

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Tên thuốc: **Rx HADUPARA TRAMADOL EFFER**

Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

1. Thành phần công thức thuốc: Cho 1 viên nén sủi bọt.

Thành phần hoạt chất:	
Paracetamol	325 mg
Tramadol hydrochlorid	37.5 mg
Thành phần tá dược: Acid tartaric, Acid citric anhydrous, Natri bicarbonat, Natri saccharin, Aspartam, Natri clorid, Acesulfame Kali, Đường trắng, Povidone K30, Natri benzoate, Polyethylene Glycol 6000, Hương cam.	Vừa đủ 1 viên

2. Dạng bào chế:

Viên nén sủi bọt, hình tròn, màu trắng đến vàng nhạt.

3. Chỉ định:

Giảm đau trong các trường hợp đau vừa đến đau nặng.

4. Cách dùng, liều dùng:

4.1. Liều dùng:

Liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo mức độ đau và mức độ nhạy cảm của từng bệnh nhân. Liều thấp nhất có hiệu quả đối với thuốc giảm đau nói chung nên được lựa chọn.

Trong mọi trường hợp, Tramacet không được dùng lâu hơn mức cần thiết (xem thêm phần 6). Nếu như cần phải sử dụng nhiều lần hoặc điều trị lâu dài bằng **Hadupara tramadol effer** do tính chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh, sau đó nên tiến hành theo dõi cẩn thận, thường xuyên (có thời gian nghỉ điều trị, nếu có thể), để đánh giá xem liệu việc tiếp tục điều trị là cần thiết.

Người trưởng thành và trẻ em trên 12 tuổi: Liều khuyến cáo là 2 viên nén sủi. Trong 1 số trường hợp liều dùng có thể tăng lên theo hướng dẫn của bác sĩ. Thời gian ngắn nhất giữa 2 liều là 6 giờ, không sử dụng quá 8 viên mỗi ngày.

Trẻ em dưới 12 tuổi: Việc sử dụng **Hadupara tramadol effer** hiệu quả và an toàn chưa được xác định ở trẻ em dưới 12 tuổi. Do đó việc điều trị không được khuyến khích trong nhóm dân số này.

Người cao tuổi



Việc điều chỉnh liều thường không cần thiết ở những bệnh nhân đến 75 tuổi không có biểu hiện suy gan hoặc thận trên lâm sàng. Ở bệnh nhân cao tuổi trên 75 tuổi, thời gian thải trừ có thể kéo dài. Vì vậy, nếu cần thiết, khoảng cách dùng thuốc sẽ được kéo dài theo yêu cầu của bệnh nhân.

Suy thận/chạy thận

Ở bệnh nhân suy thận, việc thải trừ tramadol bị chậm lại. Ở những bệnh nhân này, việc kéo dài khoảng cách dùng thuốc phải được cân nhắc cẩn thận tùy theo yêu cầu của bệnh nhân.

Suy gan

Ở bệnh nhân suy gan, việc thải trừ tramadol bị chậm lại. Ở những bệnh nhân này, việc kéo dài khoảng cách dùng thuốc phải được cân nhắc cẩn thận tùy theo yêu cầu của bệnh nhân. Do có chứa Paracetamol nên không nên dùng **Hadupara tramadol effer** sủi bọt ở bệnh nhân suy gan nặng.

4. 2. Cách dùng:

Thuốc dùng theo đường uống.

Cho 1 viên nén sủi vào khoảng 200ml nước, đợi viên tan hoàn toàn rồi uống.

5. Chống chỉ định:

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc;

Bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế MAO, hoặc dùng thuốc nhưng chưa quá 2 tuần.

Ngộ độc cấp tính với các chất như rượu, thuốc ngủ, thuốc giảm đau trung ương, thuốc có tác dụng giống thuốc phiện khác, thuốc hướng thần.

Bệnh động kinh không được kiểm soát bằng điều trị;

Suy gan nặng.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Cảnh báo:

- Ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên. Không được vượt quá liều tối đa 8 viên Hadupara tramadol effer.

Để tránh vô tình dùng quá liều, bệnh nhân nên được khuyến không nên dùng quá liều khuyến cáo và không nên sử dụng bất kỳ sản phẩm chứa paracetamol nào khác (bao gồm cả thuốc không kê đơn) hoặc tramadol hydrochloride mà không có sự tư vấn của bác sĩ.

- Trong trường hợp suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 10 ml/mm), không nên dùng Hadupara tramadol effer

Ở bệnh nhân suy gan nặng không nên sử dụng Hadupara tramadol effer. Nguy cơ quá liều Paracetamol cao hơn ở những bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu không xơ gan. Trong trường hợp điều trị giảm đau trung bình, việc kéo dài khoảng cách giữa các liều nên được xem xét cẩn thận.

