$R_X$ **THUỐC BÁN THEO ĐƠN**

# DOTOUX® PLUS

**THÀNH PHẦN:** Mỗi viên nén bao phim chứa
- Paracetamol ..... 500 mg
- Dextromethorphan hydrobromid ..... 15 mg
- Loratadin ..... 5 mg
- Tá dược: Starch 1500, Dicalci phosphat, Povidon, Sodium starch glycolat, Colloidal silicon dioxid, Magnesi stearat, Hydroxypropylmethyl cellulose 15cP, Hydroxypropylmethyl cellulose 6cP, Polyethylen glycol 6000, Talc, Titan dioxyd, Màu Brilliant blue lake, Màu Tartrazin lake, Màu Sicovit red, Màu Brilliant blue.

**DẠNG BÀO CHẾ:** Viên nén bao phim.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 2; 5; 10 vỉ x 5 viên.

**CHỈ ĐỊNH:**
Các triệu chứng cảm cúm: Ho, sốt, nghẹt mũi, chảy nước mũi, sổ mũi theo mùa, viêm mũi dị ứng, chảy nước mắt, ngứa mắt, nhức đầu, đau nhức bắp thịt, xương khớp, viêm xoang, mẫn ngứa.

**LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:** Dùng uống
- Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi: 1 viên/lần x 2 lần/ngày.
- Trẻ em từ 6 – 12 tuổi: ½ viên/lần x 2 lần/ngày.
- Suy gan hay suy thận: 1 viên/ngày hay cách ngày.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**
- Quá mẫn với các thành phần của thuốc.
- Trẻ dưới 6 tuổi.
- Ho ở bệnh nhân hen, suy hô hấp, glaucome.
- Phì đại tiền liệt tuyến, bít cổ bàng quang.
- Bệnh tim mạch nặng.
- Suy gan, suy thận. Người thiếu hụt men $G_6PD$.
- Đang dùng IMAO.

**THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG:**
* Với Paracetamol:
- Bác sĩ cần cảnh báo bệnh nhân về các dấu hiệu của phản ứng trên da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN) hay hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP).
- Thận trọng khi dùng paracetamol ở người bệnh có thiếu máu từ trước, vì chứng xanh tím có thể không biểu lộ rõ, mặc dù có những nồng độ cao nguy hiểm của methemoglobin trong máu.
- Hạn chế uống nhiều rượu do có thể gây tăng độc tính với gan của paracetamol, người nghiện rượu.
* Với Dextromethorphan:
- Ho có nhiều đờm và ho mạn tính ở người hút thuốc, hen hoặc tràn khí.
- Người bệnh có nguy cơ hoặc đang bị suy giảm hô hấp.
- Dùng dextromethorphan có liên quan đến giải phóng histamin và nên thận trọng với trẻ em bị dị ứng.
- Lạm dụng và phụ thuộc dextromethorphan có thể xảy ra tuy hiếm khi dùng liều cao kéo dài.
* Với Loratadin:
- Suy gan.
- Khi dùng loratadin, có nguy cơ khô miệng, đặc biệt ở người cao tuổi, và tăng nguy cơ sâu răng. Do đó phải vệ sinh răng miệng sạch sẽ khi dùng loratadin.
* Không dùng thuốc quá 7 ngày.

**PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:**
Không nên sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú.

**ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:**
Thuốc không ảnh hưởng khi lái xe và vận hành máy móc.

**TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:**
* Tương tác với Paracetamol:
- Uống dài ngày liều cao paracetamol làm tăng nhẹ tác dụng chống đông của coumarin và dẫn chất indandion.
- Paracetamol có khả năng gây hạ sốt nghiêm trọng ở người bệnh dùng đồng thời phenothiazin và liệu pháp hạ nhiệt.
- Uống rượu quá nhiều và dài ngày có thể làm tăng nguy cơ paracetamol gây độc cho gan.
- Thuốc chống co giật (gồm phenytoin, barbiturat, carbamazepin) gây cảm ứng enzym ở microsom thể gan, có thể làm tăng tính độc hại gan của paracetamol do tăng chuyển hóa thuốc thành những chất độc hại với gan.
- Hạn chế tự dùng paracetamol khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid do có thể làm tăng tính độc hại gan của paracetamol.

