

Rx **Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc**



KERNADOL TRAMADOL

Paracetamol & Tramadol hydrochloride

- **Đưa ra tâm tay trẻ em.**
- **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
- **Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.**

THÀNH PHẦN: Mỗi viên bao phim có chứa:

- **Thành phần hoạt chất :**
Paracetamol.....325 mg
Tramadol hydrochloride.....37.5mg
- **Thành phần tá dược:** Gluten-free pregelatinised corn starch, stearic acid 50, Povidone K29/32, croscarmellose sodium, opadry light yellow.

DƯỢC LỰC HỌC:

Tramadol là thuốc giảm đau trung ương. Ít nhất xảy ra 2 cơ chế, liên kết của chất gốc và chất chuyển hóa hoạt tính (M1) với thụ thể Mu-opioid receptor và ức chế nhẹ tái hấp thu của norepinephrine và serotonin.

Paracetamol là 1 loại thuốc giảm đau trung ương khác. Cơ chế tác dụng giảm đau chưa được xác định đầy đủ. Paracetamol có thể hoạt động chủ yếu bằng cách ức chế tổng hợp prostaglandin trên hệ thần kinh trung ương (CNS) và ở một mức độ thấp hơn, thông qua tác động ngoại vi bằng cách ngăn chặn hình thành xung lực gây đau.

Tác dụng ngoại vi cũng có thể là do ức chế tổng hợp prostaglandin hoặc ức chế tổng hợp hoặc tác động của các chất khác mà nhạy cảm với thụ thể đau liên quan đến kích thích cơ học hoặc hóa học.

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

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Tramadol được dùng ở dạng racemic, cả dạng tá tuyền và hữu tuyền của cả tramadol và M1 đều được tìm thấy trong hệ tuần hoàn. Thông tin về dược động học của tramadol và paracetamol trong huyết tương sau khi uống 1 viên. Tramadol hấp thu chậm hơn nhưng có thời gian bán thải dài hơn so với paracetamol. Sau khi uống 1 liều đơn viên phối hợp tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) nồng độ lớn nhất trong huyết tương của (+)-Tramadol/(-)-Tramadol là 64,3/55,5 ng/ml đạt được sau 1,8 giờ và của paracetamol là 4,2

ng/ml sau 0,9 giờ. Thời gian bán thải $t_{1/2}$ trung bình của [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] là 5,1/4,7 giờ và của paracetamol là 2,5 giờ.

Hấp thu

Sinh khả dụng hoàn toàn trung bình của tramadol hydrochloride khoảng 75% sau khi uống 100 mg tramadol. Nồng độ đỉnh trong huyết tương tính trung bình của racemic tramadol và M1 đạt được ở khoảng 2 và 3 giờ sau khi người lớn khỏe mạnh uống 2 viên thuốc. Hấp thu của paracetamol sau khi uống thuốc xảy ra nhanh, gần như hoàn toàn và ở ruột non. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của paracetamol đạt được trong vòng 1 giờ và không bị ảnh hưởng khi uống cùng tramadol. Ảnh hưởng của thức ăn

Uống thuốc cùng với thức ăn không có sự thay đổi nào về nồng độ đỉnh trong huyết tương hay mức độ hấp thu của tramadol hoặc paracetamol, vì thế có thể uống thuốc mà không phải phụ thuộc vào bữa ăn.

Chuyển hóa

Đo nồng độ trong huyết tương của tramadol và chất chuyển hóa của nó M1 sau khi các tình nguyện viên uống thuốc không khác nhau so với khi chỉ uống 1 mình tramadol.

Khoảng 30% thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không thay đổi, trong khi đó khoảng 60% thuốc được thải trừ dưới dạng các chất chuyển hóa. Cách chuyển hóa chủ yếu là khử nhóm methyl ở vị trí N- và O- hoặc kết hợp với glucuronide hay sulfate ở gan.

Tramadol được chuyển hóa bằng nhiều cách, trong đó có cả CYP2D6. Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu ở gan bằng cơ chế động học bậc thứ nhất và theo 3 cách riêng biệt:

- a) kết hợp với glucuronide
- b) kết hợp với sulfate
- c) oxy hóa thông qua enzyme cytochrome P450

Thải trừ
Tramadol và chất chuyển hóa của nó thải trừ chủ yếu qua thận. Thời gian bán thải của racemic tramadol và M1 tương ứng khoảng 6



và 7 giờ. Thời gian bán thải của racemic tramadol từ khoảng 6 giờ tăng lên 7 giờ khi dùng tăng thêm liều. Thời gian bán thải của paracetamol khoảng 2 đến 3 giờ ở người lớn, ngắn hơn một ít ở trẻ em và dài hơn một ít ở bệnh nhân xơ gan và trẻ sơ sinh. Paracetamol được thải trừ khỏi cơ thể chủ yếu bằng cách kết hợp với glucoronide và sulfat tùy thuộc vào liều uống. Dưới 9% paracetamol được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị các cơn đau từ trung bình đến nặng

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

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. Uống thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Trẻ em (dưới 12 tuổi):

Độ an toàn và hiệu quả của Ultracet chưa được nghiên cứu ở trẻ em.