- Trong trường hợp suy hô hấp nặng không nên dùng Hadupara tramadol effer.
- Tramadol hydrochloride không thích hợp để thay thế ở bệnh nhân lệ thuộc opioid. Mặc dù là chất chủ vận opioid nhưng tramadol hydrochloride không thể ngăn chặn các triệu chứng cai morphin.
- Co giật đã được báo cáo ở những bệnh nhân dễ bị co giật khi điều trị bằng tramadol hydrochloride hoặc đang dùng các thuốc khác làm giảm ngưỡng co giật, đặc biệt là các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần, thuốc giảm đau tác dụng trung ương hoặc gây tê cục bộ. Bệnh nhân động kinh được kiểm soát bằng phương pháp điều trị hoặc bệnh nhân dễ bị co giật chỉ nên điều trị bằng Hadupara tramadol effer nếu trong những tình huống bắt buộc. Co giật đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng tramadol hydrochloride ở mức liều khuyến cáo. Nguy cơ có thể tăng lên khi liều tramadol hydrochloride vượt quá giới hạn liều dùng được khuyến cáo trong mục liều dùng.
- Không khuyến cáo sử dụng đồng thời các thuốc chủ vận-đối kháng opioid (nalbuphine, buprenorphine, pentazocine)

Rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ

Opioid có thể gây rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ bao gồm chứng ngưng thở khi ngủ trung ương (CSA) và tình trạng thiếu oxy liên quan đến giấc ngủ.

Việc sử dụng opioid làm tăng nguy cơ mắc CSA theo kiểu phụ thuộc vào liều lượng. Ở những bệnh nhân có biểu hiện CSA, hãy cân nhắc việc giảm tổng liều opioid.

Thận trọng khi sử dụng

Nguy cơ do sử dụng đồng thời các thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các thuốc liên quan.

Việc sử dụng đồng thời Hadupara tramadol effer và các thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các thuốc liên quan có thể dẫn đến buồn ngủ, suy hô hấp, hôn mê và tử vong. Vì những nguy cơ này, việc kê đơn đồng thời với các thuốc an thần này nên được dành riêng cho những bệnh nhân không thể lựa chọn phương pháp điều trị thay thế. Nếu quyết định

kê đơn Hadupara tramadol effer đồng thời với thuốc an thần thì nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian điều trị đồng thời càng ngắn càng tốt.

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng suy hô hấp và an thần. Cần thông báo cho bệnh nhân và người chăm sóc họ biết về những triệu chứng này.

Sự dung nạp và sự phụ thuộc về thể chất và/hoặc tâm lý có thể tiến triển, ngay cả ở liều điều trị. Cần xem xét thường xuyên nhu cầu lâm sàng về điều trị giảm đau. Ở những bệnh nhân phụ thuộc opioid và những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng hoặc lệ thuộc thuốc, chỉ nên điều trị trong thời gian ngắn và dưới sự giám sát y tế.

Nên thận trọng khi sử dụng Hadupara tramadol effer ở những bệnh nhân bị chấn thương sọ não, những bệnh nhân dễ bị rối loạn co giật, rối loạn đường mật, trong tình trạng sốc, ở trạng thái ý thức thay đổi không rõ nguyên nhân, có vấn đề ảnh hưởng đến trung tâm hô hấp hoặc chức năng hô hấp, hoặc tăng áp lực nội sọ.

Paracetamol khi dùng quá liều có thể gây độc cho gan ở một số bệnh nhân.

Các triệu chứng của phản ứng cai thuốc, tương tự như những triệu chứng xảy ra trong quá trình cai thuốc phiện, có thể xảy ra ngay cả ở liều điều trị và điều trị ngắn hạn. Các triệu chứng cai thuốc có thể tránh được bằng cách giảm dần liều lượng tại thời điểm ngừng thuốc, đặc biệt là sau thời gian điều trị dài. Hiếm khi có trường hợp lệ thuộc và lạm dụng được báo cáo.

Trong một nghiên cứu, việc sử dụng tramadol hydrochloride trong quá trình gây mê toàn thân bằng enflurane và oxit nitơ đã được báo cáo là giúp tăng cường khả năng hồi tỉnh lại trong khi phẫu thuật. Cho đến khi có thêm thông tin, nên tránh sử dụng tramadol hydrochloride trong quá trình gây mê mức độ nhẹ.

Hadupara tramadol effer có chứa natri. Điều này cần đặc biệt được tính đến đối với những người có chế độ ăn ít muối.

Paracetamol tương đối không độc với liều điều trị, và khi dùng dưới sự hướng dẫn của thầy thuốc. Tuy nhiên, dùng quá liều paracetamol là nguyên nhân chính gây suy gan cấp. Dùng nhiều chế phẩm chứa Paracetamol (acetaminophen) đồng thời có thể dẫn đến hậu quả có hại (như quá liều paracetamol).

