

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Skudexa 75 mg/25 mg viên nén bao phim

tramadol hydrochloride/dexketoprofen

Đọc kỹ hướng dẫn trước khi dùng. Để xa tầm nhìn và tầm với của trẻ em.

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ các tác dụng có hại gặp phải trong quá trình sử dụng.

Hãy hỏi bác sĩ nếu bạn cần thêm thông tin. Thuốc kê đơn.



THÀNH PHẦN

- Các hoạt chất là tramadol hydrochloride và dexketoprofen. Mỗi viên nén chứa: 75 mg tramadol hydrochloride và 25 mg dexketoprofen.
- Các thành phần khác như sau:

Lõi viên nén: cellulose vi tinh thể, tinh bột ngô gelatin hóa, croscarmellose sodium, sodium stearyl fumarate, anhydrous silica colloidal.

Màng bao phim: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, Macrogol/PEG 3350, bột talc.

Tá dược có tác dụng đã biết: mỗi viên nén có chứa 33,07 mg croscarmellose sodium và 1,83 mg sodium stearyl fumarate.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim có màu trắng ngà đến vàng nhạt, trơn dài, với một vạch chia ở một mặt và dấu khắc chữ "M" ở mặt bên kia trong vỉ thuốc gồm một mặt làm từ nhựa, một mặt bằng lá nhôm có thể cho phép đẩy viên thuốc qua.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Skudexa được phân phối trong hộp có chứa 2, 4, 10, 15, 20, 30, 50, 100 viên nén bao phim hoặc bao bì chứa 500 viên trong nhiều hộp (5 hộp x 100 viên nén bao phim)

Hộp gồm 1 vỉ x 2 viên nén, 1 vỉ x 4 viên nén, 1 vỉ x 10 viên nén, 1 vỉ x 15 viên nén, 2 vỉ x 10 viên nén, 3 vỉ x 10 viên nén, 5 vỉ x 10 viên nén, 10 vỉ x 10 viên nén, bao bì 5 hộp: mỗi hộp chứa 10 vỉ x 10 viên nén.

Có thể không phải tất cả các quy cách đóng gói được bán trên thị trường.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm Dược điều trị: Các opioid phối hợp với giảm đau không-opioid

Mã ATC: N02AJ14

Cơ chế tác dụng

Dexketoprofen là muối tromethamine của acid S-(+)-2-(3-benzoylphenyl)propionic, một thuốc giảm đau, chống viêm và hạ sốt, thuộc nhóm thuốc chống viêm không steroid (M01AE).

Cơ chế tác dụng của thuốc kháng viêm không steroid có liên quan đến việc làm giảm tổng hợp prostaglandin do ức chế con đường cyclooxygenase. Cụ thể là ức chế chuyển dạng của acid arachidonic thành các endoperoxid vòng, PGG₂ và PGH₂, những chất tạo thành các prostaglandin PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} và PGD₂ và carprostacyclin PGI₂ và các thromboxane (TxA₂ và TxB₂). Hơn

nữa, sự ức chế tổng hợp các prostaglandin có thể ảnh hưởng đến các chất trung gian gây viêm khác như các kinin, gây ra tác động gián tiếp bổ sung vào các tác dụng trực tiếp.

Dexketoprofen đã được chứng minh là một chất ức chế đối với hoạt tính COX-1 và COX-2 ở động vật thực nghiệm và ở người.

Tramadol hydrochlorid là một thuốc giảm đau opioid tổng hợp tác dụng trung ương. Đây là một chất chủ vận từng phần, không chọn lọc của các thụ thể μ -, δ - và κ -opioid với ái lực cao hơn đối với thụ thể μ . Hoạt tính opioid là do cả ái lực liên kết thấp của chất mẹ và ái lực liên kết cao hơn của chất chuyển hóa O-demethyl M1 với thụ thể μ -opioid. Trong các mô hình trên động vật, M1 mạnh hơn so với tramadol đến 6 lần trong tác dụng giảm đau và mạnh hơn 200 lần trong liên kết μ -opioid. Tác dụng giảm đau của tramadol chỉ bị đối kháng một phần bởi chất đối kháng opioid naloxone trong một số thử nghiệm trên động vật. Sự đóng góp tương đối của cả tramadol và M1 để giảm đau ở người, phụ thuộc vào nồng độ của mỗi chất trong huyết tương.

Tramadol cho thấy có tác dụng ức chế tái hấp thu norepinephrine và serotonin *in vitro*, như một số thuốc giảm đau opioid khác. Những cơ chế này có thể đóng góp một cách độc lập vào tác dụng giảm đau chung của tramadol.

Tramadol có tác dụng giảm ho. Ngược lại với morphin, trên một phạm vi rộng, liều giảm đau của tramadol không có tác dụng ức chế hô hấp. Ngoài ra nhu động dạ dày ruột ít bị ảnh hưởng. Các tác dụng trên hệ tim mạch có xu hướng yếu. Hiệu lực của tramadol được báo cáo là khoảng 1/10 (một phần mười) đến 1/6 (một phần sáu) hiệu lực của morphine

Tác dụng dược lực

Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã cho thấy một sự tương tác hiệp đồng giữa các thành phần hoạt chất quan sát trong cả hai mô hình gây viêm cấp tính và mãn tính và gợi ý rằng liều thấp của từng thành phần hoạt chất cho phép có được tác dụng giảm đau hiệu quả.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Các nghiên cứu lâm sàng thực hiện trên một số mô hình đau cảm thụ từ trung bình đến nặng (kể cả đau răng, đau thân thể và đau nội tạng) đã chứng minh hoạt động giảm đau hiệu quả của Skudexa.

Trong một nghiên cứu đa liều, mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng song song trên 606 bệnh nhân đau từ mức trung bình đến nặng sau khi cắt bỏ tử cung trong ổ bụng, tuổi trung bình 47,6 (khoảng dao động từ 25-73), hiệu quả giảm đau của dạng phối hợp so với các thành phần riêng lẻ được đánh giá bởi các giá trị trung bình của tổng các giá trị khác biệt về cường độ đau trong khoảng thời gian 8 giờ (sum of pain intensity difference - SPID8) sau liều đầu tiên của thuốc nghiên cứu, với cường độ đau được đánh giá trên thang điểm cường độ đau dạng nhìn 100mm (visual analogue scale -VAS). Giá trị SPID cao hơn cho thấy hiệu quả giảm đau lớn hơn. Việc điều trị với Skudexa có tác dụng giảm đau lớn hơn đáng kể so với những thành phần riêng lẻ khi dùng ở cùng một liều lượng (dexketoprofen 25 mg) hoặc với liều cao hơn (tramadol 100mg), và các kết quả như sau: Skudexa (241,8), dexketoprofen 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3).

Trong 8 giờ đầu tiên sau khi dùng Skudexa, các bệnh nhân đã báo cáo có cường độ đau thấp hơn đáng kể (giá trị trung bình PI-VAS = 33,6) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$) so với dexketoprofen 25 mg (giá trị trung bình PI-VAS = 42,6) và tramadol 100 mg (giá trị trung bình PI-

VAS = 42,9). Hiệu quả giảm đau vượt trội cũng đã được chứng minh trong khoảng thời gian 56 giờ sau khi dùng theo một chế độ đa liều, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$) giữa Skudexa và dexketoprofen 25 mg (-8,4) và tramadol 100 mg (-5,5), trên quần thể ITT, là quần thể đã loại trừ các bệnh nhân không được điều trị một liều đầu tiên là thuốc giảm đau.

Bệnh nhân được điều trị bằng Skudexa cần dùng thuốc giảm đau giải cứu ít hơn để kiểm soát cơn đau (11,8% bệnh nhân so với 21,3% ($p = 0,0104$) và 21,4% ($p = 0,0097$) ở nhóm dexketoprofen 25mg và tramadol 100mg, tương ứng). Khi tính đến tác động của việc sử dụng thuốc giải cứu, tác dụng giảm đau vượt trội của Skudexa khi dùng đa liều trong khoảng thời gian đến hơn 56 giờ trở nên rõ ràng hơn, đạt được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = < 0,0001$ trong PI-VAS, tốt hơn ở nhóm Skudexa so với dexketoprofen (-11,0) và tramadol (-9,1).

Trong một nghiên cứu đa liều, mù đôi, ngẫu nhiên, nhóm đối chứng song song trên 641 bệnh nhân bị đau mức độ từ trung bình đến nặng sau khi phẫu thuật thay khớp háng tuổi trung bình 61,9 (khoảng dao động từ 29 đến 80), hiệu quả giảm đau của phối hợp so với các thành phần riêng lẻ được đánh giá trong khoảng thời gian đến hơn 8 giờ sau liều đầu tiên của thuốc nghiên cứu (SPID8). Việc điều trị với Skudexa tạo ra một tác dụng giảm đau lớn hơn đáng kể những thành phần riêng lẻ khi dùng cùng mức liều (dexketoprofen 25mg) hoặc với mức liều cao hơn (tramadol 100mg); Skudexa (246,9), dexketoprofen 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6). Trong 8 giờ đầu tiên sau khi dùng Skudexa, bệnh nhân đã báo cáo có cường độ đau thấp hơn đáng kể (giá trị trung bình PI-VAS = 26,3) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$) so với dexketoprofen 25 mg (giá trị trung bình PI-VAS = 33,6) và tramadol 100 mg (giá trị trung bình PI-VAS = 33,7).

