

Rx **TRAMADOL AZEVEDOS**

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

*Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại
gặp phải khi sử dụng thuốc*

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần hoạt chất: Tramadol hydrochloride 50 mg.

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, purified water, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate, EHG capsules size 3, green cap, yellow body.

Thành phần vỏ nang: Yellow ferric oxide (E172), Indigotine (E132), Titanium dioxide (E171), Gelatin.

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang gelatin cứng, cỡ '3', nắp nang màu xanh lá cây và thân màu vàng, chứa đầy bột màu trắng hoặc trắng ngà.

3. CHỈ ĐỊNH

Thuốc được chỉ định để điều trị các cơn đau từ vừa đến nặng.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều dùng nên được điều chỉnh theo mức độ đau và độ nhạy cảm của từng bệnh nhân. Nên chọn liều giảm đau thấp nhất. Không nên vượt quá tổng liều hàng ngày 400 mg tramadol, ngoại trừ các trường hợp lâm sàng đặc biệt.

Tuy nhiên, liều 800 mg/ngày sau phẫu thuật hoặc thậm chí cao hơn trong trường hợp đau do ung thư được dung nạp tốt.

Trừ khi có chỉ định khác của bác sĩ, Tramadol Azevedos nên được dùng như sau:

Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên

Liều thông thường của Tramadol Azevedos là 50-100 mg (1-2 viên) uống cách 6-8 giờ, được điều chỉnh theo đáp ứng của bệnh nhân.

Trong mọi trường hợp, không nên sử dụng Tramadol Azevedos kéo dài hơn thời gian điều trị thực sự cần thiết.

Nếu cần giảm đau lâu dài bằng tramadol do tính chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh thì cần theo dõi cẩn thận và thường xuyên (có những đợt tạm ngưng điều trị nếu cần) để xác định xem việc tiếp tục điều trị có cần thiết không và ở mức độ nào.

Trẻ em

Tramadol Azevedos không được chỉ định cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Người cao tuổi

Bệnh nhân cao tuổi tới 75 tuổi nếu không có biểu hiện lâm sàng của suy gan hoặc suy thận thì không cần điều chỉnh liều. Đối với bệnh nhân trên 75 tuổi, quá trình thải trừ có thể kéo dài. Do đó, tăng khoảng thời gian giữa các lần dùng thuốc tùy theo nhu cầu của người bệnh nếu cần thiết.

Bệnh nhân suy thận/ lọc máu và suy gan

Ở bệnh nhân suy thận và/hoặc suy gan, thời gian thải trừ tramadol bị kéo dài. Ở những bệnh nhân này, cần cân nhắc cẩn thận việc tăng khoảng thời gian giữa các lần dùng thuốc tùy theo nhu cầu của người bệnh. Trong trường hợp suy gan và suy thận nặng, Tramadol Azevedos không được khuyến khích sử dụng.

Cách dùng

Nên nuốt cả viên thuốc, không chia nhỏ hoặc nhai, uống với lượng nước vừa đủ, có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- Điều trị giảm đau ở trẻ em dưới 12 tuổi.
- Trẻ em dưới 18 tuổi để giảm đau sau thủ thuật cắt amidan và/hoặc nạo V.A.
- Thanh thiếu niên từ 12 đến 18 tuổi béo phì hoặc có các tình trạng bệnh như ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn hoặc bệnh phổi nghiêm trọng, đây là những yếu tố làm tăng nguy cơ của những vấn đề hô hấp nghiêm trọng.
- Cảnh báo các bà mẹ không cho con bú khi đang điều trị tramadol do nguy cơ các phản ứng bất lợi nghiêm trọng có thể gặp phải ở trẻ bú mẹ. Những phản ứng bất lợi này bao gồm: uể oải, ngủ nhiều, khó cho ăn hoặc các vấn đề nghiêm trọng về hô hấp, thậm chí là tử vong.
- Bệnh nhân bị ngộ độc cấp tính do rượu, thuốc ngủ, thuốc giảm đau trung ương, các opioid hoặc các thuốc hướng thần khác.
- Bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế monoamine oxidase (MAO) hoặc trong vòng 14 ngày sau khi ngừng các thuốc này.
- Bệnh nhân động kinh không được kiểm soát đầy đủ bằng điều trị.
- Để sử dụng trong điều trị cai thuốc opioid.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Tramadol nên được sử dụng một cách thận trọng ở bệnh nhân lệ thuộc opioid, bệnh nhân bị chấn thương đầu, sốc, suy giảm ý thức không rõ nguyên nhân, rối loạn trung tâm hoặc chức năng hô hấp, tăng áp lực nội sọ.

