

R, THUỐC BÁN THEO ĐƠN

MIBRAIN tab.

(Tramadol HCl & Acetaminophen)

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

[Thành phần] Mỗi viên chứa :

Hoạt chất:

Tramadol HCl..... 37,5 mg

Acetaminophen..... 325,0 mg

Tá dược: Povidon K-30, low-substituted hydroxypropylcellulose, croscopovidon, magnesi stearat, màu vàng opadry.

[Dạng bào chế] Viên nén bao phim.

[Quy cách đóng gói] Hộp 10 vi x 10 viên/vi.

[Chỉ định]

MIBRAIN tab. được chỉ định trong các cơn đau cấp và mãn tính, với mức độ từ vừa đến nặng.

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

[Liều lượng]

Chỉ sử dụng với trường hợp đau mức độ vừa đến nặng và cần sử dụng thuốc dạng phối hợp tramadol và acetaminophen.

- Với các cơn đau ngắn với mức độ cấp cấp tính, liều chỉ định của Mibrain là 2 viên/lần với khoảng cách tối thiểu giữa các lần dùng thuốc là 6 giờ, không quá 8 viên trong một ngày.
- Với trường hợp bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30ml/phút, liều của Mibrain không được vượt quá 2 viên sau mỗi 12 giờ.
- Liều cho bệnh nhân cao tuổi nên giảm xuống, do người già nhạy cảm hơn với các tác dụng phụ của thuốc.
- Điều chỉnh liều dùng cho từng bệnh nhân tùy theo mức độ đau và đáp ứng của người bệnh hoặc theo chỉ dẫn của thầy thuốc.

[Chống chỉ định]

- Các bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với tramadol, acetaminophen, các thuốc giảm đau hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Ngộ độc rượu cấp, ngộ độc với thuốc tác động lên hệ thần kinh trung ương như: thuốc ngủ, thuốc mê, thuốc giảm đau trung ương, thuốc giảm đau hoặc các thuốc hướng tâm thần. Vì Mibrain có thể làm ức chế hệ thần kinh trung ương và suy hô hấp cho các bệnh nhân này.
- Bệnh nhân suy gan, mắc bệnh tim, phổi, thận. Bệnh nhân đang sử dụng IMAO. Phụ nữ có thai và cho con bú. Người bệnh thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase.
- Bệnh nhân đau bụng cấp tính không rõ nguyên nhân, không được uống Mibrain.
- Trẻ em dưới 15 tuổi.
- Bệnh nhân động kinh chưa kiểm soát được.
- Người nghiện opioid.
- Bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin < 30 ml/phút

[Thận trọng]

- Không nên dùng quá liều chỉ định.
- Không được kê Mibrain cùng với các sản phẩm khác có chứa acetaminophen hoặc tramadol, các thuốc giảm đau trung ương hay giảm đau nhóm NSAIDS.



- Bệnh nhân nên thông báo tiền sử sử dụng thuốc cho bác sĩ, đặc biệt ở những bệnh nhân có vấn đề về gan, thận, bất thường về hành vi, nghiện rượu, vấn đề về phổi hoặc đường thở và bất cứ dị ứng nào (đặc biệt là dị ứng với codein).
- Thuốc có thể gây chóng mặt, uể oải, sử dụng thận trọng cho những người hoạt động cần sự tinh táo như lái xe và vận hành máy móc.
- Tránh các thức uống có cồn. Thuốc này có chứa acetaminophen là một chất có thể gây hại cho gan. Vì vậy việc uống rượu hàng ngày, đặc biệt khi kết hợp với acetaminophen có thể tăng nguy cơ phá huỷ gan.
- Sử dụng thận trọng cho người cao tuổi vì họ có thể nhạy cảm hơn với những ảnh hưởng của thuốc.
- Những triệu chứng cai thuốc có thể xuất hiện nếu ngưng sử dụng thuốc đột ngột. Những triệu chứng này có thể là: lo âu, đổ mồ hôi, mất ngủ, rét run, buồn nôn, rùng mình, ỉa chảy, những triệu chứng của đường hô hấp trên, mất định hướng và hiếm khi có ảo giác. Một số triệu chứng khác cũng có thể xuất hiện với tần suất thấp hơn như: tình trạng hoang loạn, trầm uất nặng và chứng dị cảm. Những kinh nghiệm lâm sàng cho thấy rằng bệnh nhân có thể tránh các triệu chứng cai thuốc bằng cách ngưng sử dụng thuốc dần dần.
- Ở bệnh nhân suy thận: tuy chưa có nghiên cứu nào trên bệnh nhân suy chức năng thận, nhưng kinh nghiệm sử dụng tramadol trên bệnh nhân suy chức năng thận cho thấy thuốc làm giảm tốc độ thải trừ của tramadol và các chất chuyển hóa có hoạt tính của tramadol. Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30ml/phút, liều chỉ định của Mibrain là 2 viên sau mỗi 12 giờ.

