nắp chai được bọc nhựa. Không sử dụng nếu lớp bọc nhựa bị rách.

HẠN DÙNG

2 năm kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại: **OLIC (Thailand) Limited.**

Địa chỉ: 166 Moo 16 Bangpa-In Industrial Estate, Udomsorasayuth Road, Bangpa-In District, Ayutthaya Province, Thái Lan.

Cơ sở đăng ký: JANSSEN-CILAG Ltd., Thái Lan.

Mọi câu hỏi/Báo cáo tác dụng ngoại ý/ Than phiền chất lượng sản phẩm xin liên hệ:

VPĐD Janssen-Cilag Ltd., TP Hồ Chí Minh.

Tel.: +84 28 38214828

E-mail: jacvndrugsafety@its.jnj.com

Tài liệu tham khảo: Canada SmPC 09Aug2018; 687/QLD-ĐK; 815/QLD-ĐK; 7668/QLD-ĐK

Phiên bản: PI_Children's Tylenol_Canada SmPC 09Aug2018_687DAV14Jan2014_v1

Ngày sửa đổi: 05/09/2018

janssen 

© J-C YYYY

XXXXXXXXXX