Ở những bệnh nhân nhạy cảm với các opioid, nên thận trọng khi dùng tramadol.

Sử dụng đồng thời Tramadol Azevedos với các thuốc an thần như benzodiazepine hoặc các chất liên quan có thể dẫn đến an thần, suy hô hấp, hôn mê và tử vong. Vì vậy, việc kê đơn sử dụng kết hợp với các thuốc an thần này chỉ nên áp dụng cho những bệnh nhân không thể lựa chọn những phương án điều trị thay thế khác. Nếu phải kê đơn sử dụng đồng thời Tramadol Azevedos với các thuốc an thần, nên sử dụng liều Tramadol Azevedos thấp nhất có hiệu quả và thời gian điều trị đồng thời nên ngắn nhất có thể.

Bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng của suy hô hấp và an thần. Khuyến khích thông báo cho bệnh nhân và người chăm sóc về những triệu chứng này.

Cần thận trọng khi điều trị ở bệnh nhân suy hô hấp, bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế thần kinh trung ương hoặc dùng nhiều hơn đáng kể liều được khuyến cáo do không thể loại trừ khả năng suy hô hấp trong những trường hợp này.

Có giât đã được báo cáo ở một số bệnh nhân dùng thuốc trong khoảng liều khuyến cáo. Nguy cơ có thể tăng lên khi dùng tramadol vượt quá liều hàng ngày được khuyến cáo (400 mg). Nguy cơ co giât có thể gia tăng ở các bệnh nhân đang dùng tramadol cùng với các thuốc có thể gây hạ ngưỡng co giât. Bệnh nhân có tiền sử động kinh hay những người dễ bị cơn động kinh chỉ nên được điều trị bằng tramadol khi thực sự cần thiết.

Nếu sử dụng lâu dài, có thể phát triển sự lệ thuộc về tâm lý và thể chất.

Đối với những bệnh nhân có khuynh hướng lạm dụng hoặc lệ thuộc thuốc, việc điều trị bằng tramadol chỉ nên được thực hiện trong một thời gian ngắn dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Tramadol không thích hợp để điều trị thay thế ở những bệnh nhân lệ thuộc opioid. Mặc dù là một chất chủ vận opioid, tramadol không thể ngăn chặn các triệu chứng cai nghiện morphine.

Khi bệnh nhân không còn cần điều trị với tramadol, nên giảm liều dần dần để ngăn ngừa các hội chứng cai thuốc.

Chuyển hóa CYP2D6

Tramadol được chuyển hóa bởi enzyme gan CYP2D6. Nếu bệnh nhân bị thiếu hoặc hoàn toàn không có enzyme này, có thể không đạt được tác dụng giảm đau đầy đủ. Ước tính chỉ ra rằng có tới 7% người da trắng có thể bị thiếu hụt enzyme này. Tuy nhiên, ở các bệnh nhân có sự chuyển hóa thuốc rất nhanh, có nguy cơ phát triển các tác dụng phụ của nhiễm độc opioid ngay cả ở liều thường được kê đơn.

