

BS2

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 29/10/2018

Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN

10Vi x 10Viên nén
(100 Viên)

Analgesic

YURAF Tab.

(Tramadol HCl + Acetaminophen)

DNKK:



Sản xuất tại Hàn Quốc bởi :
KMS PHARM CO., LTD.

236, Sinwon-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si,
Gyeonggi-do, Korea

10Vi x 10Viên nén
(100 Viên)

Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN

Analgesic

YURAF Tab.

(Tramadol HCl + Acetaminophen)

[Thành Phần] Mỗi viên chứa,

Tramadol HCl ----- 37,5mg

Acetaminophen ----- 325,0mg

[Dạng bào chế]

Viên nén bao phim

SĐK :

[Chỉ định, Liều lượng và Cách dùng,

Chống chỉ định và các thông tin khác]

Số lô SX :

Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng.

NSX :

HD :

[Tiêu chuẩn chất lượng]

USP38

[Bảo Quản]

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 30°C,
tránh ẩm và tránh ánh sáng.

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Rx Prescription Drug

10Blis. X 10Tabs.
(100 Tabs.)

Analgesic

YURAF Tab.

(Tramadol HCl + Acetaminophen)



Manufactured by
KMS PHARM CO., LTD.

236, Sinwon-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si,
Gyeonggi-do, Korea

(Tramadol HCl + Acetaminophen)

YURAF Tab.

Analgesic

Rx Prescription Drug

10Blis. X 10Tabs.
(100 Tabs.)

[Composition] Each tablet contains,

Tramadol HCl ----- 37.5mg

Acetaminophen ----- 325.0mg

[Dosage form]

film coated tablet.

Visa No. :

Lot No. :

[Indications, Dosage & Administration,
Contraindications, others information]

Mfg. Date :

Please see the insert paper.

Exp. Date :

[Quality specification]

USP38

[Storage]

Store in hermetic containers, at temperature below 30°C,
protected from light and moisture.

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ INSERT PAPER CAREFULLY BEFORE USE



Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN

3Vi x 10Viên nén
(30 Viên)

Analgesic

YURAF^{Tab.}

(Tramadol HCl + Acetaminophen)

DNNK:

KMS PHARM CO., LTD.
236, Sinwon-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si,
Gyeonggi-do, Korea

3Vi x 10Viên nén
(30 Viên)

Rx THUỐC BÁN THEO ĐƠN

Analgesic
YURAF^{Tab.}
 (Tramadol HCl + Acetaminophen)

[Thành Phần] Mỗi viên chứa,
 Tramadol HCl ----- 37,5mg
 Acetaminophen ----- 325,0mg

[Dạng bào chế]
 Viên nén bao phim

**[Chỉ định, Liều lượng và Cách dùng,
 Chống chỉ định và các thông tin khác]**
 Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng.

[Tiêu chuẩn chất lượng]
 USP38

[Bảo Quản]
 Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 30°C,
 tránh ẩm và tránh ánh sáng.

SĐK :
 Số lô SX :
 NSX :
 HD :

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
 ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Rx Prescription Drug

3Blis. x 10Tabs.
(30 Tablets)

Analgesic

YURAF^{Tab.}

(Tramadol HCl + Acetaminophen)

KMS PHARM CO., LTD.
236, Sinwon-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si,
Gyeonggi-do, Korea

Rx Prescription Drug
Analgesic
YURAF^{Tab.}
 (Tramadol HCl + Acetaminophen)

Rx Prescription Drug

3Blis. x 10Tabs.
(30 Tablets)

[Composition] Each tablet contains,
 Tramadol HCl ----- 37.5mg
 Acetaminophen ----- 325.0mg

[Dosage form]
 film coated tablet.

**[Indications, Dosage & Administration,
 Contraindications, others information]**
 Please see the insert paper.

[Quality specification]
 USP38

[Storage]
 Store in hermetic containers, at temperature below 30°C,
 protected from light and moisture.

Visa No. :
 Lot No. :
 Mfg. Date :
 Exp. Date :

KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
 READ INSERT PAPER CAREFULLY BEFORE USE



R_x THUỐC BÁN THEO ĐƠN

YURAF tab.

(Acetaminophen, tramadol hydroclorid)

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

Thành phần: Mỗi viên nén chứa:

Hoạt chất: 325 mg acetaminophen và 37,5 mg tramadol hydroclorid.

Tá dược: bột cellulose, tinh bột biến tính, tinh bột ngô, tinh bột natri glycolat, magnesi stearat, màu vàng opadry 85F12347, sáp carnauba.

Dạng bào chế : Viên nén bao phim.

Quy cách đóng gói : Hộp 10 vỉ x 10 viên nén. Hộp 03 vỉ x 10 viên nén.

Đặc tính dược lực học:

Mã ATC: N02AX52

Nhóm dược lý: Giảm đau, hạ sốt, giảm đau trung ương loại opioid.

Tramadol là thuốc giảm đau gây nghiện có tác dụng trên thần kinh trung ương. Tramadol là thuốc cơ chủ vận không chọn lọc thuần túy của thụ thể opioid μ , δ , κ có ái lực cao hơn trên thụ thể μ . Cơ chế khác góp phần vào tác dụng giảm đau là ức chế tái thu hồi noradrenalin và làm tăng phóng thích serotonin. Không giống morphin, ở liều cao có tác dụng giảm đau của tramadol không có tác dụng làm suy yếu hệ hô hấp. Hiệu lực của tramadol bằng 1/10 đến 1/16 của morphin.