* Tương tác với Dextromethorphan:
- Không dùng đồng thời với các thuốc ức chế MAO.
- Dùng đồng thời với các thuốc ức chế thần kinh trung ương có thể tăng cường tác dụng ức chế thần kinh trung ương của những thuốc này hoặc của dextromethorphan.
- Quinidin ức chế cytochrom $P_{450}$ 2D6 có thể làm giảm chuyển hóa của dextromethorphan ở gan, làm tăng nồng độ chất này trong huyết thanh và tăng các tác dụng không mong muốn của dextromethorphan.
* Tương tác với Loratadin:
- Điều trị đồng thời loratadin và cimetidin dẫn đến tăng nồng độ loratadin trong huyết tương 60 %, do cimetidin ức chế chuyển hóa của loratadin. Điều này không biểu hiện lâm sàng.
- Điều trị đồng thời loratadin và ketoconazol dẫn tới tăng nồng độ loratadin trong huyết tương gấp 3 lần, do ức chế CYP3A4. Điều đó không biểu hiện lâm sàng vì loratadin có chỉ số điều trị rộng.
- Điều trị đồng thời loratadin và erythromycin dẫn đến tăng nồng độ loratadin trong huyết tương. AUC (diện tích dưới đường cong của nồng độ theo thời gian) của loratadin, tăng trung bình 40 % và AUC của descarboethoxyloratadin tăng trung bình 46 % so với điều trị loratadin đơn độc.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:**
- Thường gặp: Mệt mỏi, chóng mặt, nhịp tim nhanh, buồn nôn, đỏ bừng, đau đầu, khô miệng.
- Ít gặp: Ban, mề đay, nôn, loạn tạo máu (giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu), thiếu máu, bệnh thận, độc tính thận khi lạm dụng dài ngày, chóng mặt, khô mũi và hắt hơi, viêm kết mạc.
- Hiếm gặp: Phản ứng quá mẫn, ngoại ban, trầm cảm, loạn nhịp nhanh trên thất, đánh trống ngực, chức năng gan bất bình thường, kinh nguyệt không đều, choáng phản vệ.

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

**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:**
** Quá liều Paracetamol:*
- Nhiễm độc paracetamol có thể do dùng một liều độc duy nhất hoặc do uống lặp lại liều lớn paracetamol (7,5 – 10 g mỗi ngày, trong 1 - 2 ngày) hoặc do uống thuốc dài ngày. Hoại tử gan phụ thuộc liều là tác dụng độc cấp tính nghiêm trọng nhất do quá liều và có thể gây tử vong.
- Buồn nôn, nôn và đau bụng thường xảy ra trong vòng 2 – 3 giờ sau khi uống liều độc của thuốc. Methemoglobin-máu, dẫn đến chứng xanh tím da, niêm mạc và móng tay là một dấu hiệu đặc trưng nhiễm độc cấp tính dẫn chất p-aminophenol; một lượng nhỏ sulfhemoglobin cũng có thể được sản sinh. Trẻ em có khuynh hướng tạo methemoglobin dễ hơn người lớn sau khi uống paracetamol.
- Khi bị ngộ độc nặng, ban đầu có thể kích thích hệ thần kinh trung ương, kích động và mê sảng. Tiếp theo có thể là ức chế hệ thần kinh trung ương; sững sờ, hạ thân nhiệt; mệt lả; thở nhanh, nông; mạch nhanh, yếu, không đều; huyết áp thấp; suy tuần hoàn. Trụy mạch do giảm oxy huyết tương đối và do tác dụng ức chế trung tâm, tác dụng này chỉ xảy ra với liều rất lớn. Sốc có thể xảy ra nếu giãn mạch nhiều. Cơn co giật nghẹt thở gây tử vong có thể xảy ra. Thường hôn mê xảy ra trước khi chết đột ngột hoặc sau vài ngày hôn mê.
- Dấu hiệu lâm sàng thương tổn gan trở nên rõ rệt trong vòng 2 đến 4 ngày sau khi uống liều độc. Aminotransferase huyết tương tăng (đôi khi tăng rất cao) và nồng độ bilirubin trong huyết tương cũng có thể tăng. Khi tổn thương gan lan rộng, thời gian prothrombin kéo dài. Có thể 10 % người bệnh bị ngộ độc không được điều trị đặc hiệu đã có thương tổn gan nghiêm trọng; trong số đó 10 % đến 20 % cuối cùng chết vì suy gan. Suy thận cấp cũng xảy ra ở một số người bệnh. Sinh thiết gan phát hiện hoại tử trung tâm tiểu thùy trừ vùng quanh tĩnh mạch cửa. Ở những trường hợp không tử vong, thương tổn gan phục hồi sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng.