Các triệu chứng chung của nhiễm độc opioid bao gồm nhầm lẫn, buồn ngủ, thờ ơ, co đồng tử, buồn nôn, nôn, táo bón và chán ăn. Trong những trường hợp nghiêm trọng, điều này có thể bao gồm các triệu chứng suy hô hấp và tuần hoàn, có thể đe dọa tính mạng và rất hiếm khi gây tử vong. Ước tính về tỷ lệ mắc bệnh chuyển hóa rất nhanh ở các nhóm dân cư khác nhau được tóm tắt dưới đây:

Dân số	Tỷ lệ mắc bệnh (%)
Châu phi/Ethiopia	29%
Người Mỹ gốc Phi	3.4% đến 6.5%
Châu Á	1.2% đến 2%
Người da trắng	3.6% đến 6.5%
Hy Lạp	6.0%
Hungary	1.9%
Bắc Âu	1% đến 2%

Sử dụng sau phẫu thuật ở trẻ em

Đã có báo cáo trong các tài liệu được công bố rằng tramadol được dùng trong giai đoạn hậu phẫu ở trẻ em sau khi cắt amidan và/hoặc nạo VA để điều trị chứng ngưng thở khi ngủ do tắc

ngheñ dẫn đến gặp phải các tác dụng phụ hiểm gặp nhưng có thể gây tử vong. Cần hết sức thận trọng khi dùng tramadol cho trẻ em để giảm đau sau phẫu thuật và cần được theo dõi chặt chẽ các triệu chứng ngộ độc opioid, bao gồm cả suy hô hấp.

Trẻ em bị suy giảm chức năng hô hấp

Tramadol không được khuyến cáo sử dụng ở trẻ em có chức năng hô hấp suy giảm bao gồm rối loạn thần kinh cơ, bệnh tim hoặc hô hấp nặng, nhiễm khuẩn phổi hoặc đường hô hấp trên, đa chấn thương hoặc được tiến hành phẫu thuật mở rộng. Những yếu tố này có thể làm nặng thêm các triệu chứng ngộ độc opioid.

Rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ

Các opioid có thể gây ra các rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ bao gồm ngưng thở khi ngủ trung ương (CSA) và thiếu oxy liên quan đến giấc ngủ. Sử dụng opioid làm tăng nguy cơ mắc CSA theo liều lượng. Ở những bệnh nhân mắc CSA, nên cân nhắc giảm tổng liều dùng opioid.

Suy tuyến thượng thận

Thuốc giảm đau opioid đôi khi gây suy tuyến thượng thận có thể hồi phục cần được theo dõi và điều trị thay thế bằng glucocorticoid. Các triệu chứng của suy tuyến thượng thận cấp và mãn tính có thể bao gồm đau bụng nghiêm trọng, buồn nôn và nôn, huyết áp thấp, rất mệt mỏi, chán ăn và sụt cân.

Hội chứng Serotonin

Một trường hợp có khả năng gây tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng kết hợp tramadol với các thuốc tác dụng trên hệ serotonergic khác hoặc tramadol đơn độc.

Nếu sử dụng đồng thời với các thuốc tác dụng trên hệ serotonergic khác đã được chứng minh lâm sàng, cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận, đặc biệt trong thời gian đầu điều trị và khi tăng liều.

Các triệu chứng của hội chứng serotonin có thể bao gồm thay đổi trạng thái tâm thần, mất ổn định hệ thần kinh tự chủ, bất thường về thần kinh cơ và/hoặc các triệu chứng đường tiêu hóa.

Tá dược

Tramadol Azevedos có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên nang, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu trên động vật với tramadol cho thấy ở liều rất cao, thuốc ảnh hưởng đến sự phát triển của các hệ cơ quan, sự hình thành xương và tỷ lệ tử vong ở động vật còn non. Tác dụng gây quái thai chưa được phát hiện. Tramadol đi qua nhau thai. Không có đủ dữ liệu về độ an toàn của thuốc dùng trong thai kỳ ở người, vì vậy không nên dùng tramadol cho phụ nữ có thai.

Dùng tramadol trước hoặc trong khi sinh không ảnh hưởng đến co bóp tử cung. Ở trẻ sơ sinh, thuốc có thể gây ra những thay đổi về nhịp thở, thường không có ý nghĩa lâm sàng. Sử dụng kéo dài trong thời kỳ mang thai có thể gây ra hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.