[Tác dụng phụ]

Tác dụng phụ thường gặp (>2%):

Bảng dưới đây là báo cáo về các trường hợp gặp phải tác dụng phụ khi sử dụng Mibrain (bệnh nhân trung bình sử dụng 6 viên một ngày).

Bảng 1: Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng Mibrain

Các triệu chứng	% mắc phải (N=142)
Hệ tiêu hóa	
Táo bón	6
Ỉa chảy	3
Nôn	3
Khô miệng	2
Rối loạn tâm thần	
Tình trạng ngủ gà	6
Chán ăn	3
Mất ngủ	2
Hệ thần kinh trung ương và ngoại vi	
Chóng mặt	3
Da và mô mềm	
Tăng tiết mồ hôi	4
Ngứa	2
Rối loạn sinh sản (nam giới)*	
Rối loạn tuyến tiền liệt	2
* Số lượng nam giới = 62	

Các tác dụng phụ xảy ra với tỷ lệ thấp (1-2%):

- Suy nhược cơ thể, mệt mỏi, nhức đầu.
- Hệ thần kinh trung ương và ngoại vi: Chóng mặt, nhức đầu, run
- Hệ tiêu hóa: Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, khô miệng, buồn nôn, nôn mửa
- Rối loạn tâm thần: Chán ăn, lo âu, rối loạn, hưng phấn, mất ngủ, căng thẳng, buồn ngủ.
- Da: Ngứa, phát ban, tăng tiết mồ hôi

Các phản ứng phụ hiếm khi xảy ra (< 1%):

- Đau ngực, rét run, ngất, hội chứng cai nghiện
- Rối loạn tim mạch: Cao huyết áp, tăng huyết áp trầm trọng, hạ huyết áp
- Hệ thần kinh trung ương và ngoại vi: Mất điều hòa, co giật, căng cơ, đau nửa đầu từ vừa đến nặng, co cơ, dị cảm, hôn mê, chóng mặt
- Hệ thống tiêu hóa: Khó nuốt, lưỡi phù nề
- Rối loạn thính giác và tiền đình: Ò tai
- Rối loạn nhịp tim: Chứng loạn nhịp tim, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh
- Gan và mật: Chức năng gan bất thường
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: Sụt cân
- Rối loạn tâm thần: hay quên, mất nhân cách, trầm cảm, lạm dụng ma túy, ảo giác, liệt dương, ác mộng, rối loạn tư duy
- Rối loạn hệ tuần hoàn: Thiếu máu
- Hệ hô hấp: Khó thở
- Hệ tiết niệu: albumin niệu, rối loạn tiểu tiện, thiếu niệu, bí tiểu
- Rối loạn tầm nhìn.

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

[Tương tác thuốc]

Tương tác của tramadol

Với carbamazepin

Sử dụng cùng với carbamazepin có thể làm giảm tác dụng giảm đau của tramadol vì carbamazepin làm tăng chuyển hoá tramadol và làm tăng nguy cơ dẫn đến những thay đổi bất thường về hành vi. Vì vậy không nên kết hợp chúng với nhau.

Với quinidin

Tramadol bị chuyển hoá thành M1 bởi CYP2D6. Quinidin là chất ức chế chọn lọc đối với isoenzym này. Kết quả của sự phối hợp của quinidin và tramadol là làm tăng nồng độ của tramadol và làm giảm nồng độ của M1. Hệ quả lâm sàng của điều này không được biết rõ. Các nghiên cứu *in-vitro* về tương tác thuốc trên các tiểu thể gan người đã chỉ ra rằng tramadol không ảnh hưởng đến chuyển hoá của quinidin.