** Điều trị:*
- Khi nhiễm độc nặng, phải điều trị hỗ trợ tích cực, cần rửa dạ dày trong mọi trường hợp, tốt nhất trong vòng 4 giờ sau khi uống.
- Liệu pháp giải độc chính là dùng những hợp chất sulfhydryl, có lẽ tác động một phần do bổ sung dự trữ glutathion ở gan. N-acetylcystein có tác dụng khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Phải cho thuốc ngay lập tức nếu chưa đến 36 giờ kể từ khi uống paracetamol. Điều trị với N- acetylcystein có hiệu quả hơn khi cho thuốc trong thời gian dưới 10 giờ sau khi uống paracetamol. Khi cho uống, hòa loãng dung dịch N - acetylcystein với nước hoặc đồ uống không có rượu để đạt dung dịch 5 % và phải uống trong vòng một giờ sau khi pha. Cho uống N- acetylcystein với liều đầu tiên là 140 mg/kg, sau đó cho tiếp 17 liều nữa, mỗi liều 70 mg/kg cách nhau 4 giờ một lần. Chấm dứt điều trị nếu xét nghiệm paracetamol trong huyết tương cho thấy nguy cơ độc hại gan thấp.



- Tác dụng không mong muốn của N - acetylcystein gồm ban da (gồm cả mày đay, không yêu cầu phải ngừng thuốc), buồn nôn, nôn, tiêu chảy, và phản ứng kiểu phản vệ.
- Nếu không có N-acetylcystein, có thể dùng Methionin. Ngoài ra có thể dùng than hoạt và/hoặc thuốc tẩy muối, chúng có khả năng làm giảm hấp thụ paracetamol.
* Quá liều Dextromethorphan:
- Triệu chứng: Buồn nôn, nôn, buồn ngủ, nhìn mờ, rung giật nhãn cầu, bí tiểu tiện, trạng thái tê mê, ảo giác, mất điều hòa, suy hô hấp, co giật.
- Điều trị: Hỗ trợ, dùng naloxon 2 mg tiêm tĩnh mạch, cho dùng nhắc lại nếu cần tới tổng liều 10 mg.
* Quá liều Loratadin:
- Ở người lớn, khi uống quá liều (40 – 180 mg) có những biểu hiện: Buồn ngủ, nhịp tim nhanh, nhức đầu.
- Điều trị triệu chứng và hỗ trợ, bắt đầu ngay và duy trì đến khi còn cần thiết. Trường hợp quá liều loratadin cấp, gây nôn bằng sirô ipeca để tháo sạch dạ dày ngay. Dùng than hoạt sau khi gây nôn có thể giúp ích để ngăn ngừa hấp thu loratadin. Nếu gây nôn không kết quả hoặc chống chỉ định (ví dụ người bệnh bị ngất, co giật, hoặc thiếu phản xạ nôn), có thể tiến hành rửa dạ dày với dung dịch natri clorid 0,9 % và đặt ống nội khí quản để phòng ngừa hít phải dịch dạ dày. Loratadin không bị loại bằng thẩm tách máu.