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).

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 thông báo cho nhân viên y tế biết về vấn đề này.

Đôi khi có những phản ứng da gồm ban dát sần ngứa và mề đay; những phản ứng mẫn cảm khác gồm phù thanh quản, phù mạch, và những phản ứng kiểu phản vệ có thể ít khi xảy ra. Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, và giảm toàn thể huyết cầu đã xảy ra với việc sử dụng những dẫn chất p-aminophenol, đặc biệt khi dùng kéo dài các liều lớn. Giảm bạch cầu trung tính và ban xuất huyết giảm tiểu cầu đã xảy ra khi dùng paracetamol. Hiếm gặp mất bạch cầu hạt ở người bệnh dùng paracetamol.

Phải thận trọng khi dùng paracetamol cho người bị suy gan, suy thận, người nghiện rượu, suy dinh dưỡng mạn tính hoặc bị mất nước. Tránh dùng liều cao, dùng kéo dài và dùng theo đường tĩnh mạch cho người bị suy gan.

Phải dùng paracetamol thận trọng ở người bệnh có thiếu máu từ trước, vì chúng xanh tím có thể không biểu lộ rõ, mặc dù nồng độ cao ở mức nguy hiểm của methemoglobin trong máu.

Uống nhiều rượu có thể gây tăng độc tính với gan của paracetamol, nên tránh hoặc hạn chế uống rượu.

Người cao tuổi (đặc biệt trên 75 tuổi), bệnh nhân suy nhược và bệnh nhân có rối loạn hô hấp mạn tính có nguy cơ cao gặp ADR.

Phải sử dụng tramadol thận trọng ở bệnh nhân có tăng áp lực nội sọ, chấn thương sọ, rối loạn trung tâm hoặc chức năng hô hấp.

Tránh dùng ở bệnh nhân có ý định tự sát hoặc dễ bị nghiện; sử dụng thận trọng ở bệnh nhân đang dùng thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm và ở người nghiện rượu.

Nhân viên y tế phải cảnh giác đối với sự lạm dụng và sử dụng sai thuốc. Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử bệnh động kinh hoặc ở người dễ bị cơn động kinh, và trong điều trị các bệnh cấp tính ở bụng vì thuốc có thể che lấp đau. Sử dụng thận trọng và giảm liều ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Việc dùng thuốc kéo dài có thể gây quen thuốc và nghiện thuốc; phải tránh ngừng thuốc đột ngột. Việc giảm dần liều dùng trong thời gian ngừng thuốc làm giảm nguy cơ xảy ra các triệu chứng cai thuốc.

Tramadol có thể có tác dụng ức chế hệ TKTW, làm suy giảm khả năng hoạt động về tinh thần và thể chất, nên báo trước cho bệnh nhân phải thận trọng khi thực hiện các công việc cần sự tỉnh táo về tinh thần (như lái xe hoặc vận hành máy móc).

Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose- galactose hoặc thiếu hụt enzym sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

Thuốc này có chứa natri do đó khi dùng thuốc này kéo dài nên tham khảo ý kiến bác sĩ (đặc biệt các đối tượng có bệnh lý về tim mạch) và nên ăn theo chế độ ít muối natri.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ mang thai:

Vì Hadupara tramadol effer là sự kết hợp cố định của các hoạt chất trong đó có tramadol hydrochloride nên không nên sử dụng trong thời kỳ mang thai.

• Dữ liệu liên quan đến Paracetamol:

Các nghiên cứu dịch tễ học ở phụ nữ mang thai cho thấy không có tác dụng phụ nào do sử dụng Paracetamol ở liều lượng khuyến cáo.

• Dữ liệu về tramadol hydrochloride:

Không nên sử dụng tramadol hydrochloride trong thời kỳ mang thai vì không có đủ bằng chứng để đánh giá sự an toàn của tramadol hydrochloride ở phụ nữ mang thai. Tramadol hydrochloride dùng trước hoặc trong khi sinh không ảnh hưởng đến sự co bóp tử cung. Ở trẻ sơ sinh, nó có thể gây ra những thay đổi về nhịp hô hấp mà thường không có ý nghĩa lâm sàng. Điều trị lâu dài trong thời kỳ mang thai có thể dẫn đến các triệu chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh sau khi sinh.

Thời kỳ cho con bú:

Vì Hadupara tramadol effer là sự kết hợp cố định của các hoạt chất bao gồm tramadol hydrochloride nên không nên dùng thuốc này trong thời gian cho con bú.

• Dữ liệu liên quan đến Paracetamol:

Paracetamol được bài tiết vào sữa mẹ nhưng với lượng không đáng kể về mặt lâm sàng. Các dữ liệu được công bố hiện có không chống chỉ định cho phụ nữ cho con bú bằng cách sử dụng các sản phẩm thuốc đơn thành phần chỉ chứa Paracetamol.