Với các chất ức chế CYP2D6

Các nghiên cứu *in-vitro* về tương tác thuốc trên các tiểu thể gan người đã chỉ ra rằng sự kết hợp với các chất ức chế CYP2D6 như: fluoxetine, paroxetine, và amitriptylin có thể dẫn đến ức chế chuyển hoá tramadol.

Với các chất ức chế MAO: khi kết hợp tramadol và thuốc ức chế MAO làm tăng các tác dụng không mong muốn trong đó có tăng sự lên cơn và hội chứng serotonin.

Với digoxin: Tramadol có thể làm tăng độc tính của digoxin

Với các thuốc chống đông máu cùng nhóm với warfarin: có thể gây kéo dài thời gian prothrombin.



Tương tác của acetaminophen

Với coumarin và dẫn chất indandion

Uống dài ngày liều cao acetaminophen làm tăng nhẹ tác dụng chống đông của coumarin và dẫn chất indandion. Tác dụng này có vẻ ít hoặc không quan trọng về lâm sàng, nên acetaminophen được ưa dùng hơn salicylat khi cần giảm đau nhẹ hoặc hạ sốt cho người bệnh đang dùng coumarin hoặc dẫn chất indandion.

Với phenothiazin

Cần phải chú ý đến khả năng gây hạ sốt nghiêm trọng ở người bệnh dùng đồng thời phenothiazin và liệu pháp hạ nhiệt.

Với rượu

Uống rượu quá nhiều và dài ngày có thể làm tăng nguy cơ acetaminophen gây độc cho gan.

Với thuốc chống co giật (gồm phenytoin, barbiturat, carbamazepin)

Thuốc chống co giật gây cảm ứng enzym ở microsom thể gan, có thể làm tăng tính độc hại gan của acetaminophen do tăng chuyển hóa thuốc thành những chất độc hại với gan.

Với isoniazid

Dùng đồng thời isoniazid với acetaminophen cũng có thể dẫn đến tăng nguy cơ độc tính với gan, nhưng chưa xác định được cơ chế chính xác của tương tác này. Nguy cơ acetaminophen gây độc tính gan gia tăng đáng kể ở người bệnh uống liều acetaminophen lớn hơn liều khuyến dùng trong khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid. Thường không cần giảm liều ở người bệnh dùng đồng thời liều điều trị acetaminophen và thuốc chống co giật; tuy vậy, người bệnh phải hạn chế tự dùng acetaminophen khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid.

[Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú]

Phụ nữ có thai

Nghiên cứu ở chuột cho thấy: Khi uống tramadol và acetaminophen ở liều thông thường không làm ảnh hưởng đến bào thai chuột.

Sản phẩm kết hợp của tramadol và acetaminophen có thể gây độc tính cho phôi thai và thai nhi như làm giảm cân nặng của bào thai ở chuột với liều 50mg tramadol/ 434mg acetaminophen/kg nhưng không gây quái thai.

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ về tác dụng của thuốc đối với phụ nữ mang thai. Độc tính khi sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai là: có thể dẫn đến tình trạng phụ thuộc thuốc và các triệu chứng cai nghiện thời kỳ hậu sản. Tramadol có thể qua được nhau thai và gây ra các tác dụng không mong muốn cho trẻ. Vì vậy, chống chỉ định đối với đối tượng này.

Phụ nữ cho con bú

Từ các nghiên cứu trên thể giới cho thấy sau khi tiêm tĩnh mạch 100mg tramadol, sau 16 giờ nồng độ của tramadol trong sữa là 100µg và 27µg MI (chất chuyển hóa của tramadol). Do đó phụ nữ cho con bú, nếu thực sự phải sử dụng Mibrain thì phải ngừng cho con bú trong giai đoạn dùng thuốc. Sau khi ngừng thuốc cần chờ thêm 2 ngày rồi mới cho trẻ bú lại.

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

Tramadol có thể gây ra hoa mắt và chóng mặt và những tình trạng này sẽ càng nặng nề hơn nếu sử dụng đồng thời với rượu và các chất ức chế thần kinh trung ương. Vì vậy, không nên lái xe và vận hành máy móc khi dùng thuốc.