**DƯỢC LỰC HỌC:**
* Paracetamol:
- Paracetamol (acetaminophen hay N-acetyl-p-aminophenol) là chất chuyển hóa có hoạt tính của phenacetin, là thuốc giảm đau – hạ sốt hữu hiệu. 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.
- Paracetamol, với liều điều trị, ít tác động đến hệ tim mạch và hô hấp, không làm thay đổi cân bằng acid – base, không gây kích ứng, xước hoặc chảy máu dạ dày như khi dùng salicylat, vì paracetamol không tác dụng trên cyclooxygenase toàn thân, chỉ tác động đến cyclooxygenase/prostaglandin của hệ thần kinh trung ương. Paracetamol không có tác dụng trên tiểu cầu hoặc thời gian chảy máu.
- Khi dùng quá liều paracetamol một chất chuyển hóa là N-acetyl-benzoquinonimin gây độc nặng cho gan. Liều bình thường, paracetamol dung nạp tốt. Tuy vậy, quá liều cấp tính (trên 10 g) làm thương tổn gan gây chết người.
* Dextromethorphan:
- Dextromethorphan hydrobromid là thuốc giảm ho có tác dụng lên trung tâm ho ở hành não. Cấu trúc hóa học có liên quan đến morphin, dextromethorphan không có tác dụng giảm đau và rất ít tác dụng an thần.
- Dextromethorphan được dùng giảm ho nhất thời do kích thích nhẹ ở phế quản và họng như cảm lạnh hoặc hít phải các chất kích thích. Hiệu quả nhất trong điều trị ho mạn tính, không có đờm. Được dùng phối hợp với nhiều chất khác trong điều trị triệu chứng đường hô hấp trên. Không có tác dụng long đờm.
- Hiệu lực của dextromethorphan gần tương đương với hiệu lực của codein. So với codein, dextromethorphan ít gây tác dụng phụ ở đường tiêu hóa hơn. Với liều điều trị, tác dụng chống ho của thuốc kéo dài được 5 - 6 giờ. Độc tính thấp, nhưng với liều rất cao có thể gây ức chế hệ thần kinh trung ương.
* Loratadin:
- Loratadin là thuốc kháng histamin 3 vòng có tác dụng kéo dài đối kháng chọn lọc trên thụ thể $H_1$ ngoại biên và không có tác dụng làm dịu trên thần kinh trung ương. Loratadin thuộc nhóm thuốc đối kháng thụ thể $H_1$ thế hệ thứ hai (không an thần).
- Loratadin có tác dụng làm nhẹ bớt triệu chứng của viêm mũi và viêm kết mạc dị ứng do giải phóng histamin. Loratadin còn có tác dụng chống ngứa và nổi mày đay liên quan đến histamin. Tuy nhiên Loratadin không có tác dụng bảo vệ hoặc trợ giúp lâm sàng đối với trường hợp giải phóng histamin nặng như choáng phản vệ. Trong trường hợp đó, điều trị chủ yếu là dùng adrenalin và corticosteroid.
- Thuốc kháng histamin không có vai trò trong điều trị hen.
- Những thuốc đối kháng $H_1$ thế hệ thứ hai (không an thần) như: Terfenadin, astemizol, loratadin, không phân bố vào não, khi dùng thuốc với liều thông thường. Do đó, loratadin không có tác dụng an thần, ngược với tác dụng phụ an thần của các thuốc kháng histamin thế hệ thứ nhất.
- Để điều trị viêm mũi dị ứng và mày đay, loratadin có tác dụng nhanh hơn astemizol và có tác dụng như azatadin, cetirizin, chlopheniramin, clemastin, terfenadin, và mequitazin. Loratadin có tần suất tác dụng phụ, đặc biệt đối với hệ thần kinh trung ương, thấp hơn những thuốc kháng histamin thuộc thế hệ thứ hai khác. Vì vậy, loratadin dùng ngày một lần, tác dụng nhanh, đặc biệt không có tác dụng an thần, là thuốc lựa chọn đầu tiên để điều trị viêm mũi dị ứng và mày đay dị ứng.
- Những thuốc kháng histamin không có tác dụng chữa nguyên nhân mà chỉ trợ giúp làm nhẹ bớt triệu chứng. Bệnh viêm mũi dị ứng có thể là bệnh mạn tính và tái diễn. Để điều trị thành công thường phải dùng các thuốc kháng histamin lâu dài và ngắt quãng, và sử dụng thêm những thuốc khác như glucocorticoid dùng theo đường hít và dùng kéo dài.
- Có thể kết hợp loratadin với pseudoephedrin hydroclorid để làm nhẹ bớt triệu chứng ngạt mũi trong điều trị viêm mũi dị ứng có kèm ngạt mũi.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC:**
* Paracetamol:
- *Hấp thu:* Paracetamol được hấp thu nhanh chóng và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thức ăn giàu carbon hydrat làm giảm tỷ lệ hấp thu của paracetamol. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt trong vòng 30 đến 60 phút sau khi uống với liều điều trị.
- *Phân bố:* Paracetamol phân bố nhanh và đồng đều trong phần lớn các mô của cơ thể. Khoảng 25 % paracetamol trong máu kết hợp với protein huyết tương.
- *Thải trừ:* Thời gian bán thải 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.