Người già (hơn 65 tuổi):

Không có sự khác biệt nào về độ an toàn hay tính chất dược động học giữa các người dùng hơn 65 tuổi và người dùng ít tuổi hơn.

Thường không cần phải điều chỉnh liều ở bệnh nhân ≤ 75 tuổi không có biểu hiện lâm sàng của suy gan hay suy thận.

Với bệnh nhân trên 75 tuổi, sự thải trừ có thể kéo dài, khoảng cách giữa các liều dùng thuốc nên là 6 giờ.

Suy thận: Khuyến cáo nên tăng khoảng cách liều Ultracet cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin $< 30\text{mL/phút}$ sao cho không vượt quá 2 viên mỗi 12 giờ.

Suy gan: Không dùng Ultracet cho bệnh nhân suy gan nặng. Những trường hợp suy gan mức độ trung bình, cần nhắc nhở thận trọng kéo dài khoảng cách liều.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Không dùng thuốc cho các bệnh nhân có tiền sử nhạy cảm với tramadol, paracetamol, hay bất cứ thành phần nào khác 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 hay các thuốc hướng thần. Không dùng tramadol cho bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế monoamin oxidase hoặc ngừng sử dụng trong vòng hai tuần trước đó. Không dùng tramadol cho bệnh nhân suy gan nặng hoặc động kinh không được kiểm soát bằng điều trị.

TÁC DỤNG PHỤ

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.

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

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG THUỐC

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).

70.
3 T
EM H
C P
AT
T.P

- 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 TKTƯ 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 30 ml/phút được khuyến cáo liều dùng không quá 2 viên cho mỗi 12 giờ.

- Thận trọng với bệnh nhân suy gan nặng.

- Không dùng quá liều chỉ định.

- Không dùng với các thuốc khác chứa paracetamol hay tramadol.

SỬ DỤNG Ở 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.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Các tương tác chống chỉ định:

+ *Các thuốc ức chế MAO không chọn lọc:* Nguy cơ hội chứng serotonin: tiêu chảy, tim đập nhanh, đổ mồ hôi, run rẩy, lú lẫn, thậm chí hôn mê.

+ *Các thuốc ức chế chọn lọc MAO-A:* Ngoại suy từ các thuốc ức chế MAO không chọn lọc. Nguy cơ hội chứng serotonin: tiêu chảy, tim đập nhanh, đổ mồ hôi, run rẩy, lú lẫn, thậm chí hôn mê.

+ *Các thuốc ức chế chọn lọc MAO-B:* Các triệu chứng kích thích trung ương gợi ý hội chứng serotonin: tiêu chảy, tim đập nhanh, đổ mồ hôi, run rẩy, lú lẫn, thậm chí hôn mê. Trong trường hợp mới điều trị với các thuốc ức chế MAO, trì hoãn hai tuần trước khi điều trị với tramadol.

Các tương tác cần thận trọng khi sử dụng đồng thời:

+ *Sử dụng với carbamazepin:* Sử dụng đồng thời tramadol hydroclorid với carbamazepin làm tăng đáng kể chuyển hóa tramadol. Các bệnh nhân sử dụng carbamazepin có thể giảm đáng kể tác dụng giảm đau của thành phần tramadol của thuốc.

+ *Sử dụng với quinidin:* Tramadol bị chuyển hóa thành M1 (chất chuyển hóa có hoạt tính) bởi CYP2D6. Sử dụng đồng thời quinidin với tramadol dẫn tới làm tăng nồng độ tramadol. Hậu quả lâm sàng của những phát hiện này chưa được biết đến.

+ *Sử dụng các chất giống warfarin:* Khi thích hợp về mặt y tế, nên đánh giá định kỳ thời gian prothrombin khi dùng đồng thời thuốc và các chất này do có các báo cáo về việc tăng INR (international normalized ratio - chỉ số bình thường hóa quốc tế) ở một số bệnh nhân.

+ *Sử dụng với các thuốc ức chế CYP2D6:* Các nghiên cứu tương tác thuốc *in-vitro* trên vi lập thể gan người chỉ ra rằng dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP2D6 như fluoxetin, paroxetin và amitriptylin có thể ức chế chuyển hóa tramadol.

+ *Sử dụng với cimetidin:* Sử dụng đồng thời thuốc với cimetidin chưa được nghiên cứu. Sử dụng đồng thời thuốc với cimetidin không làm thay đổi đáng kể dược động học của tramadol về mặt lâm sàng.

+ *Các thuốc đối kháng các chất chủ vận opioid (buprenorphin, nalbuphin, pentazocin):* Giảm hiệu quả giảm đau bằng cách chen cạnh tranh tại các thụ thể, dẫn đến nguy cơ xuất hiện hội chứng cai thuốc.

