

R_x Thuốc kê đơn

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC
TRAMAZETAN PLUS 37,5 MG/325 MG

- *Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.*
- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.*
- *Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*
- *Đề xa tầm tay trẻ em.*
- *Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.*

1. Tên thuốc: Tramazetan plus 37,5 mg/325 mg

2. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất:

Paracetamol (dưới dạng paracetamol compap coarse L) 325 mg.

Tramadol hydroclorid 37,5 mg

Tá dược: Croscarmellose natri, opadry yellow YS-1-6382-G, nước tinh khiết *.

Tá dược bán thành phẩm Paracetamol compap coarse L: maize starch pregelatinized, acid stearic, povidon K29/32, nước tinh khiết*.

* dung môi bay hơi trong quá trình sản xuất.

3. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim hình tròn màu vàng.

4. Chỉ định:

Chỉ định điều trị triệu chứng đau mức độ vừa đến nặng.

Việc sử dụng tramadol hydroclorid/paracetamol nên được giới hạn cho bệnh nhân có đau ở mức độ trung bình đến nặng cần sử dụng phối hợp paracetamol và tramadol.

5. Cách dùng, liều dùng:

Liều dùng

Trước khi bắt đầu điều trị bằng opioid, nên trao đổi với bệnh nhân để đưa ra chiến lược kết thúc điều trị bằng tramadol hydroclorid nhằm giảm thiểu nguy cơ nghiện và hội chứng cai nghiện thuốc.

Người lớn và trẻ em lớn hơn 12 tuổi :

Chỉ nên dùng thuốc cho bệnh nhân đau vừa đến nặng được chỉ định kết hợp paracetamol và tramadol.

Liều dùng được điều chỉnh theo từng bệnh nhân tùy thuộc vào mức độ đau và đáp ứng của bệnh nhân. Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả giảm đau.



Liều ban đầu khuyến dùng là 2 viên. Có thể dùng liều tiếp theo sau ít nhất 6 giờ, không dùng quá 8 viên/ngày.

Không dùng thuốc này kéo dài hơn thời gian cần thiết. Nếu cần thiết phải dùng thuốc này dài ngày, nên thận trọng, thường xuyên kiểm tra để xác định thời gian có thể ngừng điều trị bằng thuốc này.

Trẻ em:

Hiệu quả và độ an toàn của thuốc khi sử dụng cho trẻ em dưới 12 tuổi chưa được xác định nên không dùng thuốc này cho trẻ em dưới 12 tuổi.

Người già:

Thường không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân đến 75 tuổi mà không có biểu hiện lâm sàng suy gan hoặc suy thận. Ở bệnh nhân cao tuổi trên 75 tuổi, quá trình thải trừ có thể kéo dài. Vì vậy, nếu cần thiết, khoảng cách liều lượng có thể được kéo dài.

Có thể dùng liều thông thường mặc dù cần chú ý rằng ở những người tình nguyện trên 75 tuổi thời gian bán thải của tramadol tăng 17% khi dùng thuốc theo đường uống. Đối với những bệnh nhân trên 75 tuổi, khoảng cách tối thiểu giữa 2 lần dùng thuốc không nên ít hơn 6 giờ do thuốc có chứa tramadol.

Bệnh nhân suy thận:

Ở bệnh nhân suy thận, việc thải trừ tramadol bị chậm lại. Ở những bệnh nhân này, việc kéo dài khoảng cách giữa các liều nên được xem xét cẩn thận.

Do có chứa tramadol, không khuyến cáo sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <10 ml/phút). Trong trường hợp suy thận mức độ vừa (độ thanh thải creatinin từ 10 đến 30 ml/phút), khoảng cách giữa 2 lần dùng thuốc nên tăng lên là 12 giờ. Tramadol được đào thải rất ít qua quá trình thẩm phân máu hoặc lọc máu, nên thường không cần sử dụng thuốc sau lọc máu để duy trì giảm đau.

Bệnh nhân suy gan:

Ở bệnh nhân suy gan, việc thải trừ tramadol bị chậm lại. Ở những bệnh nhân này, việc kéo dài khoảng cách giữa các liều nên được cân nhắc cẩn thận.

Do có chứa tramadol và paracetamol, không dùng thuốc này cho bệnh nhân suy gan nặng.

Cách dùng: Dùng đường uống

6. Chống chỉ định:

- Bệnh nhân mẫn cảm với tramadol, paracetamol hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Ngộ độc cấp tính rượu, thuốc ngủ, thuốc giảm đau trung ương, opioid hoặc thuốc hướng thần.
- Bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế monoamin oxidase hoặc đã dùng trong vòng 2 tuần trước đó.
- Bệnh nhân suy gan nặng, rối loạn chức năng thận hoặc suy thận nặng.