Sau liều điều trị, có thể tìm thấy 90 đến 100 % thuốc trong nước tiểu trong ngày thứ nhất, chủ yếu sau khi liên hợp trong gan với acid glucuronic (khoảng 60 %), acid sulfuric (khoảng 35 %) hoặc cystein (khoảng 3 %); cũng phát hiện thấy một lượng nhỏ những chất chuyển hóa hydroxyl – hóa và khử acetyl. Trẻ nhỏ ít khả năng glucuro liên hợp với thuốc hơn so với người lớn.

Paracetamol bị N-hydroxyl hóa bởi cytochrom $P_{450}$ để tạo nên N-acetyl-benzoquinonimin, một chất trung gian có tính phản ứng cao. Chất chuyển hóa này bình thường phản ứng với các nhóm sulfhydryl trong glutathion và như vậy bị khử hoạt tính. Tuy nhiên, nếu uống liều cao paracetamol, chất chuyển hóa này được tạo thành với lượng đủ để làm cạn kiệt glutathion của gan; trong tình trạng đó, phản ứng của nó với nhóm sulfhydryl của protein gan tăng lên, có thể dẫn đến hoại tử gan.
* Dextromethorphan:

Dextromethorphan hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa và có tác dụng trong vòng 15 - 30 phút sau khi uống, kéo dài khoảng 6 - 8 giờ (12 giờ với dạng giải phóng chậm). Thuốc được chuyển hóa ở gan và bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi và các chất chuyển hóa demethyl, trong số đó có dextrorphan cũng có tác dụng giảm ho nhẹ.
* Loratadin:
- Loratadin hấp thu nhanh sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình của loratadin và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó (descarboethoxyloratadin) tương ứng là 1,5 và 3,7 giờ.
- 97 % loratadin liên kết với protein huyết tương. Thời gian bán thải của loratadin là 17 giờ và của descarboethoxyloratadin là 19 giờ. Thời gian bán thải của thuốc biến đổi nhiều giữa các cá thể, không bị ảnh hưởng bởi urê máu, tăng lên ở người cao tuổi và người xơ gan.
- Độ thanh thải của thuốc là 57 – 142 ml/phút/kg và không bị ảnh hưởng bởi urê máu nhưng giảm ở người bệnh xơ gan. Thể tích phân bố của thuốc là 80 – 120 lít/kg.
- Loratadin chuyển hóa nhiều khi qua gan lần đầu bởi hệ enzym microsom cytochrom $P_{450}$; loratadin chủ yếu chuyển hóa thành descarboethoxyloratadin, là chất chuyển hóa có tác dụng dược lý.
- Khoảng 80 % tổng liều của loratadin bài tiết ra nước tiểu và phân ngang nhau, dưới dạng chất chuyển hóa, trong vòng 10 ngày.
- Sau khi uống loratadin, tác dụng kháng histamin của thuốc xuất hiện trong vòng 1 – 4 giờ, đạt tối đa sau 8 – 12 giờ, và kéo dài hơn 24 giờ. Nồng độ của loratadin và descarboethoxyloratadin đạt trạng thái ổn định ở phần lớn người bệnh vào khoảng ngày thứ năm dùng thuốc.

**BẢO QUẢN:** Nơi khô, dưới 30 °C, tránh ánh sáng trực tiếp.

**HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ.**
**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**
**NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ.**
**ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.**

**NHÀ SẢN XUẤT VÀ PHÂN PHỐI:**

DOMESCO
**CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT NHẬP KHẨU Y TẾ DOMESCO**
346 đường Nguyễn Huệ, P. Mỹ Phú, TP. Cao Lãnh, Đồng Tháp
Điện thoại: 1800.969.660