Hiệu quả giảm đau vượt trội cũng đã được chứng minh trong khoảng thời gian lên tới 56 giờ sau khi dùng chế độ đa liều trên quần thể ITT, quần thể đã loại trừ những bệnh nhân không được điều trị một liều đầu tiên là thuốc giảm đau, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$) giữa Skudexa và dexketoprofen 25 mg (-8,1) và tramadol 100 mg (-6,3), tương ứng.

Tỷ lệ bệnh nhân cần dùng thuốc giải cứu để kiểm soát cơn đau là 15,5% ở nhóm Skudexa, so với 28,0% ($p = 0,0017$) và 25,2% ($p = 0,0125$) ở nhóm dexketoprofen 25 mg và tramadol 100 mg, tương ứng. Khi tính đến tác động của việc sử dụng thuốc giải cứu, tác dụng giảm đau vượt trội của Skudexa khi sử dụng đa liều trong khoảng thời gian đến hơn 56 giờ trở nên rõ ràng hơn, đạt tới sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = < 0,0001$) trong PI-VAS, tốt hơn ở nhóm Skudexa so với dexketoprofen (-10,4) và tramadol (-8,3).

Quần thể bệnh nhân trẻ em

Cơ quan y tế châu Âu đã miễn yêu cầu nộp các kết quả nghiên cứu với Skudexa trên tất cả các phân nhóm của quần thể bệnh nhân trẻ em trong điều trị đau cấp, mức độ trung bình đến nặng (xem phần **Liều lượng và cách dùng** về thông tin sử dụng thuốc trên trẻ em).

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dùng đồng thời dexketoprofen và tramadol không có ảnh hưởng trên các thông số dược động học của một trong hai thành phần ở người khỏe mạnh.

Ở người lớn khỏe mạnh bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương dexketoprofen và tramadol đạt được lần lượt trong khoảng 30 phút (khoảng 15-60 phút) và 1,6-2 giờ.

Dexketoprofen

Hấp thu

Sau khi uống của dexketoprofen, C_{max} đạt được sau 30 phút (khoảng 15-60 phút).

Khi dùng đồng thời với thức ăn, AUC không thay đổi, tuy nhiên C_{max} của dexketoprofen giảm và tốc độ hấp thu của thuốc bị trì hoãn (tăng t_{max}).

Phân bố

Các giá trị nửa đời phân bố và nửa đời thải trừ của dexketoprofen lần lượt là 0,35 và 1,65 giờ. Như với các thuốc khác có tỷ lệ liên kết protein huyết tương cao (99%), thể tích phân bố có giá trị trung bình dưới 0,25 l/kg.

Trong các nghiên cứu dược động học đa liều, đã quan sát thấy rằng AUC sau khi dùng lần cuối cùng là không khác với giá trị sau khi dùng một liều duy nhất, cho thấy rằng không xảy ra tích lũy thuốc.

Chuyển dạng sinh học và thải trừ

Sau khi uống dexketoprofen chỉ có dạng đồng phân S-(+) thu được trong nước tiểu, chứng minh rằng không có chuyển đổi thành dạng đồng phân R-(-) xảy ra ở người.

Các con đường thải trừ chính của dexketoprofen là liên hợp glucuronide sau đó thải trừ qua thận.

Tramadol

Hấp thu

Hơn 90% tramadol được hấp thu sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là khoảng 70%, không phụ thuộc vào việc có dùng đồng thời với thức ăn hay không.

Sự khác biệt giữa tỷ lệ tramadol được hấp thu và dạng không chuyển hóa trong hệ tuần hoàn có thể là do chuyển hóa vòng đầu thấp. Ảnh hưởng của chuyển hóa vòng đầu sau khi uống tối đa là 30%.

Tramadol có ái lực mô cao ($V_{d, \beta} = 203 \pm 40$ l). Liên kết protein là khoảng 20%.

Sau khi cho người tình nguyện trẻ, khỏe mạnh uống một liều duy nhất tramadol 100mg dạng viên nang hoặc viên nén, nồng độ trong huyết tương đã được phát hiện trong khoảng 15 đến 45 phút với C_{max} trung bình 280 đến 208 mcg/L và T_{max} 1,6 đến 2 giờ.

Phân bố

Tramadol qua được hàng rào máu-não và hàng rào rau thai. Một lượng rất nhỏ hoạt chất và dẫn xuất O-desmethyl của nó được tìm thấy trong sữa mẹ (lần lượt là 0,1% và 0,02% của liều đã dùng).

Biến đổi sinh học

Ở người tramadol chủ yếu được chuyển hóa bằng cách demethyl hóa ở vị trí N và O và sau đó liên hợp các sản phẩm O-demethyl hóa với acid glucuronic. Chỉ có O-desmethyltramadol có hoạt tính dược lý. Có sự khác biệt đáng kể giữa các cá thể về số lượng các chất chuyển hóa khác. Cho đến nay, mười một chất chuyển hóa đã được tìm thấy trong nước tiểu. Các thí nghiệm trên động vật đã chỉ ra rằng O-desmethyltramadol mạnh hơn chất mẹ 2 – 4 lần. Nửa đời $t_{1/2\beta}$ của nó (nghiên cứu trên 6 người tình nguyện khỏe mạnh) là 7,9 giờ (dao động từ 5,4-9,6 giờ) và xấp xỉ nửa đời của tramadol.

Sự ức chế của một hoặc cả hai isoenzyme P450, CYP3A4 và CYP2D6, những isoenzyme tham gia vào quá trình chuyển hóa của tramadol, có thể ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của tramadol hoặc chất chuyển hóa có hoạt tính của nó.

Thải trừ

Nửa đời thải trừ $t_{1/2\beta}$ là khoảng 6 giờ, không phân biệt cách dùng. Ở những bệnh nhân trên 75 tuổi, nửa đời thải trừ có thể kéo dài khoảng 1,4 lần.

Tramadol và các chất chuyển hóa của nó gần như được bài xuất hoàn toàn qua thận. Bài xuất qua nước tiểu tích lũy chiếm 90% tổng số hoạt tính phóng xạ của liều dùng. Trong trường hợp suy giảm chức năng gan và thận, nửa đời thải trừ có thể kéo dài một chút. Ở những bệnh nhân xơ gan, nửa đời thải trừ đã được xác định là $13,3 \pm 4,9$ giờ (tramadol) và $18,5 \pm 9,4$ giờ (O-desmethyiltramadol), và trong một trường hợp ngoại lệ, lần lượt là 22,3 giờ và 36 giờ. Ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin <5 ml/phút) các giá trị lần lượt là $11 \pm 3,2$ giờ và $16,9 \pm 3$ giờ, và trong một trường hợp ngoại lệ là 19,5 giờ và 43,2 giờ.

Độ tuyến tính / phi tuyến tính

Tramadol có được động học tuyến tính trong khoảng liều điều trị.

Mối quan hệ giữa nồng độ trong huyết thanh và tác dụng giảm đau là phụ thuộc vào liều, nhưng thay đổi đáng kể trong một số trường hợp cá biệt. Nồng độ huyết thanh từ 100 - 300 ng/ml thường có hiệu quả.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Dạng thuốc phối hợp của hai hoạt chất tramadol hydrochloride và dexketoprofen.

Dữ liệu tiền lâm sàng của dạng phối hợp này cho thấy chưa có tác hại đặc biệt nào trên người theo các nghiên cứu quy ước về dược lý học an toàn và độc tính liều nhắc lại.

Dạng thuốc phối hợp của hai hoạt chất tramadol hydrochloride và dexketoprofen không có ảnh hưởng đáng kể đến hệ tim mạch trên các nghiên cứu *in-vitro* & *in-vivo*. Người ta quan sát thấy dạng phối hợp có hiệu quả trên hệ tiêu hóa kém hơn so với dùng tramadol đơn thuần.

Trong một nghiên cứu về độc tính mạn kéo dài 13 tuần trên chuột cống, chỉ số NOAEL (nồng độ không quan sát thấy tác dụng không mong muốn) của dexketoprofen là 6 mg/kg/ngày và tramadol là 36 mg/kg/ngày (liều thử cao nhất) khi dùng đơn trị liệu hoặc khi phối hợp (đối với người, AUC tại NOAEL sau khi dùng liều đơn là 25,1 lần và 1,38 lần tương ứng với liều đơn 25mg dexketoprofen và 75mg tramadol).

Không quan sát thấy độc tính mới hoặc độc tính khác từ các nghiên cứu trước đó của tramadol hoặc dexketoprofen.

Dexketoprofen

Dữ liệu tiền lâm sàng của dexketoprofen cho thấy chưa có tác hại đặc biệt nào trên người theo các nghiên cứu quy ước về dược lý học an toàn và độc tính liều nhắc lại, độc tính trên gen, độc tính trên khả năng sinh sản và dược lý học miễn dịch. Các nghiên cứu về độc tính mạn đã được tiến hành trên chuột nhắt và khi đã chỉ ra chỉ số NOAEL là 3 mg/kg/ngày. Các tác dụng không mong muốn chủ yếu được quan sát thấy ở liều cao là trợt và loét đường tiêu hóa, tác dụng không mong muốn này phụ thuộc vào liều lượng.

Tramadol

Các nghiên cứu về huyết học, hóa dược – lâm sàng, và mô học khi dùng tramadol đường uống và tiêm liều nhắc lại trong suốt 6 đến 26 tuần cho chuột cống và chó và đường uống trong suốt 12 tháng trên chó cho thấy không có dấu hiệu nào về sự thay đổi liên quan đến hoạt chất nghiên cứu.