Phụ nữ cho con bú

Khoảng 0,1% liều dùng được tiết vào sữa mẹ. Trong giai đoạn ngay sau sinh, khi người mẹ dùng liều hàng ngày lên tới 400 mg thì liều tramadol trung bình mà trẻ hấp thu là 3% liều của người mẹ điều chỉnh theo cân nặng. Vì lý do này, tramadol không được khuyến cáo sử dụng trong thời kỳ cho con bú hoặc ngừng cho con bú trong thời gian điều trị bằng tramadol. Nếu chỉ dùng 1 liều tramadol duy nhất thì không nhất thiết phải ngưng cho con bú.

Khả năng sinh sản

Giám sát sau tiếp thị không cho thấy tramadol có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng của tramadol đối với khả năng sinh sản.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Ngay cả khi dùng thuốc đúng theo hướng dẫn, thuốc vẫn có thể gây buồn ngủ và chóng mặt và do đó, có thể làm suy giảm khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Đặc biệt là khi dùng cùng với rượu và các thuốc hướng thần khác.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Không nên kết hợp tramadol với các thuốc ức chế MAO.

Ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế MAO trong vòng 14 ngày trước khi sử dụng thuốc giảm đau nhóm opioid, đã quan sát thấy các tương tác nguy hiểm đe dọa tính mạng trên hệ thần kinh trung ương, chức năng hô hấp và tim mạch. Không thể loại trừ các tương tác tương tự với các thuốc ức chế MAO trong quá trình điều trị với tramadol.

Dùng đồng thời tramadol với chất ức chế hệ thần kinh trung ương khác bao gồm rượu có thể làm tăng tác dụng tương ứng lên hệ thần kinh trung ương.

Việc sử dụng đồng thời opioid với các sản phẩm thuốc an thần như benzodiazepine hoặc các chất có liên quan làm tăng nguy cơ an thần, suy hô hấp, hôn mê và tử vong do tác dụng ức chế thần kinh trung ương hiệp đồng. Nên hạn chế liều tramadol và thời gian sử dụng đồng thời.

Kết quả của các nghiên cứu dược động học cho đến nay cho thấy việc sử dụng cimetidine (chất ức chế enzym) đồng thời hoặc trước khi dùng tramadol không gây ra các tương tác có liên quan đến lâm sàng. Sử dụng carbamazepine (chất cảm ứng enzym) đồng thời hoặc trước khi dùng tramadol có thể làm giảm tác dụng giảm đau và rút ngắn thời gian tác dụng.

Tramadol có thể gây co giật và tăng tác dụng của các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrine (SNRI), thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần và các thuốc hạ thấp ngưỡng co giật khác (như bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol).

Sử dụng đồng thời tramadol và các thuốc serotonergic, như thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrine (SNRI), thuốc ức chế MAO, thuốc chống trầm cảm ba vòng và mirtazapine có thể gây hội chứng serotonin, một bệnh lý có khả năng gây tử vong.

Cần thận trọng trong khi điều trị đồng thời tramadol và các dẫn xuất coumarin (ví dụ: warfarin) do đã có các báo cáo về tăng INR với chảy máu nặng và bầm tím ở một số bệnh nhân.

Các thuốc khác được biết có tác dụng ức chế CYP3A4, như ketoconazol và erythromycin, có thể ức chế chuyển hóa tramadol (khử N-methyl) và có thể cũng ức chế chuyển hóa của chất chuyển hóa O-desmethyiltramadol có hoạt tính. Ý nghĩa lâm sàng của tương tác này chưa được nghiên cứu.

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC (ADR)

Các phản ứng có hại thường gặp nhất là buồn nôn và chóng mặt, xảy ra ở trên 10% số bệnh nhân.

Các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$), không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Rối loạn hệ miễn dịch

Hiếm gặp: phản ứng dị ứng (ví dụ: khó thở, co thắt phế quản, thở khò khè, phù thần kinh mạch) và sốc phản vệ.