Tramadol không phải là thuốc chống viêm không steroid và không làm tăng nguy cơ loét dạ dày và chảy máu trong.

Paracetamol (acetaminophen hay N - acetyl - p - aminophenol) là chất chuyển hóa có hoạt tính của phenacetin, là thuốc giảm đau - hạ sốt hữu hiệu có thể thay thế aspirin; tuy vậy, khác với aspirin, acetaminophen không có hiệu quả điều trị viêm. Với liều ngang nhau tính theo gam, acetaminophen có tác dụng giảm đau và hạ sốt tương tự như aspirin.

Acetaminophen 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.

Acetaminophen, 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 acetaminophen không tác dụng trên cyclooxygenase toàn thân, chỉ tác động đến cyclooxygenase /prostaglandin của hệ thần kinh trung ương. Acetaminophen không có tác dụng trên tiểu cầu hoặc thời gian chảy máu.

Khi dùng quá liều acetaminophen một chất chuyển hóa là N - acetyl - benzoquinonimin gây độc nặng cho gan. Liều bình thường, acetaminophen dung nạp tốt, không có nhiều tác dụng phụ của aspirin. Tuy vậy, quá liều cấp tính (trên 10 g) làm thương tổn gan gây chết người, và những vụ ngộ độc và tự vẫn bằng paracetamol đã tăng lên một cách đáng lo ngại trong những năm gần đây. Ngoài ra, nhiều người trong đó có cả thầy thuốc, dường như không biết tác dụng chống viêm kém của acetaminophen.

Khi đánh giá trên động vật ở phòng thí nghiệm, việc phối hợp tramadol và acetaminophen cho thấy chúng có tác dụng hợp lực.



Dược động học:

Tramadol bị chuyển hoá thành M1 bởi CYP2D6. Tramadol là một chất racemic và các dạng đồng phân tả tuyền và hữu tuyền của tramadol và M1 được tìm thấy trong quá trình lưu thông. Dược động học của tramadol và acetaminophen khi uống một viên nén **YURAF tab.** được mô tả trong bảng 1. Tramadol có độ hấp thu và thời gian bán thải nhỏ hơn acetaminophen.

Bảng 1: Bảng tổng kết các thông số dược động học trung bình của các dạng đồng phân quang học của tramadol, M1 và của acetaminophen khi uống một viên nén Tramadol/Acetaminophen kết hợp (37,5 mg/325 mg) ở những người tình nguyện.

Thông số	(+)- Tramadol	(-)- Tramadol	(+)-M1	(-)-M1	Acetaminophen
C _{max} (ng/mL)	64,3 (9,3)	55,5 (8,1)	10,9 (5,7)	12,8 (4,2)	4,2 (0,8)
t _{max} (h)	1,8 (0,6)	1,8 (0,7)	2,1 (0,7)	2,2 (0,7)	0,9 (0,7)
CL/F (mL/min)	588 (226)	736 (244)	-	-	365 (84)
t _{1/2} (h)	5,1 (1,4)	4,7 (1,2)	7,8 (3,0)	6,2 (1,6)	2,5 (0,6)
Với acetaminophen, C _{max} được tính theo đơn vị µg/mL					

Một nghiên cứu dược động học cho một liều đơn **YURAF tab.** được tiến hành trên những người tình nguyện đã chỉ ra rằng không có sự tương tác giữa tramadol và acetaminophen. Tuy nhiên, sinh khả dụng của tramadol và chất chuyển hoá M1 ở dạng viên nén kết hợp thấp hơn ở dạng đơn chất. Diện tích dưới đường cong bị giảm 14% đối với (+)-tramadol, 10,4% đối với (-)-tramadol, 11,9% đối với (+)-M1 and 24,2% đối với (-)-M1. Nguyên nhân của việc giảm sinh khả dụng chưa được biết một cách rõ ràng.

Không có dấu hiệu thay đổi về dược động học của acetaminophen ở dạng phối hợp và ở dạng đơn.

HẤP THU:

- Sinh khả dụng tuyệt đối của tramadol HCl khi uống liều 100 mg vào khoảng 75%. Nồng độ trong huyết tương sau khi uống liều 2 viên nén của tramadol đạt cực đại sau 2 giờ và của M1 là 3 giờ.
- Trong huyết tương, nồng độ của acetaminophen đạt đỉnh trong vòng 1 giờ và không bị ảnh hưởng bởi tramadol. Khi uống acetaminophen được hấp thu chủ yếu ở ruột non.
- Những ảnh hưởng của thức ăn:
- Khi **YURAF tab.** được uống cùng thức ăn, thời gian để đạt nồng độ cực đại bị chậm hơn khoảng 35 phút đối với tramadol và gần như một giờ đối với acetaminophen. Tuy nhiên, nồng độ cực đại và mức độ hấp thu của tramadol và acetaminophen thì không bị ảnh hưởng.

PHÂN BỐ:

- Thể tích phân bố của tramadol khi tiêm tĩnh mạch liều 100 mg là 2,6 l/kg ở nam và 2,9 l/kg ở nữ.
- Liên kết của tramadol với protein huyết tương vào khoảng 20% và liên kết này chỉ hình thành khi nồng độ đạt được 10 µg/ml.
- Acetaminophen phân bố rộng vào hầu hết các mô của cơ thể ngoại trừ mô mỡ. Thể tích



phân bố vào khoảng 0,9 l/kg. Một tỷ lệ nhỏ (khoảng 20%) acetaminophen liên kết với protein huyết tương.