[Đặc tính dược lực học]

Tramadol

Là thuốc giảm đau opioid có tác dụng trên thần kinh trung ương không chọn lọc trên thụ thể µ, δ, κ, ái lực cao trên µ. Ngoài ra có tác dụng ức chế tái hấp thu adrenalin và phóng thích serotonin.



Cơ chế tác dụng giống với cơ chế của các thuốc giảm đau gây nghiện, nhưng ít gây nghiện hơn. Tác dụng giảm đau tương đương các thuốc giảm đau gây nghiện nhưng nó ít gây ức chế hô hấp, một tác dụng phụ chủ yếu của các thuốc giảm đau gây nghiện. Tramadol không phải là thuốc chống viêm phi steroid và không làm tăng nguy cơ loét dạ dày và chảy máu trong.

Acetaminophen

Acetaminophen (hay tên khác là paracetamol) là một chất giảm đau ngoại vi không gây nghiện, so với các thuốc NSAIDS, acetaminophen có rất ít tác dụng phụ.

[Đặc tính dược động học]

Tramadol bị chuyển hoá thành M1 bởi CYP2D6. Tramadol là một chất racemic và các dạng đồng phân tá tuyến và hữu tuyến của tramadol và M1 được tìm thấy trong quá trình lưu thông.

Dược động học của tramadol và acetaminophen khi uống một viên nén Mibrain được mô tả trong bảng 2. Tramadol có độ hấp thu và thời gian bán thải nhỏ hơn acetaminophen.

Bảng 2: 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
Cmax (ng/mL)	64,3 (9,3)	55,5 (8,1)	10,9 (5,7)	12,8 (4,2)	4,2 (0,8)
tmax (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)
t½ (h)	5,1 (1,4)	4,7 (1,2)	7,8 (3,0)	6,2 (1,6)	2,5 (0,6)

Với Acetaminophen, Cmax được tính theo đơn vị µg/mL.

Một nghiên cứu dược động học cho một liều đơn Mibrain 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 đơn Mibrain 100mg vào khoảng 75%. Nồng độ trong huyết tương sau khi uống liều 2 viên nén Mibrain 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 Mibrain 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 100mg 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-desmethyltramadol) 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 Mibrain, 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 Mibrain.

- 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 Mibrain 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 creatinine nhỏ hơn 30 mL/min. Vì vậy, cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

ĐỐI VỚI BỆNH NHÂN SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN

- Dược động học của Mibrain 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 Mibrain 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.



[Quá liều]

Mibrain là một sản phẩm kết hợp, vì vậy các biểu hiệu lâm sàng của tình trạng quá liều có thể bao gồm các dấu hiệu và triệu chứng của ngộ độc tramadol hoặc ngộ độc acetaminophen hoặc cả hai.

Các triệu chứng ban đầu của quá liều tramadol có thể là: suy hô hấp và/ hoặc bất thường về hành vi. Hậu quả nghiêm trọng của việc quá liều tramadol là gây ức chế hệ thần kinh trung ương, suy hô hấp và tử vong. Để điều trị tình trạng quá liều, cùng với các phương pháp điều trị hỗ trợ nói chung, cần chú ý duy trì đầy đủ lượng oxy cho quá trình lọc máu bằng oxy.

Các triệu chứng ban đầu được phát hiện trong vòng 24 giờ sau khi quá liều acetaminophen là: chán ăn, buồn nôn, nôn, phiền muộn, xanh xao và toát mồ hôi. Hậu quả nghiêm trọng của quá liều acetaminophen là hoại tử gan, dẫn đến suy gan và tử vong. Nếu có nghi ngờ quá liều thì phải tiến hành điều trị ngay lập tức ngay cả khi các triệu chứng quá liều chưa xuất hiện.

[Bảo quản]

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

[Hạn dùng] 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐỀ THUỐC TRÁNH XA TÂM TAY TRẺ EM.

Nhà sản xuất

BCWORLD PHARM. CO., LTD

872-23, Yeojunam-ro, Ganam-myeon, Yeosu-gun, Gyeonggi-do, Hàn Quốc



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