Biến chứng trên hệ thần kinh trung ương cũng chỉ xảy ra ở liều cao hơn đáng kể so với liều điều trị, bao gồm: trạng thái bất an, tăng tiết nước bọt, co giật và giảm cân. Liều uống của chuột cống và chó dung nạp với thuốc mà không xảy ra tác dụng không mong muốn tương ứng là 20 mg/kg và 10mg/kg; liều đặt trực tràng cho chó là 20 mg/kg.

Ở chuột cống, liều tramadol cao hơn 50mg/kg/ngày gây độc tính và làm tăng nguy cơ gây chết ở chuột sơ sinh. Ngoài ra cũng có báo cáo về sự chậm phát triển như rối loạn phát triển xương, chậm mờ mắt. Khả năng sinh sản của chuột đực không bị ảnh hưởng. Sau khi uống liều cao (trên 50 mg/kg/ngày) chuột cái bị giảm khả năng sinh đẻ. Ở thỏ, cũng có báo cáo về độc tính ở liều trên 125mg/kg và báo cáo bất thường về xương ở thỏ con.

Trong một số nghiên cứu *in-vitro*, có một số dấu hiệu về sự biến đổi gen. Trong nghiên cứu *in-vivo* thì không thấy dấu hiệu này.

Theo các dữ liệu cho đến nay, tramadol có thể được phân loại vào nhóm thuốc không gây biến đổi gen.

Các nghiên cứu về khả năng gây khối u của tramadol hydrochloride đã được tiến hành trên chuột cống và chuột nhắt. Nghiên cứu trên chuột cống cho thấy chưa có bằng chứng nào về việc tăng nồng độ được chất gây tăng tỷ lệ xuất hiện khối u. Trong một nghiên cứu ở chuột nhắt cho thấy có tỷ lệ về sự bất thường ở tế bào gan ở chuột đực (phụ thuộc vào liều lượng, tăng không đáng kể ở liều từ 15mg/kg trở lên) và gia tăng xuất hiện khối u phổi ở chuột cái tại tất cả các liều (đáng kể, không phụ thuộc vào liều).

CHỈ ĐỊNH

Điều trị ngắn hạn triệu chứng của cơn đau cấp mức độ trung bình đến nặng ở bệnh nhân người lớn cần phải sử dụng phối hợp tramadol và dexketoprofen.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn:

Liều khuyến cáo là một viên (tương đương với 75 mg tramadol hydrochloride và 25 mg dexketoprofen). Có thể dùng các liều bổ sung khi cần thiết, với khoảng thời gian giữa các liều tối thiểu là 8 giờ. Tổng liều hàng ngày không nên vượt quá ba viên mỗi ngày (tương ứng với 225 mg tramadol hydrochloride và 75 mg dexketoprofen).

Skudexa chỉ được sử dụng ngắn hạn và việc điều trị phải được giới hạn nghiêm ngặt trong giai đoạn có triệu chứng và trong bất cứ trường hợp nào không được quá 5 ngày. Chuyển sang một thuốc giảm đau đơn thành phần cần được xem xét theo cường độ đau và đáp ứng của bệnh nhân.

Có thể giảm thiểu các tác dụng không mong muốn bằng cách sử dụng số liều thấp nhất trong thời gian ngắn nhất cần để kiểm soát các triệu chứng (Xem phần **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng**).

Người cao tuổi:

Ở những bệnh nhân cao tuổi, liều ban đầu khuyến cáo là một viên; có thể sử dụng các liều bổ sung khi cần thiết với khoảng cách giữa các liều tối thiểu là 8 giờ và không vượt quá tổng liều hàng ngày 2 viên (tương ứng với 150 mg tramadol hydrochloride và 50 mg dexketoprofen). Liều có thể tăng

lên đến tối đa là 3 viên mỗi ngày như khuyến cáo cho quần thể người lớn nói chung, chỉ sau khi đã xác định chắc chắn là có dung nạp tốt.

Dữ liệu còn hạn chế ở những bệnh nhân trên 75 tuổi, do đó SKUDEXA nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này (Xem phần **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng**).

Bệnh nhân suy gan:

Bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ đến trung bình nên bắt đầu điều trị với số liều giảm (tổng liều hàng ngày 2 viên Skudexa) và được theo dõi chặt chẽ.

Không nên sử dụng Skudexa ở bệnh nhân có rối loạn chức năng gan nặng (xem phần **Chống chỉ định**).

Bệnh nhân suy thận:

Tổng liều hàng ngày ban đầu nên được giảm xuống 2 viên Skudexa ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm nhẹ (độ thanh thải creatinine 60-89 ml/phút) (Xem phần **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng**).

Không nên sử dụng Skudexa ở những bệnh nhân rối loạn chức năng thận mức độ từ trung bình đến nặng (độ thanh thải creatinin ≤ 59 ml/phút) (xem phần **Chống chỉ định**).

Bệnh nhân trẻ em:

An toàn và hiệu quả của Skudexa ở trẻ em và thanh thiếu niên chưa được thiết lập. Hiện không có dữ liệu.

Vì vậy, không nên sử dụng Skudexa ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Skudexa phải được uống với một lượng đủ chất lỏng (ví dụ: một ly nước). Dùng đồng thời với thức ăn làm chậm tốc độ hấp thu của thuốc (xem phần **Các đặc tính dược động học**), để có tác dụng nhanh hơn, có thể uống các viên nén ít nhất 30 phút trước khi ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Các chống chỉ định được báo cáo đối với dexketoprofen và tramadol dưới dạng các thuốc đơn thành phần.

Không được dùng Dexketoprofen trong các trường hợp sau:

- quá mẫn với dexketoprofen, với bất kỳ NSAID nào khác, hoặc với bất kỳ tá dược nào;
- bệnh nhân mà các thuốc có tác dụng tương tự (ví dụ acid acetylsalicylic, hoặc các NSAID khác) gây ra các cơn hen cấp, co thắt phế quản, viêm mũi cấp tính, hoặc gây polyp mũi, nổi mày đay hoặc phù thần kinh – mạch;
- bệnh nhân đã bị dị ứng ánh sáng hoặc phản ứng độc ánh sáng trong quá trình điều trị với ketoprofen hoặc các fibrat;
- bệnh nhân bị loét dạ dày tá tràng/xuất huyết tiêu hóa hoạt động hoặc có tiền sử loét hoặc thủng đường tiêu hóa có xuất huyết;

- bệnh nhân có tiền sử xuất huyết hoặc thủng đường tiêu hóa, liên quan đến điều trị NSAIDs trước đây;
- bệnh nhân bị khó tiêu chức năng mạn tính;
- bệnh nhân đang bị xuất huyết hoặc có các rối loạn xuất huyết khác;
- bệnh nhân bị bệnh Crohn hoặc viêm loét đại tràng chảy máu;
- bệnh nhân suy tim nặng;
- bệnh nhân có rối loạn chức năng thận từ trung bình đến nặng (độ thanh thải creatinine <59 ml/phút);
- bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan (Child-Pugh C);
- bệnh nhân bị bệnh lý xuất huyết và các rối loạn đông máu khác;
- bệnh nhân mất nước nặng (do nôn mửa, tiêu chảy hoặc uống ít nước).

Không được dùng tramadol trong các trường hợp sau:

- mẫn cảm với tramadol hoặc với bất kỳ tá dược nào;
- trong tình trạng ngộ độc cấp tính với rượu, thuốc ngủ, thuốc giảm đau, các opioid hoặc các thuốc hướng thần;
- ở các bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế MAO, hoặc đã dùng các thuốc này trong vòng 14 ngày qua (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**);
- ở các bệnh nhân động kinh không kiểm soát được đầy đủ bằng cách điều trị (xem phần **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng**);
- Úc chế hô hấp nặng.

Skudexa chống chỉ định trong thời gian mang thai và cho con bú (xem phần **Sự sinh sản, mang thai và cho con bú**).

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Các cảnh báo đặc biệt và thận trọng được báo cáo đối với dexketoprofen và tramadol dưới dạng các thuốc đơn thành phần.

Dexketoprofen

Dùng thận trọng ở các bệnh nhân có tiền sử dị ứng.

Cần tránh sử dụng đồng thời dexketoprofen với các NSAID khác bao gồm cả các chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

Các tác dụng không mong muốn có thể được giảm thiểu bằng cách sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất cần thiết để kiểm soát các triệu chứng (xem phần **Liều dùng và cách dùng**, và các nguy cơ trên hệ tiêu hóa và tim mạch dưới đây).

An toàn trên đường tiêu hóa

Xuất huyết, loét hoặc thủng đường tiêu hóa, có thể gây tử vong đã được báo cáo với tất cả các NSAIDs ở bất cứ thời điểm nào trong quá trình điều trị, có hoặc không có kèm theo các triệu chứng cảnh báo hoặc tiền sử trước đó của các biến chứng tiêu hoá nghiêm trọng. Khi xuất huyết hoặc loét

đường tiêu hóa xảy ra ở bệnh nhân dùng dexketoprofen, nên ngưng điều trị.

Nguy cơ xuất huyết, loét hoặc thủng đường tiêu hóa cao hơn khi tăng liều NSAID, ở những bệnh nhân có tiền sử bị loét, đặc biệt nếu có biến chứng xuất huyết hoặc thủng (xem phần **Chống chỉ định**) và ở người cao tuổi.