+ *Các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRIs) và các thuốc triptan:* Trong các trường hợp độc lập, đã có những báo cáo về hội chứng serotonin mà có sự liên hệ tạm thời với việc sử dụng tramadol trong điều trị kết hợp với các thuốc chẹn serotonin khác như các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRIs) và các thuốc triptan. Các dấu hiệu của hội chứng serotonin có thể là lú lẫn, kích động,

sốt, đổ mồ hôi, thất điều, tăng phản xạ, giật rung cơ và tiêu chảy.

+ *Các dẫn chất opioid khác (bao gồm các thuốc chống ho và các điều trị thay thế), các thuốc nhóm benzodiazepin và barbiturat:* Tăng nguy cơ suy hô hấp mà có thể dẫn đến tử vong trong các trường hợp quá liều.

Các thuốc giảm đau tác động lên hệ thần kinh trung ương khác, như các dẫn chất opioid khác (bao gồm các thuốc chống ho và các điều trị thay thế), rượu cồn, các thuốc nhóm barbiturat, benzodiazepin, các thuốc giải lo âu khác, thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm có tính an thần, thuốc kháng histamin có tính an thần, thuốc an thần kinh, các thuốc chữa tăng huyết áp tác dụng lên thần kinh trung ương, thalidomid và baclofen.

Những thuốc này có thể gây tăng ức chế thần kinh trung ương. Tác động đến sự tỉnh táo có thể gây nguy hiểm khi lái xe và vận hành máy móc.

Các thuốc khác được biết có tác dụng ức chế CYP3A4, như ketoconazol và erythromycin, có thể ức chế chuyển hóa của tramadol (khử nhóm methyl ở vị trí N), cũng có thể ức chế chuyển hóa của chất chuyển hóa khử nhóm methyl ở vị trí O có hoạt tính. Tầm quan trọng về mặt lâm sàng của những tương tác này chưa được nghiên cứu.

+ *Các thuốc giảm ngưỡng co giật, như bupropion, các thuốc chống trầm cảm ức chế tái hấp thu serotonin, các thuốc chống trầm cảm ba vòng và các thuốc an thần kinh:* Sử dụng đồng thời tramadol với các thuốc này có thể tăng nguy cơ co giật.

Tốc độ hấp thu của paracetamol có thể tăng do metoclopramid hoặc domperidon và hấp thu giảm do cholestyramin.

Trong một số lượng giới hạn các nghiên cứu, dùng chất đối kháng 5-HT₃ chống nôn ondasetron trước hoặc sau khi phẫu thuật làm tăng nhu cầu dùng tramadol ở bệnh nhân đau sau phẫu thuật.

TÁC DỤNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc, vì thuốc có thể gây ra hoa mắt chóng mặt, buồn ngủ.

QUÁ LIỀU

Biểu hiện

Thuốc là thuốc phối hợp đa thành phần. Biểu hiện lâm sàng của việc dùng thuốc quá liều có thể là các dấu hiệu hay triệu chứng của ngộ độc

tramadol, paracetamol hay của cả hai.

- Tramadol: những hậu quả nghiêm trọng của việc dùng tramadol quá liều có thể là suy hô hấp, hôn mê, co giật, ngừng tim và tử vong.

- Paracetamol: dùng liều rất cao paracetamol có thể gây độc cho gan trên một số bệnh nhân. Các triệu chứng sớm có thể xảy ra sau khi gan bị tổn thương do quá liều paracetamol gồm: kích ứng 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.

Cách xử trí:

Quá liều thuốc có thể gây chết người do quá liều nhiều thuốc, vì thế nếu có thể, nên có hội chẩn của các chuyên gia.

Mặc dù naloxon giải quyết được một số (nhưng không phải tất cả) các triệu chứng do dùng quá liều tramadol, nguy cơ co giật cũng tăng lên khi dùng cùng naloxon. Dựa vào kinh nghiệm khi sử dụng tramadol, 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 Ultracet, trước hết phải đảm bảo thông khí đầy đủ song song với các điều trị hỗ trợ chung khác. Tiến hành các biện pháp nhằm làm giảm hấp thu thuốc. Có thể gây nôn bằng cơ học hay dùng sirô ipecac nếu bệnh nhân còn tỉnh táo (còn phản xạ của hầu và họng). Uống than hoạt (1g/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 dịch đầy đủ. Chỉ định sử dụng các thuốc 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 một lượng không biết paracetamol hoặc khi nghi ngờ hay không chắc chắn về thời gian dùng thuốc nên xác định nồng độ paracetamol trong huyết tương và điều trị bằng acetylcystein. Nếu không thể định lượng và lượng paracetamol đã uống ước tính vượt quá 7,5 đến 10g đối với người lớn và thanh thiếu niên, hoặc 150mg/kg đối với trẻ em thì nên bắt đầu điều trị với N-acetylcystein và tiếp tục cho đến khi hoàn tất liệu trình điều trị.

BẢO QUẢN:

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30⁰C, tránh ánh sáng và ẩm.

HẠN DÙNG: 3 năm kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất.

TRÌNH BÀY: Hộp 2 vỉ x 10 viên

DNNK:

SẢN XUẤT BỞI:

KERN PHARMA, S.L.

Venus, 72-Poligono Industrial Colon II
08228 Tarrasa (Barcelona) Tây Ban Nha.