CHUYỂN HOÁ:

- Tramadol bị chuyển hoá bởi CYP2D6 và CYP3A4. Khoảng 30% của liều thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi và 60% liều bài tiết dưới dạng chuyển hoá. Các cách chuyển hoá chính là xuất hiện các liên kết N-, O-, loại methyl, kết hợp với acid glucuronic hoặc sulfat ở gan. Chất chuyển hoá M1 (O-desmethyiltramadol) là hoạt chất có hoạt tính sinh học. Sự hình thành M1 phụ thuộc vào CYP2D6 cũng như các chất ức chế có ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị.

- Acetaminophen bị chuyển hoá chủ yếu ở gan bằng ba con đường chính:

- Liên kết với acid glucuronic.
- Liên kết với sulfat.
- Oxy hoá qua cytochrom P450.

- Ở người lớn, acetaminophen bị chuyển hoá chủ yếu do kết hợp với acid glucuronic và một phần nhỏ hơn kết hợp với sulfat. Sự kết hợp này tạo thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính sinh học.

- Ở trẻ em, trẻ sơ sinh, trẻ sinh non, sự kết hợp với sulfat chiếm ưu thế.

THẢI TRỪ:

- Tramadol được thải trừ chủ yếu nhờ sự chuyển hoá ở gan và các chất chuyển hoá này được thải trừ chủ yếu qua thận. Sau khi uống tramadol, thời gian bán thải của tramadol trong huyết tương là 5-6 giờ và của M1 là 7 giờ. Thời gian bán thải của tramadol trong huyết tương tăng lên 7-9 giờ khi uống liều tiếp theo của tramadol.

- Ở người lớn, thời gian bán thải của acetaminophen vào khoảng 2 đến 3 giờ và có phần ngắn hơn đối với trẻ em và dài hơn ở trẻ sơ sinh và ở bệnh nhân xơ gan. Acetaminophen thải trừ chủ yếu nhờ sự hình thành các liên kết với acid glucuronic và sulfat. Khoảng 9% acetaminophen thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không chuyển hoá.

ĐỐI VỚI BỆNH NHÂN SUY THẬN

- Dược động học của **YURAF tab.** trên bệnh nhân suy thận chưa được nghiên cứu. Theo những nghiên cứu khi sử dụng tramadol ở dạng không kết hợp, sự thải trừ của tramadol và chất chuyển hoá M1 bị giảm ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30 ml/ phút. Vì vậy, cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

ĐỐI VỚI BỆNH NHÂN SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN

- Dược động học của **YURAF tab.** trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan chưa được nghiên cứu. Do tramadol và acetaminophen đều được chuyển hoá chủ yếu bởi gan, vì vậy không nên chỉ định **YURAF tab.** cho bệnh nhân suy gan.

ĐỐI VỚI NGƯỜI GIÀ

- Một số kết quả nghiên cứu thu được cho thấy không có những thay đổi đáng kể về dược động học của tramadol và acetaminophen ở người già có chức năng gan và thận bình thường.

Chỉ định:

Thuốc được chỉ định điều trị các cơn đau cấp tính, với mức độ từ vừa đến nặng.

Liều lượng và cách dùng:

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:

Liều tối đa là 1 đến 2 viên mỗi 4 đến 6 giờ và không quá 8 viên trong 1 ngày. Thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.



Trẻ em (dưới 12 tuổi): Độ an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được nghiên cứu ở trẻ em.

Người già (trên 75 tuổi): Ở bệnh nhân trên 75 tuổi, khoảng cách tối thiểu giữa các liều sử dụng không nên ngắn hơn 6 giờ.

Bệnh nhân suy thận:

Clcr < 10 ml/phút: Không được khuyến cáo dùng.

Clcr 10 - 30 ml/phút: Không nên sử dụng quá 2 viên mỗi 12 giờ.

Bệnh nhân suy gan:

Suy gan nặng: Không được khuyến cáo dùng.

Suy gan mức độ nhẹ đến vừa: Điều chỉnh khoảng cách tối thiểu giữa các liều sử dụng tùy theo mức độ bệnh

Thuốc chỉ dùng khi có sự kê đơn của Bác sĩ.

Chống chỉ định:

- Không nên dùng thuốc cho các bệnh nhân có tiền sử nhạy cảm với tramadol, acetaminophen hay bất cứ thành phần nào của thuốc hoặc với các thuốc opioid.
- Thuốc cũng chống chỉ định trong các trường hợp ngộ độc cấp tính do rượu, thuốc ngủ, các chất ma túy, các thuốc giảm đau trung ương, thuốc opioid và các thuốc hướng thần.
- Bệnh nhân suy gan nặng
- Động kinh không kiểm soát được
- Bệnh nhân đang dùng IMAO trong vòng 2 tuần.