Cũng như tất cả NSAID, cần phải xác định bất kỳ tiền sử viêm thực quản, viêm dạ dày và/hoặc loét dạ dày tá tràng để đảm bảo điều trị hoàn toàn các bệnh lý này trước khi bắt đầu điều trị với dexketoprofen. Bệnh nhân có triệu chứng đường tiêu hóa hoặc tiền sử bệnh đường tiêu hóa nên được theo dõi về rối loạn tiêu hóa, đặc biệt là xuất huyết tiêu hóa.

Các NSAID nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh đường tiêu hóa (viêm loét đại tràng chảy máu, bệnh Crohn) vì tình trạng của họ có thể trầm trọng hơn (xem phần **Tác dụng không mong muốn**).

Điều trị phối hợp với các thuốc bảo vệ (ví dụ misoprostol hoặc thuốc ức chế bơm proton) cần được cân nhắc đối với những bệnh nhân này, và đối với những bệnh nhân cần dùng đồng thời với acid acetylsalicylic liều thấp, hoặc các thuốc khác có thể làm tăng nguy cơ trên đường tiêu hóa (xem phần dưới và phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

Bệnh nhân có tiền sử bị độc tính trên đường tiêu hóa, đặc biệt là người cao tuổi, nên báo cáo bất kỳ triệu chứng bất thường nào ở vùng bụng (nhất là xuất huyết tiêu hóa) đặc biệt là trong giai đoạn đầu điều trị.

Cần thận trọng ở các bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc có thể làm tăng nguy cơ bị loét hoặc chảy máu, như các corticosteroid đường uống, các thuốc chống đông như warfarin, các chất ức chế tái thu hồi serotonin chọn lọc hoặc các thuốc chống kết tập tiểu cầu như acid acetylsalicylic (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

An toàn trên thận

Cần thận trọng ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Ở những bệnh nhân này, việc sử dụng các NSAID có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận, giữ nước và phù. Cần thận trọng ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc lợi tiểu hoặc những người có thể bị giảm thể tích máu do có nguy cơ tăng độc tính trên thận.

Cần đảm bảo bù dịch đầy đủ trong quá trình điều trị để tránh mất nước và có thể làm tăng độc tính trên thận.

Cũng như tất cả các NSAID, thuốc có thể làm tăng nồng độ urea nitrogen và creatinine trong huyết tương. Cũng như những chất ức chế tổng hợp prostaglandin khác, thuốc có thể gây ra các tác dụng có hại đối với hệ thống thận có thể dẫn đến viêm cầu thận, viêm thận kẽ, hoại tử nhú thận, hội chứng thận hư và suy thận cấp.

An toàn trên gan

Cần thận trọng ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Cũng giống như các NSAID khác, thuốc có thể làm tăng nhẹ thoáng qua một số thông số về gan, và tăng đáng kể Aspartate transaminase (AST) còn gọi là serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) và Alanine transaminase (ALT), còn gọi là serum glutamic-pyruvic transaminase (SGPT). Trong trường hợp có sự gia tăng đáng kể các thông số này, phải ngừng dùng thuốc.

An toàn trên hệ tim mạch và mạch máu não

Cần theo dõi và tư vấn thích hợp cho những bệnh nhân có tiền sử cao huyết áp và/hoặc suy tim sung huyết mức độ nhẹ đến trung bình do giữ nước và phù đã được báo cáo có liên quan đến điều trị NSAID. Cần thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim, đặc biệt là những người có các đợt suy tim trước đây vì có tăng nguy cơ gây khởi phát suy tim.

Các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng và dịch tễ học cho thấy việc sử dụng một số NSAID (đặc biệt ở liều cao và điều trị kéo dài) có thể làm tăng nhẹ nguy cơ các biến cố huyết khối động mạch (ví dụ nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ). Hiện chưa có đủ dữ liệu để loại trừ nguy cơ như vậy đối với dexketoprofen.

Bệnh nhân bị tăng huyết áp không kiểm soát được, suy tim sung huyết, bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh động mạch ngoại biên, và/hoặc bệnh mạch não chỉ nên được điều trị với dexketoprofen sau khi đã cân nhắc cẩn thận. Cũng cần phải cân nhắc tương tự trước khi bắt đầu điều trị dài hạn cho các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ bị bệnh tim mạch (ví dụ như tăng huyết áp, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc lá).

Tất cả các NSAID không chọn lọc có thể ức chế sự kết tập tiểu cầu và kéo dài thời gian chảy máu thông qua ức chế tổng hợp prostaglandin. Do đó, không khuyến cáo sử dụng dexketoprofen ở những bệnh nhân đang điều trị bằng liệu pháp khác có ảnh hưởng đến đông máu, chẳng hạn như warfarin hoặc các coumarin hoặc heparin (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

Nguy cơ huyết khối tim mạch:

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), không phải aspirin, dùng đường toàn thân, có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố huyết khối tim mạch, bao gồm cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ, có thể dẫn đến tử vong. Nguy cơ này có thể xuất hiện sớm trong vài tuần đầu dùng thuốc và có thể tăng lên theo thời gian dùng thuốc. Nguy cơ huyết khối tim mạch được ghi nhận chủ yếu ở liều cao.

Bác sĩ cần đánh giá định kỳ sự xuất hiện của các biến cố tim mạch, ngay cả khi bệnh nhân không có các triệu chứng tim mạch trước đó. Bệnh nhân cần được cảnh báo về các triệu chứng của biến cố tim mạch nghiêm trọng và cần thăm khám bác sĩ ngay khi xuất hiện các triệu chứng này.

Để giảm thiểu nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi, cần sử dụng Skudexa ở liều hàng ngày thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất có thể.

Các phản ứng trên da

Các phản ứng trên da nghiêm trọng, một số trong đó gây tử vong, bao gồm viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson, và hoại tử biểu bì nhiễm độc, liên quan đến việc sử dụng các NSAID, rất hiếm khi được báo cáo (xem phần **Tác dụng không mong muốn**). Bệnh nhân dường như có nguy cơ cao nhất về các phản ứng này trong giai đoạn sớm của điều trị, khởi phát phản ứng xảy ra trong tháng điều trị đầu tiên ở phần lớn các trường hợp. Nên ngừng ngay dexketoprofen khi lần đầu xuất hiện phát ban da, tổn thương niêm mạc, hoặc bất kỳ dấu hiệu nào của quá mẫn.

Người cao tuổi

Người cao tuổi có tăng tần suất các phản ứng có hại đối với các NSAID đặc biệt là xuất huyết và thủng đường tiêu hóa có thể gây tử vong (xem phần **Liều dùng và cách dùng**). Những bệnh nhân này nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất hiện có.

Người cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận, tim mạch hoặc gan (xem phần **Liều dùng và cách dùng**).

Che dấu triệu chứng của nhiễm khuẩn:

Dexketoprofen có thể làm che dấu các triệu chứng của nhiễm khuẩn, có thể dẫn đến việc trì hoãn khởi đầu điều trị thích hợp và do vậy làm nhiễm khuẩn nặng thêm.

Quan sát cho thấy viêm phổi mắc phải do nhiễm khuẩn cộng đồng và biến chứng nhiễm khuẩn do thùy đậu. Khi dùng thuốc này để điều trị giảm đau liên quan đến nhiễm khuẩn, nên kiểm soát tình trạng nhiễm khuẩn. Bệnh nhân điều trị ngoại trú cần xin tư vấn của bác sĩ nếu bệnh dai dẳng hoặc nặng thêm

Các thông tin khác:

Cần thận trọng đặc biệt đối với bệnh nhân bị:

- rối loạn chuyển hóa porphyrin bẩm sinh (ví dụ: cơn rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp tính cách hồi)
- mất nước
- ngay sau phẫu thuật lớn.

Các phản ứng quá mẫn cấp tính nghiêm trọng (ví dụ như sốc phản vệ) đã rất hiếm khi được quan sát thấy. Phải ngừng điều trị khi có những dấu hiệu đầu tiên của phản ứng quá mẫn nghiêm trọng sau khi dùng dexketoprofen. Tùy thuộc vào các triệu chứng, các chuyên gia y tế phải áp dụng ngay các thủ thuật y khoa cần thiết.

Bệnh nhân bị hen phế quản kèm theo viêm mũi mạn tính, viêm xoang mạn tính, và/hoặc polyp mũi có nguy cơ cao hơn bị dị ứng với acid acetylsalicylic và/hoặc các NSAID so với các bệnh nhân còn lại của quần thể. Việc sử dụng thuốc này có thể gây ra các cơn hen hoặc co thắt phế quản, đặc biệt đối với những người dị ứng với acid acetylsalicylic hoặc NSAID (xem phần **Chống chỉ định**).

Đặc biệt, thùy đậu có thể là nguyên nhân của các biến chứng nhiễm trùng da và mô mềm nghiêm trọng. Cho đến nay, không thể loại trừ được vai trò đóng góp của các NSAID trong việc làm trầm trọng thêm các nhiễm trùng này. Vì vậy, nên tránh sử dụng dexketoprofen trong trường hợp bệnh thùy đậu.

Dexketoprofen nên được dùng thận trọng với những bệnh nhân bị rối loạn về tạo máu, lupus ban đỏ hệ thống hoặc bệnh mô liên kết.

Như các NSAID khác, dexketoprofen có thể che dấu các triệu chứng của các bệnh nhiễm trùng.