• Dữ liệu về tramadol hydrochloride:

Khoảng 0,1% liều tramadol của người mẹ được bài tiết qua sữa mẹ. Trong giai đoạn ngay sau khi sinh, đối với liều uống hàng ngày của người mẹ lên tới 400 mg, lượng tramadol trung bình mà trẻ bú mẹ tiêu thụ là 3% liều lượng điều chỉnh theo cân nặng của người mẹ.

Vì lý do này không nên sử dụng tramadol trong thời kỳ cho con bú hoặc nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị bằng tramadol. Nói chung không cần thiết phải ngừng cho con bú sau khi dùng một liều tramadol.

Khả năng sinh sản

Giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường không cho thấy tác dụng của tramadol đối với khả năng sinh sản.

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng của tramadol đối với khả năng sinh sản. Không có nghiên cứu nào về khả năng sinh sản được thực hiện với sự kết hợp tramadol và paracetamol

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Tramadol có thể gây buồn ngủ hoặc chóng mặt, các bất lợi được tăng cường khi sử dụng cùng rượu hoặc các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác. Thuốc làm suy giảm chức năng nhận thức và có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe an toàn và vận hành máy móc của bệnh nhân, vì vậy không nên lái xe hoặc vận hành máy móc khi sử dụng thuốc.

9. Tương tác thuốc, tương kỵ của thuốc

Chống chỉ định sử dụng đồng thời với:

- *Thuốc ức chế MAO không chọn lọc*

Nguy cơ mắc hội chứng tiết serotonin: tiêu chảy, nhịp tim nhanh, tăng tiết mồ hôi, run rẩy, trạng thái lú lẫn, thậm chí hôn mê.

- *Thuốc ức chế chọn lọc-A MAO*

Ngoại suy từ các chất ức chế MAO không chọn lọc

Nguy cơ mắc hội chứng tiết serotonin: tiêu chảy, nhịp tim nhanh, tăng tiết mồ hôi, run rẩy, trạng thái lú lẫn, thậm chí hôn mê.

- *Thuốc ức chế MAO chọn lọc-B*

Các triệu chứng kích thích trung ương gợi đến hội chứng tiết serotonin: tiêu chảy, nhịp tim nhanh, tăng tiết mồ hôi, run rẩy, trạng thái lú lẫn, thậm chí hôn mê.

Trong trường hợp mới điều trị bằng thuốc ức chế MAO, nên trì hoãn hai tuần trước khi điều trị bằng tramadol hydrochloride.

Việc sử dụng đồng thời không được khuyến khích với:

- *Rượu bia*

Rượu làm tăng tác dụng an thần của thuốc giảm đau opioid.

Ảnh hưởng đến sự tỉnh táo có thể khiến việc lái xe và sử dụng máy móc trở nên nguy hiểm.

Tránh uống đồ uống có cồn và các sản phẩm thuốc có chứa rượu.

- *Carbamazepine và các chất gây cảm ứng enzyme khác*

Nguy cơ giảm hiệu quả và thời gian điều trị ngắn hơn do nồng độ tramadol trong huyết tương giảm.

- *Thuốc chủ vận-đối kháng opioid (buprenorphine, nalbuphine, pentazocine)*

Giảm tác dụng giảm đau do tác dụng ức chế cạnh tranh ở các thụ thể, có nguy cơ xảy ra hội chứng cai thuốc.

Việc sử dụng đồng thời cần được xem xét:

- Tramadol có thể gây co giật và làm tăng khả năng của các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI), chất ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrine (SNRI), thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần và các sản phẩm thuốc hạ ngưỡng co giật (như bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol) để gây co giật.

- Sử dụng đồng thời tramadol hydrochloride và các thuốc tác động lên serotonin như thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrine (SNRI), thuốc ức chế MAO, thuốc chống trầm cảm ba vòng và mirtazapine có thể gây ngộ độc serotonin. Hội chứng serotonin có thể xảy ra khi quan sát thấy một trong những điều sau đây:

- Giật giật tự phát

- Có thể cảm ứng hoặc rung giật nhãn cầu kèm theo kích động hoặc toát mồ hôi

- Run rẩy và tăng phản xạ

- Tăng trương lực cơ và nhiệt độ cơ thể $> 38^{\circ}\text{C}$ và rung giật nhãn cầu hoặc cảm ứng. Việc ngừng sử dụng các thuốc tác động lên hệ serotonin thường mang lại sự cải thiện nhanh chóng. Điều trị phụ thuộc vào loại và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng.