Thận trọng:

- 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).
- Thận trọng khi sử dụng thuốc vì có nguy cơ gây co giật khi dùng đồng thời tramadol với các thuốc SSRI (ức chế tái hấp thu serotonin), TCA (các hợp chất 3 vòng), các opioid, IMAO, thuốc an thần hay các thuốc làm giảm ngưỡng co giật; hay trên các bệnh nhân bị động kinh, bệnh nhân có tiền sử co giật, hay có nguy cơ co giật.
- Thận trọng khi sử dụng thuốc vì có nguy cơ gây suy hô hấp trên những bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp; dùng liều cao tramadol với thuốc tê, thuốc mê, rượu.
- Thận trọng khi sử dụng thuốc đồng thời với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương như rượu, opioid, thuốc tê, thuốc mê, thuốc ngủ và thuốc an thần.
- Thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân bị tăng áp lực nội sọ hay chấn thương đầu.
- Thận trọng khi sử dụng cho các bệnh nhân nghiện thuốc phiện vì có thể gây tái nghiện.
- Thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân nghiện rượu mạn tính vì có nguy cơ gây độc tính trên gan.
- Việc dùng naloxon trong xử lý quá liều tramadol có thể gây tăng nguy cơ co giật.
- Với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút không được khuyến cáo dùng
- Thận trọng với bệnh nhân suy gan nặng.
- Không dùng quá liều chỉ định.
- Acetaminophen tương đối không độc với liều điều trị. 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.
- Không dùng với các thuốc khác chứa acetaminophen hay tramadol.



- Thận trọng trong điều trị các bệnh cấp tính ở bụng vì thuốc có thể che lấp đau
- Việc dùng thuốc kéo dài có thể gây quen thuốc và nghiện thuốc; phải tránh ngừng thuốc đột ngột vì có thể xảy ra các triệu chứng cai thuốc. Việc giảm dần liều dùng trong thời gian ngừng thuốc làm giảm nguy cơ xảy ra các triệu chứng cai thuốc.

Tác dụng không mong muốn:

Các tác dụng phụ thường xuyên xảy ra nhất là trên hệ thần kinh trung ương và hệ tiêu hóa. Phổ biến nhất là buồn nôn, hoa mắt chóng mặt, buồn ngủ.

Một số tác dụng phụ sau đây cũng xảy ra, tuy nhiên ít thường xuyên hơn:

- Toàn bộ cơ thể: suy nhược, mệt mỏi, xúc động mạnh.
- Hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại biên: đau đầu, rùng mình.
- Hệ tiêu hóa: đau bụng, táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, khô miệng, nôn mửa.
- Rối loạn tâm thần: chán ăn, lo lắng, nhầm lẫn, kích thích, mất ngủ, bồn chồn.
- Da và các phần phụ thuộc da: ngứa, phát ban, tăng tiết mồ hôi.

Các báo cáo về tác dụng phụ trên lâm sàng hiếm gặp có thể có nguyên nhân liên quan đến thuốc gồm có:

- Toàn bộ cơ thể: đau ngực, rét run, ngất, hội chứng cai thuốc.
- Rối loạn tim mạch: tăng huyết áp, tăng huyết áp trầm trọng, tụt huyết áp.
- Hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại biên: mất thăng bằng, co giật, căng cơ, đau nửa đầu, đau nửa đầu trầm trọng, co cơ không tự chủ, dị cảm, ngán ngợp, chóng mặt.
- Hệ tiêu hóa: khó nuốt, phân đen do xuất huyết tiêu hóa, phù lưỡi.
- Rối loạn về tai và tiền đình: ù tai.
- Rối loạn nhịp tim: loạn nhịp tim, đánh trống ngực, mạch nhanh.
- Cơ quan gan và mật: các xét nghiệm về gan bất bình thường.
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm cân.
- Rối loạn tâm thần: hay quên, mất ý thức, trầm cảm, lạm dụng thuốc, tâm trạng bất ổn, ảo giác, bất lực, ác mộng, có những ý tưởng dị thường.
- Rối loạn hồng cầu: thiếu máu.
- Hệ hô hấp: khó thở.
- Hệ tiết niệu: albumin niệu, rối loạn tiểu tiện, nước tiểu ít, bí tiểu.
- Rối loạn thị lực: tầm nhìn không bình thường.

Các tác dụng phụ khác của tramadol hydroclorid trước giai đoạn thử nghiệm lâm sàng và sau khi đã lưu hành trên thị trường:

Các trường hợp được báo cáo khi dùng tramadol gồm có: hạ huyết áp thể đứng, các phản ứng dị ứng (gồm phản ứng phản vệ, nổi mề đay, hội chứng Stevens-Johnson), rối loạn chức năng nhận thức, muốn tự sát và viêm gan. Các bất thường được báo cáo ở phòng thí nghiệm là creatinin tăng cao. Hội chứng serotonin (các triệu chứng của nó có thể là sốt, kích thích, run rẩy, căng thẳng lo âu) xảy ra khi dùng tramadol cùng với các chất tác động đến serotonin như các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin và ức chế MAO. Việc theo dõi giám sát tramadol sau khi lưu hành trên thị trường cho thấy nó rất hiếm khi làm thay đổi tác dụng của warfarin, kể cả tăng thời gian đông máu.

Thông báo ngay cho bác sĩ khi gặp phải các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Tương tác thuốc:

Dùng với các thuốc ức chế MAO và ức chế tái hấp thu serotonin:

Sử dụng đồng thời thuốc với các thuốc ức chế MAO hay thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có



thể làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ, gồm chứng co giật và hội chứng serotonin.