Bệnh nhân trẻ em

An toàn và hiệu quả của Skudexa ở trẻ em và thanh thiếu niên chưa được thiết lập. Do đó không nên dùng Skudexa ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Tramadol

Tramadol nên được sử dụng với sự thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân nghiện, bệnh nhân bị chấn thương ở đầu, sốc, giảm độ tỉnh táo không rõ nguồn gốc, rối loạn trung tâm hoặc chức năng hô hấp, hoặc tăng áp lực nội sọ.

Ở những bệnh nhân nhạy cảm với các opiat, nên sử dụng thuốc này thận trọng.

Cần lưu ý khi điều trị cho bệnh nhân bị ức chế hô hấp hoặc nếu dùng đồng thời các thuốc ức chế thần kinh trung ương (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**) hoặc nếu liều dùng cao hơn đáng kể so với liều lượng khuyến cáo (xem phần **Quá liều**), do không thể loại trừ ức chế hô hấp trong những trường hợp này.

Có giât đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng tramadol ở các mức liều khuyến cáo. Nguy cơ có thể tăng lên khi liều tramadol vượt quá giới hạn trên của liều hàng ngày được khuyến cáo (400 mg).

Ngoài ra, tramadol có thể làm tăng nguy cơ động kinh ở các bệnh nhân đang dùng các thuốc khác có tác dụng giảm ngưỡng co giât (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**). Bệnh nhân bị động kinh hoặc những người dễ bị co giât nên chỉ nên được điều trị bằng tramadol nếu có những tình huống bắt buộc.

Có thể xuất hiện dung nạp, nghiện tâm lý và thể chất đặc biệt khi sử dụng lâu dài. Ở những bệnh nhân có xu hướng lạm dụng hoặc lệ thuộc thuốc, điều trị với tramadol chỉ nên được thực hiện trong thời gian ngắn dưới sự giám sát y tế nghiêm ngặt. Khi bệnh nhân không còn cần điều trị với tramadol, có thể nên giảm liều dần dần để ngăn ngừa các triệu chứng ngưng thuốc.

Rủi ro khi sử dụng đồng thời các loại thuốc an thần như benzodiazepine hoặc các loại thuốc tương tự:

Sử dụng đồng thời Skudexa và các loại thuốc an thần như benzodiazepine hoặc các thuốc tương tự có thể dẫn đến tình trạng an thần, ức chế hô hấp, hôn mê và tử vong. Do những rủi ro này, chỉ kê đơn đồng thời với những loại thuốc an thần này cho những bệnh nhân không có lựa chọn điều trị thay thế. Nếu quyết định sử dụng Skudexa đồng thời với các loại thuốc an thần, nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian điều trị càng ngắn càng tốt.

Người bệnh cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của suy hô hấp và dùng thuốc an thần. Về mặt này, nên thông báo cho bệnh nhân và người chăm sóc của họ biết về các triệu chứng này (xem phần **Tương tác với các sản phẩm thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

Hội chứng serotonin

Hội chứng serotonin, một tình trạng có khả năng đe dọa tính mạng, đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng tramadol kết hợp với các thuốc serotonergic khác hoặc chỉ dùng tramadol đơn trị liệu (xem phần **Tương tác thuốc khác và các dạng tương tác khác**, phần **Tác dụng không mong muốn và phần Quá liều**).

Nếu điều trị đồng thời với các thuốc serotonergic khác được bảo đảm về mặt lâm sàng, nên theo dõi cẩn thận bệnh nhân, đặc biệt trong thời gian bắt đầu điều trị và khi tăng liều.

Các triệu chứng của hội chứng serotonin có thể bao gồm thay đổi trạng thái tâm thần, rối loạn tự chủ, bất thường thần kinh cơ và / hoặc các triệu chứng tiêu hóa.

Nếu nghi ngờ có hội chứng serotonin, nên xem xét giảm liều hoặc ngừng điều trị tùy theo mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng. Việc ngừng sử dụng thuốc serotonergic thường mang lại sự cải thiện nhanh chóng.

Rối loạn nhịp thở liên quan đến giấc ngủ

Opioid có thể gây rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ bao gồm ngưng thở khi ngủ (central sleep apnoea_CSA) và giảm oxy máu liên quan đến giấc ngủ. Sử dụng opioid làm tăng nguy cơ ngưng

thở khi ngủ và phụ thuộc vào liều lượng. Ở những bệnh nhân có ngưng thở khi ngủ, hãy xem xét giảm tổng liều opioid.

Suy thượng thận

Thuốc giảm đau opioid đôi khi có thể gây suy thượng thận hồi phục cần phải theo dõi và sử dụng liệu pháp điều trị thay thế glucocorticoid. Các triệu chứng của suy tuyến thượng thận cấp tính hoặc mãn tính có thể bao gồm ví dụ: đau bụng dữ dội, buồn nôn và nôn, huyết áp thấp, cực kỳ mệt mỏi, chán ăn và sụt cân.

Chuyển hóa CYP2D6

Tramadol được chuyển hóa bởi men gan CYP2D6. Nếu một bệnh nhân bị thiếu hoặc hoàn toàn không có enzym này, tác dụng giảm đau có thể không đạt được. Các ước tính chỉ ra rằng có tới 7% dân số da trắng có thể bị thiếu hụt men này. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân là người chuyển hóa quá nhanh, sẽ có nguy cơ tăng ngộ độc opioid ngay cả ở liều thông thường. Các triệu chứng chung của ngộ độc opioid bao gồm lú lẫn, buồn ngủ, thờ ơ, đồng tử nhỏ, buồn nôn, nôn, táo bón và chán ăn. Trong trường hợp nghiêm trọng, điều này có thể bao gồm các triệu chứng của suy giảm tuần hoàn và hô hấp, có thể đe dọa tính mạng và rất hiếm khi gây tử vong. Các ước tính về tỷ lệ lưu hành của các chất chuyển hóa cực nhanh trong các quần thể khác nhau được tóm tắt dưới đây:

Dân số	Tỷ lệ %
Châu phi/Ethiopia	29%
Mỹ Phi	3.4% - 6.5%
Châu Á	1.2% - 2%
Da trắng	3.6% - 6.5%
Hy Lạp	6.0%
Hungari	1.9%
Bắc Âu	1% - 2%

Sử dụng sau phẫu thuật ở trẻ em

Đã có báo cáo trong các tài liệu đã xuất bản rằng tramadol được sử dụng sau phẫu thuật ở trẻ em sau khi cắt amidan và / hoặc nạo VA để điều trị ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn, dẫn đến các tác dụng phụ hiếm gặp nhưng đe dọa tính mạng. Cần hết sức thận trọng khi dùng tramadol cho trẻ em để giảm đau sau phẫu thuật và phải theo dõi chặt chẽ các triệu chứng ngộ độc opioid bao gồm cả ức chế hô hấp.

Trẻ em bị tổn thương chức năng hô hấp

Tramadol không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em có thể bị tổn thương chức năng hô hấp bao gồm rối loạn thần kinh cơ, bệnh tim hoặc hô hấp nghiêm trọng, nhiễm trùng đường hô hấp trên hoặc phổi, đa chấn thương hoặc các thủ thuật phẫu thuật mở rộng. Những yếu tố này có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng ngộ độc opioid.

Sản phẩm thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23mg) mỗi liều, tức là về cơ bản là “không có natri”.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Chưa có nghiên cứu lâm sàng nào được thực hiện để đánh giá tác động tiềm tàng của các tương tác thuốc - thuốc trong hồ sơ an toàn của Skudexa. Tuy nhiên, cần cân nhắc đến những trường hợp được báo cáo cho dexketoprofen và Tramadol như các thuốc đơn thành phần.

Dexketoprofen

Các tương tác sau đây áp dụng cho thuốc chống viêm không steroid (NSAID) nói chung:

Các phối hợp không được khuyến cáo:

- Các NSAID khác (bao gồm thuốc ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2) gồm salicylat liều cao ($\geq 3\text{g/ngày}$): dùng vài NSAID cùng nhau có thể làm tăng nguy cơ loét và chảy máu đường tiêu hóa, thông qua tác dụng hiệp đồng.
- Thuốc chống đông: các NSAID có thể làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông, như warfarin, do sự liên kết protein với tỷ lệ cao của dexketoprofen và sự ức chế chức năng tiểu cầu và làm tổn thương niêm mạc dạ dày-tá tràng. Nếu sự phối hợp này là không thể tránh được, cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ và giám sát các giá trị xét nghiệm.
- Heparin: tăng nguy cơ xuất huyết (do ức chế chức năng tiểu cầu và tổn thương niêm mạc dạ dày-tá tràng). Nếu sự phối hợp này là không thể tránh được, cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ và giám sát các giá trị xét nghiệm.
- Corticosteroid: có gia tăng nguy cơ bị loét hoặc chảy máu đường tiêu hóa.
- Lithium (được mô tả với một số NSAID): các NSAID làm tăng nồng độ lithi trong máu, có thể đạt đến các giá trị gây độc (giảm bài tiết lithium của thận). Do đó, thông số này đòi hỏi phải được theo dõi khi bắt đầu, điều chỉnh liều và ngừng điều trị bằng dexketoprofen.
- Methotrexate, dùng các mức liều cao từ 15 mg/tuần trở lên: tăng độc tính huyết học của methotrexate do các thuốc chống viêm nói chung làm giảm thanh thải ở thận.
- Các hydantoin (bao gồm phenytoin) và các sulfonamid: các tác dụng gây độc của các chất này có thể tăng lên.