- Các dẫn xuất opioid khác (bao gồm các sản phẩm thuốc chống ho và các phương pháp điều trị thay thế). Tăng nguy cơ suy hô hấp, có thể gây tử vong trong trường hợp quá liều.

- Các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác, chẳng hạn như các dẫn xuất opioid khác (bao gồm các sản phẩm thuốc chống ho và các phương pháp điều trị thay thế), các thuốc giải lo âu khác, thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm có tác dụng an thần, thuốc kháng histamin an thần, thuốc an thần kinh, các sản phẩm thuốc hạ huyết áp tác dụng lên trung ương, thalidomide và baclofen.

- Những hoạt chất này có thể làm tăng trầm cảm trung tâm. Ảnh hưởng đến sự tỉnh táo có thể khiến việc lái xe và sử dụng máy móc trở nên nguy hiểm.

- *Các sản phẩm thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các chất liên quan:*

Việc sử dụng đồng thời opioid với thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các thuốc liên quan làm tăng nguy cơ an thần, suy hô hấp, hôn mê và tử vong do tác dụng ức chế thần kinh trung ương cộng thêm. Nên hạn chế liều lượng và thời gian sử dụng đồng thời.

- Khi phù hợp về mặt y tế, nên thực hiện đánh giá định kỳ thời gian prothrombin khi sử dụng đồng thời Hadupara tramadol effer và các hợp chất giống warfarin do có báo cáo về việc tăng INR.

- Trong một số nghiên cứu hạn chế, việc sử dụng thuốc đối kháng 5-HT3 ondansetron trước hoặc sau phẫu thuật đã làm tăng nhu cầu tramadol hydrochlorid ở những bệnh nhân bị đau sau phẫu thuật.

Tương kỵ của thuốc:

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:

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất trong các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện với Paracetamol/Tramadol hydrochloride kết hợp gây buồn nôn, chóng mặt và buồn ngủ gặp ở hơn 10% bệnh nhân.

Tần số được xác định như sau:

Rất phổ biến: $\geq 1/10$

Phổ biến: $\geq 1/100$ đến $< 1/10$

Không phổ biến: $\geq 1/1000$ đến $< 1/100$

Hiếm: $\geq 1/10\ 000$ đến $< 1/1000$

Rất hiếm: $< 1/10\ 000$

Không xác định: Không thể ước tính tần suất từ dữ liệu có sẵn

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Rối loạn tim:

- Ít gặp: rối loạn nhịp tim, nhịp tim nhanh, đánh trống ngực.

Rối loạn về mắt:

- Hiếm gặp: nhìn mờ, co đồng tử, giãn đồng tử

Rối loạn tai và mê đạo:

- Ít gặp: ù tai

Rối loạn tiêu hóa:

- Rất thường gặp: buồn nôn
- Thường gặp: nôn mửa, táo bón, khô miệng, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu, đầy hơi
- Ít gặp: khó nuốt, đại tiện phân đen.

Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc:

- Ít gặp: ớn lạnh, đau ngực.

Điều tra:

- Ít gặp: tăng transaminase.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

- Không rõ: hạ đường huyết

Rối loạn hệ thần kinh:

- Rất thường gặp: buồn ngủ, chóng mặt
- Thường gặp: nhức đầu, run rẩy
- Ít gặp: co thắt cơ bắp không chủ ý, dị cảm, mất trí nhớ
- Hiếm gặp: co giật, mất điều hòa, ngất, rối loạn ngôn ngữ.

Rối loạn tâm thần:

- Thường gặp: trạng thái lú lẫn, thay đổi tâm trạng, lo lắng, hồi hộp, hưng phấn, rối loạn giấc ngủ
- Ít gặp: trầm cảm, ảo giác, ác mộng
- Hiếm: mê sảng, lệ thuộc thuốc

Giám sát sau tiếp thị

Rất hiếm: lạm dụng.

Rối loạn thận và tiết niệu:

- Ít gặp: albumin niệu, rối loạn tiểu tiện (tiểu khó và bí tiểu).

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Ít gặp: khó thở

Rối loạn da và mô dưới da:

- Thường gặp: tăng tiết mồ hôi, ngứa
- Ít gặp: phản ứng ngoài da (ví dụ phát ban, mày đay).