Rối loạn tim mạch

Ít gặp: điều hòa tim mạch (đánh trống ngực, nhịp tim nhanh). Những phản ứng có hại có thể xảy ra đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch hay ở bệnh nhân bị căng thẳng về thể chất.

Hiếm gặp: nhịp tim chậm.

Các xét nghiệm chẩn đoán

Hiếm gặp: tăng huyết áp.

Rối loạn mạch máu

Ít gặp: điều hòa tim mạch (hạ huyết áp thể đứng hoặc trụy tim mạch). Những phản ứng có hại có thể xảy ra đặc biệt khi tiêm tĩnh mạch và ở bệnh nhân mệt mỏi về thể chất.

Rối loạn hệ thần kinh

Rất thường gặp: chóng mặt.

Thường gặp: đau đầu, buồn ngủ.

Hiếm gặp: dị cảm, run, co giật, co cơ không kiểm soát, phối hợp bất thường, ngất, rối loạn ngôn ngữ.

Không xác định: hội chứng serotonin.

Co giật xảy ra chủ yếu sau khi dùng tramadol liều cao hoặc sau khi điều trị đồng thời với các thuốc có thể gây hạ ngưỡng co giật.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Hiếm gặp: thay đổi khẩu vị.

Không xác định: hạ đường huyết.

Rối loạn tâm thần

Hiếm gặp: ảo giác, lú lẫn, rối loạn giấc ngủ, lo lắng, mê sảng và ác mộng. Những phản ứng tâm lý bất lợi này có thể xảy ra sau khi sử dụng thuốc, với mức độ và tính chất khác nhau tùy theo mỗi bệnh nhân và thời gian điều trị. Chúng bao gồm những thay đổi về tâm trạng (thường là hưng phấn, đôi khi là khó chịu), thay đổi về hoạt động (thường là giảm, đôi khi tăng) và thay đổi về khả năng nhận thức và cảm giác (ví dụ: hành vi quyết định, rối loạn nhận thức).

Sự lệ thuộc vào thuốc có thể xảy ra. Các triệu chứng điển hình của hội chứng cai thuốc, tương tự như những triệu chứng xảy ra trong quá trình cai thuốc phiện, có thể xảy ra như kích động, lo lắng, căng thẳng, mất ngủ, tăng động, run và các triệu chứng về tiêu hóa. Các triệu chứng khác hiếm gặp khi ngừng sử dụng tramadol bao gồm: hoang loạn, lo âu nghiêm trọng, ảo giác, dị cảm, ù tai và các triệu chứng thần kinh trung ương bất thường (như nhảm lẫn, mê sảng, mất nhân cách, mất trí, hoang tưởng).

Rối loạn về mắt

Hiếm gặp: co đồng tử, mờ mắt, giãn đồng tử.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Hiếm gặp: suy hô hấp, khó thở.

Không xác nhận: nấc cụt.

Nếu dùng liều vượt quá đáng kể liều được khuyến cáo và dùng đồng thời với các chất ức chế thần kinh trung ương khác, có thể xảy ra suy hô hấp. Tình trạng hen trầm trọng hơn đã được báo cáo, mặc dù nguyên nhân chưa được xác định liệu có liên quan tới việc dùng thuốc.

Rối loạn tiêu hóa

Rất thường gặp: buồn nôn.

Thường gặp: nôn, táo bón, khô miệng.

Ít gặp: nôn khan, kích thích đường tiêu hóa (có cảm giác căng trong dạ dày, đầy hơi) tiêu chảy.

Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: đỏ mề hôi.

Ít gặp: các phản ứng trên da (ví dụ: ngứa, phát ban, nổi mề đay).

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Hiếm gặp: yếu vận động.

Rối loạn gan mật

Trong một vài trường hợp cá biệt, men gan tăng đã được báo cáo trong cùng thời gian với việc sử dụng tramadol.

Rối loạn thận và tiết niệu

Hiếm gặp: rối loạn tiểu tiện (khó tiểu và bí tiểu).