Dùng với carbamazepin:

Sử dụng đồng thời tramadol hydroclorid với carbamazepin làm tăng đáng kể sự chuyển hóa tramadol. Tác dụng giảm đau của tramadol trong thuốc có thể bị giảm sút với các bệnh nhân uống carbamazepin.

Dùng với quinidin:

Tramadol được chuyển hóa thành M1 (chất chuyển hóa có tác dụng) bằng CYP2D6. Uống quinidin cùng với tramadol sẽ làm tăng hàm lượng của tramadol. Kết quả lâm sàng của tương tác này không rõ.

Dùng với các chất thuộc nhóm warfarin:

Theo nguyên tắc y tế, phải định kỳ đánh giá thời gian đông máu ngoại lai khi dùng đồng thời thuốc với các thuốc này do ghi nhận INR (chỉ số bình thường quốc tế) tăng ở một số bệnh nhân.

Dùng với các chất ức chế CYP2D6:

Các nghiên cứu trong ống nghiệm về tương tác thuốc trên microsom của gan người cho thấy uống thuốc cùng với các chất ức chế CYP2D6 như fluoxetin, paroxetin và amitriptylin có thể làm hạn chế chuyển hóa tramadol.

Dùng với cimetidin:

Dùng đồng thời thuốc với cimetidin chưa được nghiên cứu. Sử dụng đồng thời tramadol với cimetidin không làm thay đổi tính chất dược động học của tramadol trên phương diện lâm sàng.

Dùng với acetaminophen:

Không dùng cùng các thuốc chứa acetaminophen khác vì có thể gây triệu chứng quá liều.

Thuốc giảm ngưỡng co giật:

Các giảm ngưỡng co giật, như bupropion, thuốc chống trầm cảm ức chế tái hấp thu serotonin, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc an thần. Sử dụng đồng thời tramadol với các thuốc này có thể làm tăng nguy cơ co giật. Tốc độ hấp thu của acetaminophen có thể bị tăng lên khi dùng cùng metoclopramid hoặc domperidon và bị giảm khi dùng cùng cholestyramin.

Thuốc ức chế thần kinh trung ương:

Thuốc giảm đau trung ương khác, barbiturat, benzodiazepin, thuốc chống lo âu khác, thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm có tác dụng giảm đau, thuốc kháng histamin có tác dụng giảm đau, thuốc an thần, thuốc trị tăng huyết áp có tác dụng trên thần kinh trung ương, thalidomid và baclofen: có thể tăng tác dụng giảm đau ở trung ương. Có ảnh hưởng đến sự tỉnh táo nên có thể gây nguy hiểm khi lái xe và vận hành máy móc.

Thuốc chủ vận và đối kháng opioid:

Làm giảm tác dụng giảm đau của tramadol do tác dụng ức chế cạnh tranh ở receptor, với nguy cơ xảy ra hội chứng thiếu thuốc.

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

Phụ nữ có thai:

Tramadol đi qua nhau thai. Không có nghiên cứu đầy đủ và đáng tin cậy trên phụ nữ có thai. Sử dụng an toàn cho phụ nữ có thai chưa được khẳng định.

Phụ nữ cho con bú:

Không nên dùng thuốc cho phụ nữ cho con bú vì độ an toàn của nó đối với trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh vẫn chưa được nghiên cứu.



Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Do thuốc có tác dụng không mong muốn gây đau đầu, buồn ngủ, chóng mặt, suy giảm nhận thức, rối loạn tầm nhìn gây ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Cần thận trọng đối với những bệnh nhân phải làm các công việc này.

Quá liều:

Triệu chứng

- Yuraf tab. là thuốc phối hợp đa thành phần. Biểu hiện lâm sàng của việc dùng thuốc quá liều có thể là dấu hiệu hay triệu chứng của ngộ độc tramadol, acetaminophen hay của cả hai.
- Tramadol: những hậu quả nghiêm trọng khi quá liều tramadol có thể là suy hô hấp, hôn mê, co giật, ngừng tim và tử vong.
- Acetaminophen: dùng liều rất cao acetaminophen có thể gây độc trên gan trên một số bệnh nhân. Các triệu chứng sớm có thể xảy ra khi gan bị tổn thương do quá liều acetaminophen gồm: kích thích đường tiêu hóa, chán ăn, buồn nôn, nôn, khó chịu, nhợt nhạt, toát mồ hôi. Các triệu chứng nhiễm độc gan có thể xuất hiện sau 48 đến 72 giờ sau khi uống thuốc.