Rối loạn mạch máu:

- Ít gặp: tăng huyết áp, nóng bừng

Mặc dù không được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng, việc xảy ra các tác dụng không mong muốn sau đây được biết là có liên quan đến việc sử dụng tramadol hydrochloride hoặc paracetamol:

Tramadol hydrochloride

- Hạ huyết áp tư thế, nhịp tim chậm, trụy tim mạch.
- Giám sát sau khi đưa tramadol hydrochloride ra thị trường đã cho thấy những thay đổi hiếm gặp về tác dụng của warfarin, bao gồm tăng thời gian protrombin.
- Trường hợp hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$): phản ứng dị ứng với các triệu chứng hô hấp (ví dụ khó thở, co thắt phế quản, thở khò khè, phù mạch thần kinh) và sốc phản vệ
- Các trường hợp hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$): thay đổi khẩu vị, yếu vận động và suy hô hấp
- Tác dụng phụ về tâm thần có thể xảy ra sau khi dùng tramadol hydrochloride với cường độ khác nhau tùy theo từng cá nhân và tính chất (tùy theo tính cách và thời gian dùng thuốc). Chúng bao gồm những thay đổi về tâm trạng, (thường là hưng phấn tâm trạng đôi khi khó chịu), những thay đổi trong hoạt động (thường là sự ức chế đôi khi tăng lên) và những thay đổi trong nhận thức và năng lực cảm giác (ví dụ như rối loạn nhận thức hành vi quyết định).
- Bệnh hen suyễn nặng hơn đã được báo cáo mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được thiết lập.
- Các triệu chứng của hội chứng cai thuốc, tương tự như những triệu chứng xảy ra trong quá trình cai thuốc phiện có thể xảy ra như sau:
 - kích động, lo lắng, căng thẳng, mất ngủ, tăng động, run và các triệu chứng tiêu hóa. Các triệu chứng khác rất hiếm khi xảy ra nếu ngừng tramadol hydrochloride đột ngột bao gồm: cơn hoảng loạn, lo lắng nghiêm trọng, ảo giác, dị cảm, ù tai và các triệu chứng thần kinh trung ương bất thường.

Paracetamol

- Tác dụng phụ của Paracetamol rất hiếm nhưng có thể xảy ra mẫn cảm bao gồm phát ban trên da. Đã có báo cáo về rối loạn tạo máu bao gồm giảm tiểu cầu và mất bạch cầu hạt, nhưng những điều này không nhất thiết liên quan đến paracetamol.

- Đã có một số báo cáo cho thấy rằng paracetamol có thể gây hạ protrombin huyết khi dùng với các hợp chất giống warfarin. Trong các nghiên cứu khác, thời gian protrombin không thay đổi.

- Các trường hợp phản ứng da nghiêm trọng rất hiếm đã được báo cáo.

11. Quá liều và cách xử trí:

Hadupara tramadol effer là sự kết hợp cố định của hai hoạt chất. Trong trường hợp quá liều, các triệu chứng có thể bao gồm các dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc của tramadol hydrochloride hoặc paracetamol hoặc của cả hai hoạt chất này.

Triệu chứng quá liều tramadol hydrochloride:

Về nguyên tắc, khi nhiễm độc tramadol hydrochlorid, có thể xảy ra các triệu chứng tương tự như các triệu chứng của các thuốc giảm đau tác động lên trung ương khác (opioid). Đặc biệt, chúng bao gồm co đồng tử, nôn mửa, trụy tim mạch, rối loạn ý thức đến hôn mê, co giật và suy hô hấp đến ngừng hô hấp.

Triệu chứng quá liều của Paracetamol:

Quá liều là mối quan tâm đặc biệt ở trẻ nhỏ. Các triệu chứng của quá liều Paracetamol trong 24 giờ đầu là xanh xao, buồn nôn, nôn, chán ăn và đau bụng. Tổn thương gan có thể trở nên rõ ràng từ 12 đến 48 giờ sau khi uống. Những bất thường về chuyển hóa glucose và nhiễm toan chuyển hóa có thể xảy ra. Trong trường hợp ngộ độc nặng, suy gan có thể tiến triển đến bệnh não, hôn mê và tử vong. Suy thận cấp kèm hoại tử ống thận cấp có thể phát triển ngay cả khi không có sự tổn thương gan nghiêm trọng. Rối loạn nhịp tim và viêm tụy đã được báo cáo.

Tổn thương gan có thể xảy ra ở người lớn dùng từ 7,5-10 g Paracetamol trở lên. Người ta cho rằng lượng dư thừa chất chuyển hóa độc hại (thường được giải độc hoàn toàn bằng glutathione khi uống liều thông thường của Paracetamol) sẽ liên kết không thể đảo ngược với mô gan.

Điều trị khẩn cấp

- Chuyển ngay đến đơn vị chuyên môn.
- Duy trì chức năng hô hấp và tuần hoàn
- Trước khi bắt đầu điều trị, nên lấy mẫu máu càng sớm càng tốt sau khi dùng quá liều để đo nồng độ Paracetamol và Tramadol trong huyết tương và làm xét nghiệm chức năng gan.