Các phối hợp cần phải thận trọng:

- Các thuốc lợi tiểu, thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE), kháng sinh aminoglycosid và các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II: dexketoprofen có thể làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu và thuốc hạ huyết áp. Ở một số bệnh nhân có giảm chức năng thận (ví dụ: bệnh nhân mất nước hoặc người cao tuổi bị suy thận), việc dùng đồng thời các thuốc ức chế cyclo-oxygenase và thuốc ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc kháng sinh aminoglycosid có thể dẫn đến suy giảm hơn nữa chức năng thận, thường có thể hồi phục được. Trong trường hợp đơn kê phối hợp dexketoprofen và thuốc lợi tiểu, cần đảm bảo rằng bệnh nhân được bù dịch đầy đủ và theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó. Dùng đồng thời dexketoprofen và thuốc lợi tiểu giữ kali có thể dẫn đến tăng kali máu. Cần giám sát nồng độ kali máu (xem phần **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng**).
- Methotrexate, dùng liều thấp, dưới 15 mg/tuần: tăng độc tính huyết học của methotrexate do các thuốc chống viêm nói chung làm giảm thanh thải thận của thuốc. Giám sát hàng tuần công thức máu trong những tuần đầu tiên dùng phối hợp. Tăng cường giám sát khi bệnh nhân có giảm chức năng thận kể cả giảm nhẹ, cũng như ở người cao tuổi.
- Pentoxifylline: Tăng nguy cơ chảy máu. Tăng cường giám sát lâm sàng và kiểm tra thời gian chảy máu thường xuyên hơn.
- Zidovudine: Nguy cơ tăng độc tính trên hồng cầu do tác dụng trên hồng cầu lưới, với tình

trạng thiếu máu nặng xảy ra một tuần sau khi bắt đầu điều trị với NSAID. Kiểm tra công thức máu toàn phần và số lượng hồng cầu lưới từ một đến hai tuần sau khi bắt đầu điều trị với các NSAID.

- Các sulfonylure: các NSAIDs có thể làm tăng tác dụng hạ đường huyết của các sulfonylure bằng cách thay thế ở các vị trí gắn protein huyết tương.

Các phối hợp cần cân nhắc:

- Các thuốc chẹn beta: điều trị với một NSAID có thể làm giảm hiệu quả hạ huyết áp của các thuốc chẹn beta do ức chế tổng hợp prostaglandin.
- Cyclosporin và tacrolimus: độc tính trên thận có thể tăng lên bởi các NSAID thông qua các tác động qua trung gian prostaglandin ở thận. Trong khi điều trị phối hợp, phải xác định chức năng thận.
- Các thuốc tan huyết khối: tăng nguy cơ chảy máu.
- Các thuốc chống kết tập tiểu cầu và các chất ức chế tái thu hồi serotonin chọn lọc (SSRI): tăng nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa (xem phần **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng**).
- Probenecid: nồng độ dexketoprofen trong huyết tương có thể tăng lên; tương tác này có thể là do cơ chế ức chế ở vị trí bài tiết ống thận và ở sự liên hợp glucoronid và đòi hỏi phải điều chỉnh liều dexketoprofen.
- Các glycosid tim: các NSAID có thể làm tăng nồng độ glycosid trong huyết tương.
- Mifepristone: Do nguy cơ trên lý thuyết là chất ức chế enzyme prostaglandin synthetase có thể làm thay đổi hiệu quả của mifepristone, không nên dùng các NSAID trong vòng 8-12 ngày sau khi dùng mifepristone.

Các bằng chứng còn hạn chế cho thấy phối hợp với các NSAID vào ngày dùng prostaglandin không gây ảnh hưởng bất lợi đến hiệu quả của mifepristone hoặc prostaglandin đối với sự chín muồi của cổ tử cung hoặc co bóp tử cung và không làm giảm hiệu quả lâm sàng của việc chấm dứt thai kỳ.

- Các kháng sinh quinolon: Dữ liệu từ động vật cho thấy liều cao các quinolone khi phối hợp với các NSAID có thể làm tăng nguy cơ bị co giật.
- Tenofovir: sử dụng đồng thời với NSAID có thể làm tăng nồng độ urea nitrogen và creatinine trong huyết tương, nên giám sát chức năng thận để kiểm soát tác động hiệp đồng tiềm tàng đối với chức năng thận.
- Deferasirox: sử dụng đồng thời với các NSAID có thể làm tăng nguy cơ độc tính trên đường tiêu hóa. Cần giám sát lâm sàng chặt chẽ khi phối hợp deferasirox với các chất này.
- Pemetrexed: sử dụng đồng thời với các NSAID có thể làm giảm sự thải trừ pemetrexed, do đó cần phải thận trọng khi dùng liều NSAID cao hơn. Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin từ 45 đến 79 ml/phút), nên tránh dùng phối hợp pemetrexed với các liều NSAID 2 ngày trước và 2 ngày sau khi dùng pemetrexed.

Tramadol

Các phối hợp không được khuyến cáo:

- Không nên phối hợp tramadol với thuốc ức chế monoamin oxidasa (MAO) (xem phần **Chống chỉ định**). Ở những bệnh nhân điều trị bằng chất ức chế MAO trong 14 ngày trước khi sử dụng một

opioid là pethidine, đã quan sát thấy các phản ứng đe dọa tính mạng trên hệ thần kinh trung ương, chức năng hô hấp và tim mạch. Không thể loại trừ tương tác với các chất ức chế MAO trong khi điều trị với tramadol.

- Cần thận trọng khi điều trị đồng thời tramadol và các dẫn xuất coumarin (ví dụ như warfarin) do các báo cáo về tăng tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR) kèm theo xuất huyết nặng và đốm xuất huyết ở một số bệnh nhân.
- Không nên dùng phối hợp các chất vừa có tác dụng chủ vận vừa đối kháng thụ thể opioid (ví dụ buprenorphine, nalbuphine, pentazocine) với tramadol vì về mặt lý thuyết, tác dụng giảm đau của một chất chủ vận đơn thuần có thể bị giảm trong những trường hợp như vậy.

Các phối hợp cần phải thận trọng:

- Tramadol có thể gây co giật và tăng khả năng gây co giật của các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin chọn lọc (SSRIs), thuốc ức chế tái thu hồi serotonin-norepinephrine (SNRIs), thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần và các thuốc làm giảm ngưỡng co giật khác (như bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol).
- Sử dụng đồng thời tramadol và các thuốc tác dụng trên hệ serotonergic như các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin chọn lọc (SSRI), các thuốc ức chế tái thu hồi serotonin-norepinephrine (SNRIs), chất ức chế MAO (xem phần **Chống chỉ định**), thuốc chống trầm cảm ba vòng và mirtazapine có thể gây hội chứng serotonin (xem mục thận trọng và cảnh báo và mục Tác dụng không mong muốn)
- Sử dụng đồng thời opioid với các thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các thuốc tương tự làm tăng nguy cơ an thần, ức chế hô hấp, hôn mê và tử vong vì gia tác dụng ức chế thần kinh trung ương. Liều lượng và thời gian sử dụng đồng thời nên được giới hạn (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng)

Các phối hợp cần cân nhắc:

- Sử dụng đồng thời tramadol với các thuốc ức chế thần kinh trung ương hoặc rượu có thể làm tăng tác dụng trên hệ thần kinh trung ương (xem phần **Tác dụng không mong muốn**).
- Kết quả của các nghiên cứu về dược động học cho đến nay đã chỉ ra rằng việc sử dụng đồng thời hoặc trước đó của cimetidine (chất ức chế enzyme) dường như không gây ra tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng.
- Việc dùng carbamazepine đồng thời hoặc trước đó (chất cảm ứng enzyme) có thể làm giảm tác dụng giảm đau và rút ngắn thời gian có tác dụng.
- Trong một số ít các nghiên cứu, sử dụng các chất đối kháng 5-HT₃ ondansetron trước và sau mổ làm tăng nhu cầu sử dụng tramadol ở những bệnh nhân có đau sau mổ.
- Các hoạt chất khác được biết là chất ức chế CYP3A4, như ketoconazole và erythromycin, có thể ức chế chuyển hóa của tramadol (N-demethyl hóa) cũng có thể cả chuyển hóa của chất chuyển hóa có hoạt tính O-demethyl hóa. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác này chưa được nghiên cứu.

Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú

Mang thai

Không có trường hợp mang thai xảy ra trong quá trình phát triển lâm sàng của Skudexa. Độ an toàn của Skudexa trong thai kỳ chưa được xác định trong các nghiên cứu lâm sàng bao gồm trong nội dung này. Cần cân nhắc đến dữ liệu báo cáo cho dexketoprofen và tramadol dưới dạng các thuốc đơn thành phần.

Dexketoprofen

Ức chế tổng hợp prostaglandin có thể ảnh hưởng xấu đến thai kỳ và/hoặc sự phát triển của phôi/thai. Dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học làm dấy lên lo ngại về tăng nguy cơ sảy thai và nguy cơ dị dạng tim và sọ tạng bẩm sinh sau khi sử dụng chất ức chế tổng hợp prostaglandin trong giai đoạn đầu của thai kỳ. Nguy cơ tuyệt đối của dị dạng tim mạch tăng từ dưới 1%, lên đến khoảng 1,5%. Nguy cơ này được cho là tăng theo liều và thời gian điều trị. Ở động vật, việc sử dụng một chất ức chế tổng hợp prostaglandin đã cho thấy làm gia tăng số lượng mất phôi trước và sau giai đoạn làm tổ và tử vong của phôi-thai. Ngoài ra, tần suất gia tăng các dạng dị dạng khác nhau bao gồm cả tim mạch, đã được báo cáo ở những động vật được cho dùng chất ức chế tổng hợp prostaglandin trong giai đoạn hình thành các cơ quan. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên động vật với dexketoprofen không cho thấy độc tính sinh sản.