Rối loạn chung và tại vị trí tiêm thuốc

Thường gặp: mệt mỏi

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Về nguyên tắc, nhiễm độc tramadol có các triệu chứng tương tự như các thuốc giảm đau có tác dụng trên thần kinh trung ương khác (các opioid). Các triệu chứng này bao gồm co đồng tử, nôn, trụy tim mạch, rối loạn ý thức đến hôn mê, co giật và suy hô hấp dẫn đến ngừng hô hấp.

Cách xử trí

Cần áp dụng các biện pháp cấp cứu thông thường. Thông khí đường thở, duy trì hô hấp và tuần hoàn tùy theo triệu chứng. Thuốc điều trị suy hô hấp là naloxone. Trong các thí nghiệm trên động vật, naloxone cho thấy không có tác dụng chữa co giật. Trong những trường hợp như vậy, nên tiêm tĩnh mạch diazepam.

Trong trường hợp nhiễm độc đường uống, xử trí bằng than hoạt tính hoặc rửa dạ dày chỉ được khuyến cáo trong vòng 2 giờ sau khi dùng quá liều tramadol. Sau thời gian này, việc xử trí chỉ có tác dụng trong trường hợp nhiễm độc với liều đặc biệt cao hoặc với dạng bào chế giải phóng kéo dài.

Tramadol được loại bỏ rất ít khỏi huyết tương bằng thẩm tách máu hoặc lọc máu. Do đó, điều trị nhiễm độc cấp tính do tramadol chỉ bằng thẩm tách máu hay lọc máu đơn thuần không phải là biện pháp thích hợp.

Hội chứng serotonin cũng đã được báo cáo.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Hệ thần kinh trung ương, thuốc giảm đau gây nghiện.

Mã ATC: N02AX02.

Tramadol là thuốc giảm đau opioid có tác dụng trên hệ thần kinh trung ương. Nó là một chất chủ vận một phần không chọn lọc trên các thụ thể opioid là μ , κ và δ và có ái lực cao hơn với thụ thể μ . Các cơ chế khác góp phần vào tác dụng giảm đau của nó là ức chế tái hấp thu tế bào thần kinh noradrenaline, và tăng cường phóng thích serotonin.

Tramadol cũng có tác dụng chống ho. Trái ngược với morphine, các liều giảm đau trong khoảng liều rộng của tramadol không gây suy hô hấp. Tramadol không ảnh hưởng đến nhu động ruột. Tác dụng trên hệ thống tim mạch là rất ít. Hiệu lực của tramadol được báo cáo là bằng 1/10 đến 1/6 hiệu lực của morphin.

Trẻ em

Tác dụng của tramadol khi dùng qua đường tiêu hóa và đường tiêm đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm hơn 2000 bệnh nhi ở độ tuổi từ sơ sinh đến 17 tuổi. Các chỉ định điều trị đau đã được nghiên cứu trong những thử nghiệm này bao gồm đau sau phẫu thuật (chủ yếu là đau bụng), sau khi phẫu thuật nhổ răng, đau do gãy xương, bong và chấn thương cũng như các tình trạng đau khác yêu cầu điều trị giảm đau trong ít nhất 7 ngày.

Ở liều đơn lên đến 2 mg/kg hoặc ở đa liều lên đến 8 mg/kg/ngày (tối đa 400 mg/ngày), hiệu quả của tramadol được cho là vượt trội so với giả dược, lớn hơn hoặc bằng với paracetamol, nalbuphine, pethidine hoặc morphine ở liều thấp. Những thử nghiệm được thực hiện đã xác nhận hiệu quả của tramadol. Hồ sơ an toàn của tramadol ở người lớn và bệnh nhi trên 1 tuổi là tương tự nhau.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hơn 90% liều tramadol được hấp thu sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là khoảng 70%, không phụ thuộc việc có hay không dùng cùng thức ăn. Sự khác biệt giữa tramadol được hấp thu và không được chuyển hóa có lẽ là do hiệu ứng chuyển hóa lần đầu thấp. Chuyển hóa lần đầu sau khi uống tối đa là 30%.