- Thực hiện xét nghiệm chức năng gan khi bắt đầu (quá liều) và lặp lại sau mỗi 24 giờ. Sự gia tăng men gan (ASAT, ALAT) thường được quan sát thấy và bình thường hóa sau một hoặc hai tuần.
- Làm rỗng dạ dày bằng cách gây nôn cho người bệnh (khi người bệnh tỉnh) bằng cách kích thích hoặc rửa dạ dày.
- Cần áp dụng các biện pháp hỗ trợ như duy trì sự thông thoáng của đường thở và duy trì chức năng tim mạch; nên dùng naloxone để đẩy lùi tình trạng suy hô hấp; cơn co giật có thể được kiểm soát bằng diazepam.
- Tramadol hydrochloride được đào thải tối thiểu khỏi huyết thanh bằng thẩm tách máu hoặc lọc máu. Vì vậy việc điều trị ngộ độc cấp bằng Tramacet chỉ bằng thẩm tách máu hoặc lọc máu đơn thuần là không phù hợp để giải độc.

Điều trị ngay lập tức là cần thiết trong việc kiểm soát quá liều Paracetamol. Mặc dù không có các triệu chứng ban đầu đáng kể, bệnh nhân nên được chuyển đến bệnh viện khẩn cấp để được chăm sóc y tế ngay lập tức và bất kỳ người lớn hoặc thanh thiếu niên nào đã uống khoảng 7,5 g Paracetamol trở lên trong 4 giờ trước đó hoặc bất kỳ trẻ em nào đã uống ≥ 150 mg/kg Paracetamol trong 4 giờ trước đó phải được rửa dạ dày. Nồng độ Paracetamol trong máu nên được đo muộn hơn 4 giờ sau khi dùng quá liều để có thể đánh giá nguy cơ phát triển tổn thương gan (thông qua biểu đồ quá liều Paracetamol). Có thể cần phải sử dụng methionine đường uống hoặc N-acetylcystein (NAC) tiêm tĩnh mạch để có tác dụng có lợi ít nhất 48 giờ sau khi dùng quá liều.

- Sử dụng NAC qua đường tĩnh mạch có lợi nhất khi được bắt đầu trong vòng 8 giờ sau khi uống quá liều. Tuy nhiên, NAC vẫn nên được sử dụng nếu thời gian biểu hiện bệnh lớn hơn 8 giờ sau khi dùng quá liều và tiếp tục điều trị đầy đủ. Nên bắt đầu điều trị NAC ngay lập tức khi nghi ngờ có quá liều nghiêm trọng. Phải có sẵn các biện pháp hỗ trợ chung.
- Bất kể lượng thuốc giải độc Paracetamol được báo cáo là bao nhiêu, thuốc giải độc Paracetamol, NAC, nên được dùng bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch, càng nhanh càng tốt, nếu có thể, trong vòng 8 giờ sau khi dùng quá liều.

12. Đặc tính dược lực học:

- Nhóm thuốc:** Opioid kết hợp với thuốc giảm đau không chứa opioid; tramadol và paracetamol.

Mã ATC: N02AJ13.

Tramadol là thuốc giảm đau opioid tác động lên hệ thần kinh trung ương. Tramadol là chất chủ vận thuần túy không chọn lọc của các thụ thể opioid μ , δ và κ có ái lực cao hơn với các thụ thể μ . Các cơ chế khác góp phần vào tác dụng giảm đau của nó là ức chế tái hấp thu noradrenaline ở tế bào thần kinh và tăng cường giải phóng serotonin. Tramadol có tác dụng chống ho. Không giống như morphin, nhiều liều giảm đau của tramadol không có tác dụng ức chế hô hấp.

Tương tự, nhu động dạ dày-ruột không bị thay đổi. Các tác động lên tim mạch nói chung là nhẹ. Hiệu lực của tramadol được coi là bằng 1/10 đến 1/6 so với morphin.

Cơ chế chính xác về đặc tính giảm đau của Paracetamol vẫn chưa được biết và có thể liên quan đến trung tâm và ngoại biên các hiệu ứng.

Hadupara tramadol effer được định vị là thuốc giảm đau bậc II trong thang giảm đau của WHO và nên được bác sĩ sử dụng phù hợp.

13. Đặc tính dược động học:

Tramadol hydrochloride được sử dụng ở dạng racemic và các dạng [-] và [+] của tramadol và chất chuyển hóa M1 của nó được phát hiện trong máu. Mặc dù tramadol được hấp thu nhanh sau khi dùng, nhưng sự hấp thu của nó chậm hơn (và thời gian bán hủy dài hơn) so với paracetamol.

Sau khi uống một viên sủi tramadol hydrochloride/paracetamol (37,5 mg/325 mg), nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương là 94,1 ng/ml đối với tramadol racemic và 4,0 mcg/ml đối với paracetamol đạt được sau 1,1 giờ (racemic tramadol) và tương ứng là 0,5 giờ (paracetamol). Thời gian bán hủy pha cuối trung bình ($t_{1/2}$) là 5,7 giờ đối với tramadol racemic và 2,8 giờ đối với paracetamol.