Xử trí

- Quá liều Yuraf tab. có thể gây chết người do quá liều nhiều thuốc. Trong khi naloxon giải quyết được một số (không phải tất cả) các triệu chứng do dùng quá liều tramadol, nguy cơ co giật cũng tăng lên khi dùng cùng với naloxon.
- Lọc máu không hy vọng giúp được cho việc dùng quá liều vì nó thải trừ dưới 7% lượng thuốc uống vào trong vòng 4 giờ lọc. Khi điều trị quá liều Yuraf tab., trước hết phải đảm bảo thoáng khí. Có thể gây nôn bằng cơ học hay dùng siro ipecac nếu bệnh nhân ở tình trạng nguy kịch (tùy vào phản xạ của hầu và họng). Uống than hoạt (1 g/kg) sau khi đã làm sạch dạ dày. Liều đầu tiên nên uống thêm cùng 1 liều thuốc tẩy nhẹ thích hợp. Nếu dùng liều nhắc lại, nên dùng xen kẽ với thuốc tẩy nhẹ. Hạ huyết áp thường do nguyên nhân là giảm thể tích máu và nên bổ sung đầy đủ. Xử lý các yếu tố gây co mạch và các biện pháp hỗ trợ khác cũng cần phải thực hiện. Nên đặt ống thông nội khí quản trước khi thực hiện liệu pháp rửa dạ dày với bệnh nhân bất tỉnh, và khi cần thiết, phải trợ hô hấp.
- Với bệnh nhân là người lớn và trẻ em, bất cứ trường hợp nào đã uống 1 lượng không biết acetaminophen hoặc khi nghi ngờ hay không chắc chắn về thời gian dùng thuốc nên xác định nồng độ ipecac trong huyết tương và xử lý bằng acetylcystein. Nếu không thể định lượng và lượng ipecac đã uống ước tính vượt quá 7,5 đến 10 gam đối với người lớn và người trưởng thành, 150 mg/kg đối với trẻ em thì trước hết nên uống N-acetylcystein và tiếp tục các biện pháp xử lý khác.

Bảo quản:

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng và tránh ẩm.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐỂ THUỐC TRÁNH XA TÀM TAY TRẺ EM.

Nhà sản xuất

KMS Pharm. Co., Ltd.

236, Sinwon-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do, Hàn Quốc

Ngày xem xét sửa đổi cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc : dd/mm/yyyy



TỜ THÔNG TIN CHO BỆNH NHÂN

1. Tên sản phẩm

YURAF tab.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ

2. Thành phần, hàm lượng của thuốc

Mỗi viên nén chứa:

Hoạt chất: 325 mg acetaminophen và 37,5 mg tramadol hydroclorid.

Tá dược: bột cellulose, tinh bột biến tính, tinh bột ngô, tinh bột natri glycolat, magnesi stearat, màu vàng opadry 85F12347, sáp carnauba.

3. Mô tả sản phẩm

Viên nén bao phim.

Quy cách đóng gói : Hộp 10 vỉ x 10 viên nén. Hộp 03 vỉ x 10 viên nén

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

Thuốc được chỉ định điều trị các cơn đau cấp tính, với mức độ từ vừa đến nặng

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:

Liều tối đa là 1 đến 2 viên mỗi 4 đến 6 giờ và không quá 8 viên trong 1 ngày. Thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Trẻ em (dưới 12 tuổi): Độ an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được nghiên cứu ở trẻ em.

Người già (trên 75 tuổi): Ở bệnh nhân trên 75 tuổi, khoảng cách tối thiểu giữa các liều sử dụng không nên ngắn hơn 6 giờ.

Bệnh nhân suy thận:

Clcr < 10 ml/phút: Không được khuyến cáo dùng.

Clcr 10 - 30 ml/phút: Không nên sử dụng quá 2 viên mỗi 12 giờ.

Bệnh nhân suy gan:

Suy gan nặng: Không được khuyến cáo dùng.

Suy gan mức độ nhẹ đến vừa: Điều chỉnh khoảng cách tối thiểu giữa các liều sử dụng tùy theo mức độ bệnh

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi:

Liều tối đa là 1 đến 2 viên mỗi 4 đến 6 giờ và không quá 8 viên trong 1 ngày. Thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Trẻ em (dưới 12 tuổi): Độ an toàn và hiệu quả của thuốc chưa được nghiên cứu ở trẻ em.

Người già (trên 75 tuổi): Ở bệnh nhân trên 75 tuổi, khoảng cách tối thiểu giữa các liều sử dụng không nên ngắn hơn 6 giờ.



Bệnh nhân suy thận:

Clcr < 10 ml/phút: Không được khuyến cáo dùng.

Clcr 10 - 30 ml/phút: Không nên sử dụng quá 2 viên mỗi 12 giờ.

Bệnh nhân suy gan:

Suy gan nặng: Không được khuyến cáo dùng.

Suy gan mức độ nhẹ đến vừa: Điều chỉnh khoảng cách tối thiểu giữa các liều sử dụng tùy theo mức độ bệnh

7. Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng phụ thường xuyên xảy ra nhất là trên hệ thần kinh trung ương và hệ tiêu hóa. Phổ biến nhất là buồn nôn, hoa mắt chóng mặt, buồn ngủ.

Một số tác dụng phụ sau đây cũng xảy ra, tuy nhiên ít thường xuyên hơn:

- Toàn bộ cơ thể: suy nhược, mệt mỏi, xúc động mạnh.
- Hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại biên: đau đầu, rung mình.
- Hệ tiêu hóa: đau bụng, táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, khô miệng, nôn mửa.
- Rối loạn tâm thần: chán ăn, lo lắng, nhầm lẫn, kích thích, mất ngủ, bồn chồn.
- Da và các phần phụ thuộc da: ngứa, phát ban, tăng tiết mồ hôi.