Trong ba tháng cuối của thai kỳ, tất cả các chất ức chế tổng hợp prostaglandin có thể làm phôi thai nhi bị phơi nhiễm với:

- độc tính trên tim phổi (với đóng sớm ống động mạch và tăng áp phổi);
- rối loạn chức năng thận, có thể tiến triển đến suy thận kèm theo ít dịch ối;

Vào cuối thời kỳ mang thai, người mẹ và trẻ sơ sinh có thể bị phơi nhiễm với:

- thời gian chảy máu có thể kéo dài, tác dụng chống tiêu cầu có thể xảy ra ngay cả ở liều lượng rất thấp;
- ức chế co bóp tử cung dẫn đến việc chuyển dạ bị chậm hoặc kéo dài.

Tramadol

Các nghiên cứu trên động vật với tramadol cho thấy có tác dụng trên sự phát triển của cơ quan, xương hóa và tử vong sơ sinh ở các mức liều rất cao. Không quan sát thấy tác dụng gây quái thai. Tramadol qua được nhau thai. Chưa có bằng chứng đầy đủ về an toàn của tramadol trong thai kỳ ở người.

Tramadol - được sử dụng trước hoặc trong khi sinh - không ảnh hưởng đến sự co bóp tử cung. Ở trẻ sơ sinh, thuốc có thể làm thay đổi nhịp thở, thường không có ý nghĩa lâm sàng. Dùng lâu dài trong thai kỳ có thể dẫn đến các triệu chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.

Cần nhắc các thông tin trên, Skudexa chống chỉ định trong thai kỳ (xem phần **Chống chỉ định**).

Cho con bú

Không có thử nghiệm có đối chứng nào được tiến hành để nghiên cứu sự bài tiết Skudexa trong sữa mẹ. Cần xem xét đến dữ liệu báo cáo cho dexketoprofen và tramadol dưới dạng các thuốc đơn thành phần.

Dexketoprofen

Không biết liệu dexketoprofen có bài tiết trong sữa mẹ hay không.

Tramadol

Tramadol và các chất chuyển hóa của nó được tìm thấy với lượng nhỏ trong sữa mẹ.

Khoảng 0,1% liều tramadol ở người mẹ được bài tiết qua sữa mẹ. Trong giai đoạn ngay sau khi sinh, đối với liều lượng uống hàng ngày của mẹ lên đến 400 mg thì tương ứng với lượng tramadol trung bình mà trẻ bú mẹ hấp thu vào là 3% liều lượng đã điều chỉnh theo cân nặng của mẹ. Vì lý do này, không nên sử dụng tramadol trong thời kỳ cho con bú hoặc thay vào đó, nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị với tramadol. Nói chung không cần ngừng cho con bú sau khi dùng một liều đơn tramadol.

Cần nhắc các thông tin trên, Skudexa chống chỉ định trong thời gian cho con bú sữa mẹ (xem phần **Chống chỉ định**).

Khả năng sinh sản

Cũng như các NSAID khác, việc sử dụng dexketoprofen có thể làm giảm khả năng sinh sản của phụ nữ và không được khuyến cáo ở phụ nữ đang có ý định mang thai. Ở phụ nữ gặp khó khăn trong việc thụ thai hoặc đang khám vô sinh, nên cân nhắc ngừng dexketoprofen.

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

Các tác dụng đã biết đối với từng thành phần của SKUDEXA được áp dụng cho phối hợp cố định liều.

Dexketoprofen

Dexketoprofen có ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc do có thể bị chóng mặt hoặc buồn ngủ.

Tramadol

Ngay cả khi được dùng theo hướng dẫn, tramadol có thể gây ra các tác dụng như buồn ngủ và chóng mặt và do đó có thể làm giảm phản ứng của người lái xe và người điều khiển máy móc.

Tác dụng này đặc biệt xuất hiện khi có dùng cùng các chất hướng thần khác và rượu.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các biến cố có hại ít nhất có thể có liên quan được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện của Skudexa và các phản ứng có hại được báo cáo trong các tóm tắt đặc tính sản phẩm của viên nén dexketoprofen và tramadol liệt kê trong bảng dưới đây, được phân loại theo hệ cơ quan.

Các tần suất được định nghĩa như sau:

Rất thường gặp: $\geq 1/10$

Thường gặp: $\geq 1/100$ to $<1/10$

Ít gặp: $\geq 1/1000$ to $<1/100$

Hiếm gặp: $\geq 1/10\ 000$ to $<1/1000$

Rất hiếm gặp: ($< 1/10\,000$)

Không biết: không thể ước đoán từ các dữ liệu hiện có

PHÂN LOẠI HỆ CƠ QUAN THEO MedDRA	Phản ứng có hại	Tần suất		
		SKUDEXA	Dexketoprofen	Tramadol
Các rối loạn về máu và hệ bạch huyết	Tăng tiểu cầu	Ít gặp		
	Giảm bạch cầu trung tính	-	Rất hiếm gặp	-
	Giảm tiểu cầu	-	Rất hiếm gặp	-
Các rối loạn hệ miễn dịch	Quá mẫn (ví dụ khó thở, co thắt phế quản, thở khò khè, phù nề)	-	Rất hiếm gặp	Hiếm gặp
	Phản ứng phản vệ bao gồm sốc phản vệ	-	Rất hiếm gặp	Hiếm gặp
	Phù thanh môn	Ít gặp	Hiếm gặp	-
Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rối loạn thèm ăn			Hiếm gặp
	Giảm thèm ăn	-	Hiếm gặp	-
	Hạ đường huyết			Không biết
	Hạ kali máu	Ít gặp		
Các rối loạn tâm thần	Lo âu		Ít gặp	Hiếm gặp
	Rối loạn nhận thức			Hiếm gặp
	Tình trạng lú lẫn			Hiếm gặp
	Phụ thuộc thuốc			Hiếm gặp
	Áo giác			Hiếm gặp
	Mất ngủ		Ít gặp	
	Thay đổi khí sắc			Hiếm gặp
	Ác mộng			Hiếm gặp
	Rối loạn loạn thần	Ít gặp		
	Rối loạn giấc ngủ			Hiếm gặp
Các rối loạn hệ thần kinh trung ương	Phối hợp bất thường			Hiếm gặp
	Chóng mặt	Thường gặp	Ít gặp	Rất thường gặp

	Động kinh			Hiếm gặp
	Đau đầu	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
	Co thắt cơ không chủ động			Hiếm gặp
	Dị cảm		Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Rối loạn cảm giác			Hiếm gặp
	Hội chứng serotonin			Không biết
	Buồn ngủ	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
	Rối loạn ngôn ngữ			Không biết
	Ngất		Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Run			Hiếm gặp
Các rối loạn ở mắt	Nhìn mờ		Rất hiếm gặp	Hiếm gặp
	Giãn đồng tử			Không biết
	Co đồng tử			Hiếm gặp
	Phù mắt	Ít gặp		
Các rối loạn ở tai và mê đạo	Ù tai		Rất hiếm gặp	
	Chóng mặt	Ít gặp	Ít gặp	
Các rối loạn ở tim	Nhịp tim chậm			Hiếm gặp
	Đánh trống ngực		Ít gặp	Ít gặp
	Nhịp tim nhanh	Ít gặp	Rất hiếm gặp	Ít gặp
Các rối loạn ở mạch	Suy tuần hoàn			Ít gặp
	Cơn nóng bừng		Ít gặp	
	Cơn tăng huyết áp	Ít gặp		
	Hạ huyết áp	Ít gặp	Rất hiếm gặp	
	Hạ huyết áp tư thế			Ít gặp
Các rối loạn hệ hô hấp, ở ngực và trung thất	Nhịp thở chậm		Hiếm gặp	
	Co thắt phế quản		Rất hiếm gặp	
	Khó thở		Rất hiếm gặp	Hiếm gặp
	Ức chế hô hấp			Ít gặp
	Nấc			Không biết