Trong các nghiên cứu dược động học ở những người tình nguyện khỏe mạnh sau khi uống Hadupara tramadol effer một lần và lặp lại, không thấy có sự thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng nào trong các thông số động học của từng hoạt chất so với các thông số của hoạt chất được sử dụng riêng lẻ.

Hấp thu:

Racemic tramadol được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của một liều duy nhất 100 mg là khoảng 75%. Sau khi dùng lặp lại, sinh khả dụng tăng lên và đạt khoảng 90%.

Sau khi dùng Tramacet, sự hấp thu qua đường uống của Paracetamol nhanh và gần như hoàn toàn và diễn ra chủ yếu ở ruột non. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của Paracetamol đạt được sau một giờ và không bị thay đổi khi dùng đồng thời với tramadol hydrochloride. Việc uống Tramacet cùng với thức ăn không có ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ đỉnh trong huyết tương hoặc mức độ hấp thu của tramadol hoặc paracetamol nên có thể dùng Tramacet độc lập với bữa ăn.

Phân bố:

Tramadol có ái lực mô cao ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ l). Nó có sự gắn kết với protein huyết tương khoảng 20%.

Paracetamol dường như được phân bố rộng khắp hầu hết các mô trong cơ thể ngoại trừ mỡ. Thể tích phân bố biểu kiến của nó là khoảng 0,9 l/kg. Một phần tương đối nhỏ (~20%) paracetamol liên kết với protein huyết tương.

Chuyển hoá

Tramadol được chuyển hóa mạnh sau khi uống. Khoảng 30% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng thuốc không đổi, trong khi 60% liều dùng được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa.

Tramadol được chuyển hóa thông qua quá trình O-demethyl hóa (được xúc tác bởi enzyme CYP2D6) thành chất chuyển hóa M1 và thông qua quá trình N-demethyl hóa (được xúc tác bởi CYP3A) thành chất chuyển hóa M2. M1 được chuyển hóa thêm thông qua quá trình N-demethyl hóa và liên hợp với axit glucuronic. Thời gian bán hủy trong huyết tương của M1 là 7 giờ.

Chất chuyển hóa M1 có đặc tính giảm đau và mạnh hơn thuốc mẹ. Nồng độ trong huyết tương của M1 thấp hơn nhiều lần so với tramadol và sự đóng góp vào tác dụng lâm sàng khó có thể thay đổi khi dùng đa liều.

Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu ở gan thông qua hai con đường chính ở gan: glucuronid hóa và sulphation. Con đường thứ hai có thể được bão hòa nhanh chóng ở liều cao hơn liều điều trị. Một phần nhỏ (dưới 4%) được chuyển hóa bởi cytochrome P 450 thành một chất trung gian có hoạt tính (N-acetyl benzoquinoneimine), chất này, trong điều kiện sử dụng bình thường, được khử độc nhanh chóng bằng cách khử glutathione và bài tiết qua nước tiểu sau khi liên hợp với cysteine và mercapturic. axit.

Tuy nhiên, khi dùng quá liều lượng lớn, lượng chất chuyển hóa này sẽ tăng lên.

Thải trừ

Tramadol và các chất chuyển hóa của nó được đào thải chủ yếu qua thận. Thời gian bán hủy của Paracetamol khoảng 2 đến 3 giờ ở người lớn. Nó ngắn hơn ở trẻ em và dài hơn một chút ở trẻ sơ sinh và ở bệnh nhân xơ gan. Paracetamol chủ yếu được thải trừ bằng cách hình thành các dẫn xuất liên hợp glucuro và sulpho phụ thuộc vào liều lượng. Dưới 9% Paracetamol được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Khi suy thận, thời gian bán hủy của cả hai hợp chất đều kéo dài.

14. Quy cách đóng gói:

Hộp x 05 vỉ x 04 viên, kèm hướng dẫn sử dụng.

Hộp x 01 tuýp x 10 viên, kèm hướng dẫn sử dụng

Hộp x 01 tuýp x 20 viên, kèm hướng dẫn sử dụng.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

- *Điều kiện bảo quản:* Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp.
- *Hạn dùng:* 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- *Tiêu chuẩn chất lượng:* TCCS.

16. Tên, địa chỉ, biểu tượng (nếu có) của cơ sở sản xuất:



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC VẬT TƯ Y TẾ HẢI DƯƠNG

***Địa điểm sản xuất: Nhà máy HDPHARMA EU- CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC
VẬT TƯ Y TẾ HẢI DƯƠNG***

***Đ/c: Thửa đất số 307, cụm Công nghiệp Cẩm Thượng, phường Cẩm Thượng,
TP Hải Dương, tỉnh Hải Dương***

ĐT: 0220.3853848