Các báo cáo về tác dụng phụ trên lâm sàng hiếm gặp có thể có nguyên nhân liên quan đến thuốc gồm có:

- Toàn bộ cơ thể: đau ngực, rét run, ngất, hội chứng cai thuốc.
- Rối loạn tim mạch: tăng huyết áp, tăng huyết áp trầm trọng, tụt huyết áp.
- Hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại biên: mất thăng bằng, co giật, căng cơ, đau nửa đầu, đau nửa đầu trầm trọng, co cơ không tự chủ, dị cảm, ngán ngạo, chóng mặt.
- Hệ tiêu hóa: khó nuốt, phân đen do xuất huyết tiêu hóa, phù lưỡi.
- Rối loạn về tai và tiền đình: ù tai.
- Rối loạn nhịp tim: loạn nhịp tim, đánh trống ngực, mạch nhanh.
- Cơ quan gan và mật: các xét nghiệm về gan bất bình thường.
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm cân.
- Rối loạn tâm thần: hay quên, mất ý thức, trầm cảm, lạm dụng thuốc, tâm trạng bất ổn, ảo giác, bất lực, ác mộng, có những ý tưởng dị thường.
- Rối loạn hồng cầu: thiếu máu.
- Hệ hô hấp: khó thở.
- Hệ tiết niệu: albumin niệu, rối loạn tiểu tiện, nước tiểu ít, bí tiểu.
- Rối loạn thị lực: tầm nhìn không bình thường.

Các tác dụng phụ khác của tramadol hydroclorid trước giai đoạn thử nghiệm lâm sàng và sau khi đã lưu hành trên thị trường:

Các trường hợp được báo cáo khi dùng tramadol gồm có: hạ huyết áp thể đứng, các phản ứng dị ứng (gồm phản ứng phản vệ, nổi mề đay, hội chứng Stevens-Johnson), rối loạn chức năng nhận thức, muốn tự sát và viêm gan. Các bất thường được báo cáo ở phòng thí nghiệm là creatinin tăng cao. Hội chứng serotonin (các triệu chứng của nó có thể là sốt, kích thích, run rẩy, căng thẳng lo âu) xảy ra khi dùng tramadol cùng với các chất tác động đến serotonin như các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin và ức chế MAO. Việc theo dõi giám sát tramadol sau khi lưu hành trên thị trường cho thấy nó rất hiếm khi làm thay đổi tác dụng của warfarin, kể cả tăng thời gian đông máu.



8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?

Dùng với các thuốc ức chế MAO và ức chế tái hấp thu serotonin:

Sử dụng đồng thời thuốc với các thuốc ức chế MAO hay thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ, gồm chứng co giật và hội chứng serotonin.

Dùng với carbamazepin:

Sử dụng đồng thời tramadol hydroclorid với carbamazepin làm tăng đáng kể sự chuyển hóa tramadol. Tác dụng giảm đau của tramadol trong thuốc có thể bị giảm sút với các bệnh nhân uống carbamazepin.

Dùng với quinidin:

Tramadol được chuyển hóa thành M1 (chất chuyển hóa có tác dụng) bằng CYP2D6. Uống quinidin cùng với tramadol sẽ làm tăng hàm lượng của tramadol. Kết quả lâm sàng của tương tác này không rõ.

Dùng với các chất thuộc nhóm warfarin:

Theo nguyên tắc y tế, phải định kỳ đánh giá thời gian đông máu ngoại lai khi dùng đồng thời thuốc với các thuốc này do ghi nhận INR (chỉ số bình thường quốc tế) tăng ở một số bệnh nhân.

Dùng với các chất ức chế CYP2D6:

Các nghiên cứu trong ống nghiệm về tương tác thuốc trên microsom của gan người cho thấy uống thuốc cùng với các chất ức chế CYP2D6 như fluoxetin, paroxetin và amitriptylin có thể làm hạn chế chuyển hóa tramadol.

Dùng với cimetidin:

Dùng đồng thời thuốc với cimetidin chưa được nghiên cứu. Sử dụng đồng thời tramadol với cimetidin không làm thay đổi tính chất dược động học của tramadol trên phương diện lâm sàng.

Dùng với acetaminophen:

Không dùng cùng các thuốc chứa acetaminophen khác vì có thể gây triệu chứng quá liều.

Thuốc giảm ngưỡng co giật:

Các giảm ngưỡng co giật, như bupropion, thuốc chống trầm cảm ức chế tái hấp thu serotonin, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc an thần. Sử dụng đồng thời tramadol với các thuốc này có thể làm tăng nguy cơ co giật. Tốc độ hấp thu của acetaminophen có thể bị tăng lên khi dùng cùng metoclopramid hoặc domperidon và bị giảm khi dùng cùng cholestyramin.

Thuốc ức chế thần kinh trung ương:

Thuốc giảm đau trung ương khác, barbiturat, benzodiazepin, thuốc chống lo âu khác, thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm có tác dụng giảm đau, thuốc kháng histamin có tác dụng giảm đau, thuốc an thần, thuốc trị tăng huyết áp có tác dụng trên thần kinh trung ương, thalidomid và baclofen: có thể tăng tác dụng giảm đau ở trung ương. Có ảnh hưởng đến sự tỉnh táo nên có thể gây nguy hiểm khi lái xe và vận hành máy móc.

Thuốc chủ vận và đối kháng opioid:

Làm giảm tác dụng giảm đau của tramadol do tác dụng ức chế cạnh tranh ở receptor, với nguy cơ xảy ra hội chứng thiếu thuốc.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Tiếp tục liều như thường lệ.

10. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Bảo quản trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng và tránh ẩm



11. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều

Triệu chứng

- Yuraf tab. là thuốc phối hợp đa thành phần. Biểu hiện lâm sàng của việc dùng thuốc quá liều có thể là dấu hiệu hay triệu chứng của ngộ độc tramadol, acetaminophen hay của cả hai.
- Tramadol: những hậu quả nghiêm trọng khi quá liều tramadol có thể là suy hô hấp, hôn mê, co giật, ngừng tim và tử vong.
- Acetaminophen: dùng liều rất cao acetaminophen có thể gây độc trên gan trên một số bệnh nhân. Các triệu chứng sớm có thể xảy ra khi gan bị tổn thương do quá liều acetaminophen gồm: kích thích đường tiêu hóa, chán ăn, buồn nôn, nôn, khó chịu, nhợt nhạt, toát mồ hôi. Các triệu chứng nhiễm độc gan có thể xuất hiện sau 48 đến 72 giờ sau khi uống thuốc

12. Cần làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?

Xử trí

- Quá liều Yuraf tab. có thể gây chết người do quá liều nhiều thuốc. Trong khi naloxon giải quyết được một số (không phải tất cả) các triệu chứng do dùng quá liều tramadol, nguy cơ co giật cũng tăng lên khi dùng cùng với naloxon.
- Lọc máu không hy vọng giúp được cho việc dùng quá liều vì nó thải trừ dưới 7% lượng thuốc uống vào trong vòng 4 giờ lọc. Khi điều trị quá liều Yuraf tab., trước hết phải đảm bảo thoáng khí. Có thể gây nôn bằng cơ học hay dùng siro ipecac nếu bệnh nhân ở tình trạng nguy kịch (tùy vào phản xạ của hầu và họng). Uống than hoạt (1 g/kg) sau khi đã làm sạch dạ dày. Liều đầu tiên nên uống thêm cùng 1 liều thuốc tẩy nhẹ thích hợp. Nếu dùng liều nhắc lại, nên dùng xen kẽ với thuốc tẩy nhẹ. Hạ huyết áp thường do nguyên nhân là giảm thể tích máu và nên bổ sung đầy đủ. Xử lý các yếu tố gây co mạch và các biện pháp hỗ trợ khác cũng cần phải thực hiện. Nên đặt ống thông nội khí quản trước khi thực hiện liệu pháp rửa dạ dày với bệnh nhân bất tỉnh, và khi cần thiết, phải trợ hô hấp.
- Với bệnh nhân là người lớn và trẻ em, bất cứ trường hợp nào đã uống 1 lượng không biết acetaminophen hoặc khi nghi ngờ hay không chắc chắn về thời gian dùng thuốc nên xác định nồng độ ipecac trong huyết tương và xử lý bằng acetylcystein. Nếu không thể định lượng và lượng ipecac đã uống ước tính vượt quá 7,5 đến 10 gam đối với người lớn và người trưởng thành, 150 mg/kg đối với trẻ em thì trước hết nên uống N-acetylcystein và tiếp tục các biện pháp xử lý khác.

13. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này?

- 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).
- Thận trọng khi sử dụng thuốc vì có nguy cơ gây co giật khi dùng đồng thời tramadol với các thuốc SSRI (ức chế tái hấp thu serotonin), TCA (các hợp chất 3 vòng), các opioid, IMAO, thuốc an thần hay các thuốc làm giảm ngưỡng co giật; hay trên các bệnh nhân bị động kinh, bệnh nhân có tiền sử co giật, hay có nguy cơ co giật.
- Thận trọng khi sử dụng thuốc vì có nguy cơ gây suy hô hấp trên những bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp; dùng liều cao tramadol với thuốc tê, thuốc mê, rượu.
- Thận trọng khi sử dụng thuốc đồng thời với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương như rượu, opioid, thuốc tê, thuốc mê, thuốc ngủ và thuốc an thần.
- Thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân bị tăng áp lực nội sọ hay chấn thương đầu.



- Thận trọng khi sử dụng cho các bệnh nhân nghiện thuốc phiện vì có thể gây tái nghiện.
- Thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân nghiện rượu mạn tính vì có nguy cơ gây độc tính trên gan.
- Việc dùng naloxon trong xử lý quá liều tramadol có thể gây tăng nguy cơ co giật.
- Với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút không được khuyến cáo dùng
- Thận trọng với bệnh nhân suy gan nặng.
- Không dùng quá liều chỉ định.
- Acetaminophen tương đối không độc với liều điều trị. 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.
- Không dùng với các thuốc khác chứa acetaminophen hay tramadol.
- Thận trọng trong điều trị các bệnh cấp tính ở bụng vì thuốc có thể che lấp đau
- Việc dùng thuốc kéo dài có thể gây quen thuốc và nghiện thuốc; phải tránh ngừng thuốc đột ngột vì có thể xảy ra các triệu chứng cai thuốc. Việc giảm dần liều dùng trong thời gian ngừng thuốc làm giảm nguy cơ xảy ra các triệu chứng cai thuốc.

14. Khi nào cần tham vấn bác sĩ, dược sĩ?

Tham vấn bác sĩ nếu gặp phải tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

15. Hạn dùng của thuốc?

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

16. Tên, địa chỉ của nhà sản xuất

KMS Pharm. Co., Ltd.

236, Sinwon-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do, Hàn Quốc

17. Ngày xem xét sửa đổi cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc : dd/mm/yyyy



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Văn Hạnh