Tramadol có ái lực với mô cao (V_d , $\beta = 203 \pm 40$ l). Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương là khoảng 20%.

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

Tramadol đi qua hàng rào máu não và nhau thai. Một lượng rất nhỏ của chất này và dẫn xuất O-desmethyl của nó được tìm thấy trong sữa mẹ (0,1% và 0,02% tương ứng với liều dùng).

Thời gian bán thải $t_{1/2}$ là khoảng 6 giờ, không phân biệt đường dùng. Ở những bệnh nhân trên 75 tuổi, thời gian bán thải có thể được kéo dài gấp 1,4 lần.

Ở người, tramadol được chuyển hóa chủ yếu do quá trình khử N-methyl và O-methyl và liên hợp các sản phẩm của quá trình khử O-methyl với acid glucuronic. Chỉ có chất chuyển hóa O-desmethyltramadol có hoạt tính dược lý. Có sự khác biệt đáng kể về số lượng giữa các chất chuyển hóa khác. Cho đến nay, 11 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 gốc 2 – 4 lần. Thời gian bán hủy ($n = 6$ tình nguyện viên khỏe mạnh) là 7,9 giờ (dao động trong khoảng 5,4 - 9,6 giờ), xấp xỉ với tramadol.

Sự ức chế một hoặc cả hai loại isoenzyme CYP3A4 và CYP2D6 tham gia vào sự biến đổi sinh học của tramadol có thể ảnh hưởng đến nồng độ tramadol trong huyết tương hoặc chất chuyển hóa của nó.

Tramadol và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết gần như hoàn toàn qua thận. 90% tổng liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu. Trong trường hợp suy giảm chức năng gan và thận, thời gian bán hủy có thể kéo dài một chút. Ở những bệnh nhân bị xơ gan, thời gian bán hủy là $13,3 \pm 4,9$ giờ (tramadol) và $18,5 \pm 9,4$ giờ (O-desmethyltramadol), thời gian bán thải lần lượt là 22,3 giờ và 36 giờ đã được xác định trong trường hợp bệnh đặc biệt nặng. Ở những bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin < 5 ml/phút), các giá trị là $11 \pm 3,2$ giờ và $16,9 \pm 3$ giờ, trong trường hợp đặc biệt nặng, kết quả lần lượt là 19,5 giờ và 43,2 giờ.

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

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

Trẻ em

Dược động học của tramadol và O-desmethyltramadol sau khi uống một liều và nhiều liều đối với các đối tượng từ 1 tuổi đến 16 tuổi thường tương tự như ở người trưởng thành khi điều chỉnh liều theo trọng lượng cơ thể, nhưng mức độ thay đổi giữa các cá thể cao hơn với trẻ em từ 8 tuổi trở xuống.

Ở trẻ em dưới 1 tuổi, dược động học của tramadol và O-desmethyltramadol đã được nghiên cứu, nhưng chưa được mô tả đầy đủ. Thông tin từ các nghiên cứu bao gồm nhóm tuổi này cho thấy tỷ lệ hình thành O-desmethyltramadol qua CYP2D6 tăng liên tục ở trẻ sơ sinh và ước tính đạt tới mức độ hoạt động CYP2D6 như ở người trưởng thành khi trẻ khoảng 1 tuổi. Ngoài ra, hệ thống glucuronid hóa chưa hoàn thiện và chức năng thận chưa hoàn thiện có thể dẫn đến việc tích lũy và thải trừ chậm O-desmethyltramadol ở trẻ dưới 1 tuổi.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 10 viên nang.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C trong bao bì gốc của thuốc.

16. HẠN DÙNG CỦA THUỐC

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

TCCS.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất: **Sofarimex – Indústria Química e Farmacêutica, S.A.**

Địa chỉ: Av. das Indústrias – Alto do Colaride, Cacém, 2735-213, Portugal (Bồ Đào Nha)