Các rối loạn hệ tiêu hóa	Khó chịu vùng bụng			Ít gặp
	Căng bụng	Ít gặp		Ít gặp
	Đau bụng		Thường gặp	
	Táo bón	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
	Tiêu chảy		Thường gặp	Ít gặp
	Khô miệng		Ít gặp	Thường gặp
	Khó tiêu	Ít gặp	Thường gặp	
	Đầy hơi		Ít gặp	
	Viêm dạ dày		Ít gặp	
	Kích ứng đường tiêu hóa		Ít gặp	
	Buồn nôn	Thường gặp	Thường gặp	Rất thường gặp
	Viêm tụy		Rất hiếm gặp	
	Xuất huyết do loét dạ dày tá tràng		Hiếm gặp	
	Thủng do loét dạ dày tá tràng		Hiếm gặp	
	Loét dạ dày tá tràng		Hiếm gặp	
	Ợ			Ít gặp
	Nôn	Thường gặp	Thường gặp	Thường gặp
Các rối loạn hệ gan mật	Viêm gan		Hiếm gặp	
	Tổn thương tế bào gan		Hiếm gặp	
	Tăng enzyme gan bao gồm xét nghiệm chức năng gan bất thường và tăng tăng Gamma-glutamyl transferase)	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp
Các rối loạn ở da và mô dưới	Trứng cá		Hiếm gặp	
	Phù mắt	Ít gặp	Rất hiếm gặp	

da	Đỏ mề hời	Ít gặp	Hiếm gặp	Thường gặp
	Phản ứng nhạy cảm ánh sáng		Rất hiếm gặp	
	Ngứa		Rất hiếm gặp	Ít gặp
	Nổi ban		Ít gặp	Ít gặp
	Hội chứng Stevens Johnson		Rất hiếm gặp	
	Hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell)		Rất hiếm gặp	
	Mày đay	Ít gặp	Hiếm gặp	Ít gặp
Các rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	Đau lưng		Hiếm gặp	
	Cảm giác yếu			Hiếm gặp
Các rối loạn hệ thận và tiết niệu	Khó tiểu			Hiếm gặp
	Tiểu ra máu	Ít gặp		
	Rối loạn tiểu tiện			Hiếm gặp
	Viêm thận		Rất hiếm gặp	
	Hội chứng thận hư		Rất hiếm gặp	
	Đa niệu		Hiếm gặp	
	Suy thận cấp		Hiếm gặp	
	Bí tiểu			Hiếm gặp
Các rối loạn hệ sinh sản và vú	Rối loạn kinh nguyệt		Hiếm gặp	
	Rối loạn tuyến tiền liệt		Hiếm gặp	
Các rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Suy nhược	Ít gặp	Ít gặp	
	Ốn lạnh	Ít gặp	Ít gặp	
	Khó chịu	Ít gặp		
	Cảm thấy bất thường	Ít gặp		
	Hội chứng cai thuốc (Kích động, lo âu, căng thẳng,			Hiếm gặp/ Rất hiếm gặp

	mất ngủ, tăng động, run và các triệu chứng trên đường tiêu hóa: hiếm; cơn hoảng loạn sợ, lo âu nặng, ảo giác, dị cảm, ù tai, và các triệu chứng bất thường trên thần kinh trung ương – ví dụ lú lẫn, hoang tưởng, giải thể nhân cách, tri giác sai thực tại, hoang tưởng (paranoia).			
	Cảm giác mệt		Ít gặp	Thường gặp
	Yếu mệt		Ít gặp	
	Phù ngoại biên		Hiếm gặp	
	Đau		Ít gặp	
Xét nghiệm	Tăng huyết áp	Ít gặp	Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Tăng alkaline phosphatase trong máu	Ít gặp		
	Tăng lactate dehydrogenase trong máu	Ít gặp		

Dexketoprofen-tramadol

Trong các nghiên cứu lâm sàng, phản ứng có hại thường gặp nhất là nôn, buồn nôn và chóng mặt (lần lượt là 2,9%, 2,7% và 1,1% bệnh nhân).

Dexketoprofen

Tiêu hóa: Các biến cố có hại thường gặp nhất là trên đường tiêu hóa. Có thể xảy ra loét dạ dày tá tràng, thủng hoặc xuất huyết tiêu hóa, đôi khi gây tử vong, đặc biệt là ở người cao tuổi, (xem phần **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng**). Đã có báo cáo về buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đầy hơi, táo bón, chứng khó tiêu, đau bụng, đi ngoài phân đen, nôn ra máu, viêm loét miệng, đợt bùng phát viêm đại tràng và bệnh Crohn (xem phần **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng**). Viêm dạ dày đã được quan sát với tần suất ít hơn. Chứng phù, tăng huyết áp và suy tim đã được báo cáo liên quan đến việc điều trị NSAIDs.

Cũng như các thuốc NSAID khác, các tác dụng không mong muốn sau đây có thể xảy ra viêm màng não vô trùng, có thể xảy ra chủ yếu ở các bệnh nhân luput ban đỏ hệ thống hoặc bệnh mô liên kết hỗn hợp; các phản ứng trên huyết học (ban xuất huyết, thiếu máu tan huyết và thiếu máu bất sản, và hiếm khi xảy ra mất bạch cầu hạt và giảm sản tủy), huyết khối tim mạch (xem phần **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng**)

Các phản ứng gây bong nước bao gồm hội chứng Stevens Johnson và Hoại tử biểu bì nhiễm độc (rất hiếm).

Các thử nghiệm lâm sàng và dữ liệu dịch tễ học cho thấy việc sử dụng một số NSAID (đặc biệt khi dùng liều cao và điều trị dài ngày) có thể làm tăng nhẹ nguy cơ các biến cố huyết khối động mạch (ví dụ nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ) (xem phần **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng**).

Tramadol

Các phản ứng có hại thường gặp nhất do tramadol là buồn nôn và chóng mặt, cả hai đều xảy ra ở hơn 10% số bệnh nhân.

Nếu liều dùng vượt quá đáng kể liều khuyến cáo và sử dụng đồng thời các chất ức chế trung ương khác (xem phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**), có thể xảy ra ức chế hô hấp.

Tình trạng hen suyễn xấu đi đã được báo cáo, mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được thiết lập.

Các cơn co giật kiểu động kinh xảy ra chủ yếu sau khi dùng liều cao tramadol hoặc sau khi điều trị đồng thời với các thuốc có thể làm giảm ngưỡng co giật hoặc các thuốc có khả năng gây co giật xem phần **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng** và phần **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

Các triệu chứng của phản ứng cai thuốc, tương tự như những triệu chứng xảy ra trong quá trình cai nghiện các opiat, có thể xảy ra như sau: kích động, lo âu, căng thẳng, mất ngủ, tăng động, run và các triệu chứng đường tiêu hóa.

Các triệu chứng khác rất hiếm gặp khi ngừng sử dụng tramadol bao gồm: các cơn hoảng loạn, lo âu nặng, ảo giác, dị cảm, ù tai, và các triệu chứng bất thường trên thần kinh trung ương (ví dụ lú lẫn, hoang tưởng, giải thể nhân cách, tri thức sai thực tại, paranoia).

Báo cáo các phản ứng nghi ngờ

Báo cáo các trường hợp nghi ngờ phản ứng có hại sau khi thuốc được cấp phép là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của sản phẩm. Các nhân viên y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ trường hợp nghi ngờ phản ứng có hại nào thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

QUÁ LIỀU

Không có trường hợp quá liều nào được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng. Nên xem xét các dữ liệu báo cáo cho dexketoprofen và tramadol dưới dạng các thuốc đơn thành phần.

Triệu chứng

Dexketoprofen

Triệu chứng học sau khi dùng quá liều dexketoprofen chưa được biết.

Các sản phẩm có chứa dexketoprofen đã gây ra các rối loạn tiêu hóa (nôn, chán ăn, đau bụng) và rối loạn thần kinh (buồn ngủ, chóng mặt, mất định hướng, đau đầu).

Tramadol

Trong quá liều tramadol, về nguyên tắc, các triệu chứng tương tự xảy ra như đối với tất cả các thuốc giảm đau tác dụng trung ương khác (opioid). Đặc biệt, bao gồm co đồng tử, nôn, suy tuần hoàn, rối loạn ý thức đến hôn mê, co giật và ức chế hô hấp đến ngừng thở. Hội chứng Serotonin cũng đã được báo cáo.

Điều trị

Dexketoprofen

Trong trường hợp vô tình uống thuốc hoặc uống quá liều, ngay lập tức bắt đầu điều trị triệu chứng phù hợp với tình trạng lâm sàng của bệnh nhân.

Nếu người lớn hoặc trẻ em uống hơn 5 mg/kg, than hoạt tính phải được uống trong vòng 1 giờ sau khi uống thuốc. Dexketoprofen có thể được loại bỏ bằng cách thẩm phân.

Tramadol

Giữ đường hô hấp thông thoáng (và tránh hít phải), duy trì hô hấp và tuần hoàn tùy theo triệu chứng. Thuốc giải độc đối với ức chế hô hấp là naloxone. Trong động vật thực nghiệm, naloxone không có tác dụng trên triệu chứng co giật. Trong trường hợp đó, nên tiêm tĩnh mạch diazepam.

Trong trường hợp ngộ độc theo đường uống, khử độc đường tiêu hóa bằng than hoạt được khuyến cáo trong vòng hai giờ sau khi uống tramadol.

Tramadol có thể được loại bỏ bằng thẩm phân máu, nhưng nó được thải trừ tối thiểu khỏi huyết thanh bằng thẩm phân máu hoặc lọc máu. Do đó điều trị nhiễm độc cấp tính với tramadol bằng thẩm phân máu hay lọc máu đơn độc là không phù hợp để giải độc.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Giữ thuốc này ở xa tầm nhìn và tầm với của trẻ em.

Không sử dụng thuốc này sau ngày hết hạn ghi trên hộp carton và trên vỉ sau chữ EXP.

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C và giữ thuốc ở trong bao bì ban đầu để tránh ánh sáng.

Không vứt bỏ bất kỳ loại thuốc nào qua nước thải hoặc rác thải gia đình. Hãy hỏi dược sĩ của bạn cách vứt bỏ các loại thuốc mà bạn không còn sử dụng. Những biện pháp này sẽ giúp bảo vệ môi trường.

HẠN DÙNG

48 tháng kể từ ngày sản xuất.

NHÀ SẢN XUẤT

Menarini – Von Heyden GmbH

Leipziger Strasse 7-13

01097 Dresden - Đức

Tờ hướng dẫn sử dụng này được sửa đổi lần cuối vào 8/2021