- Động kinh không kiểm soát được bằng thuốc.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Cảnh báo

- Ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên. Không được vượt quá liều tối đa (tương đương 300 mg tramadol và 2600 mg paracetamol) 8 viên Tramadol/Paracetamol 37,5 mg/325 mg mỗi ngày. Để tránh dùng quá liều do sơ ý, bệnh nhân nên được khuyến cáo không dùng quá liều khuyến cáo và không sử dụng đồng thời bất kỳ sản phẩm chứa paracetamol nào khác (kể cả không kê đơn) hoặc tramadol hydroclorid mà không có sự tư vấn của bác sĩ.
- Không khuyến cáo sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <10 ml/phút)
- Không nên dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan nặng. Các nguy cơ của quá liều paracetamol lớn hơn ở những bệnh nhân bị bệnh gan do rượu không xơ gan. Trong trường hợp suy gan mức độ vừa, việc kéo dài khoảng cách liều phải được xem xét cẩn thận.
- Không khuyến cáo sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy hô hấp nặng.
- Tramadol không thích hợp để thay thế ở bệnh nhân lệ thuộc opioid. Mặc dù nó là một chất chủ vận opioid, tramadol không thể ngăn chặn các triệu chứng cai nghiện morphin.
- Hiện tượng co giật đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng tramadol, bệnh nhân dễ bị co giật hoặc đang dùng các thuốc khác làm giảm ngưỡng co giật, đặc biệt là thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc, thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần, thuốc giảm đau tác dụng trung ương hoặc gây tê cục bộ. Những bệnh nhân bị động kinh được kiểm soát bởi bằng thuốc hoặc những bệnh nhân dễ bị co giật chỉ nên được điều trị bằng tramadol/paracetamol khi bắt buộc. Hiện tượng co giật đã được báo cáo xảy ra ở một số bệnh nhân sử dụng tramadol với liều khuyến dùng. Nguy cơ tăng lên khi liều tramadol vượt quá liều tối đa cho phép.
- Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với các chất chủ vận-đối kháng opioid (nalbuphin, buprenorphin, pentazocin)

Chuyển hóa CYP2D6:

Tramadol được chuyển hóa bởi enzym gan CYP2D6. Nếu một bệnh nhân bị thiếu hoặc hoàn toàn không có enzym này, tác dụng giảm đau có thể không đạt được. Ước tính rằng có tới 7% dân số da trắng có thể bị thiếu hụt enzym này. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân thuộc nhóm người chuyển hóa cực nhanh, sẽ có nguy cơ tăng độc tính của opioid ngay cả ở liều thông thường.

Các triệu chứng chung của ngộ độc opioid bao gồm lú lẫn, buồn ngủ, thở nông, đồng tử nhỏ, buồn nôn, nôn, táo bón và chán ăn. Trong trường hợp nghiêm trọng, có thể bao gồm các triệu chứng suy giảm tuần hoàn và hô hấp, có thể đe dọa tính mạng và rất hiếm khi gây tử vong.

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 phẫu thuật hạch vòm họng gây ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn, dẫn đến các tác dụng bất lợi 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 ức chế hô hấp.

Trẻ 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 nặng, 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 độc tính của opioid.

Nguy cơ khi sử dụng đồng thời các loại thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các loại thuốc liên quan:

Sử dụng đồng thời tramadol/paracetamol và các loại thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các thuốc liên quan có thể dẫn đến tác dụng an thần, ức chế hô hấp, hôn mê và tử vong. Do những rủi ro này, chỉ nên kê đơn đồng thời với các loại thuốc an thần này cho những bệnh nhân không thể có lựa chọn điều trị thay thế. Nếu quyết định kê đơn tramadol/paracetamol đồng thời với thuốc an thần, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian điều trị càng ngắn càng tốt.

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng của suy hô hấp và an thần. Cần thông báo cho bệnh nhân và người chăm sóc biết về các triệu chứng này.

Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng

Quá liều paracetamol có thể gây nhiễm độc gan ở một số bệnh nhân.

Lệ thuộc, dung nạp và khả năng lạm dụng thuốc

Đối với tất cả bệnh nhân, sử dụng thuốc này kéo dài có thể dẫn đến lệ thuộc thuốc (nghiện), ngay cả ở liều điều trị. Nguy cơ gia tăng ở những người có tiền sử rối loạn lạm dụng chất gây nghiện ở thời điểm hiện tại hoặc trong quá khứ (bao gồm cả lạm dụng rượu) hoặc rối loạn sức khỏe tâm thần (ví dụ, trầm cảm nặng).

Có thể cần hỗ trợ và giám sát thêm khi kê đơn cho bệnh nhân có nguy cơ lạm dụng opioid.

Cần ghi lại tiền sử bệnh nhân toàn diện để ghi lại các loại thuốc dùng đồng thời, bao gồm thuốc không kê đơn và thuốc mua trực tuyến cũng như các tình trạng bệnh lý và tâm thần trong quá khứ và hiện tại.

Bệnh nhân có thể thấy rằng việc điều trị kém hiệu quả hơn khi sử dụng thuốc lâu dài và cần tăng liều để đạt được mức độ kiểm soát cơn đau như ban đầu. Người bệnh cũng có thể bổ sung điều trị bằng các loại thuốc giảm đau khác. Đây có thể là những dấu hiệu cho thấy bệnh nhân đang tăng khả năng dung nạp thuốc. Các nguy cơ của việc tăng khả năng dung nạp thuốc cần được giải thích cho bệnh nhân.

Lạm dụng thuốc có thể dẫn đến quá liều và/hoặc tử vong. Điều quan trọng là bệnh nhân chỉ sử dụng thuốc được kê cho họ với liều lượng đã được chỉ định và không được cho người khác dùng thuốc này.

Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu lạm dụng thuốc hoặc nghiện thuốc.

Cần thường xuyên đánh giá lại trên lâm sàng về nhu cầu điều trị giảm đau của bệnh nhân.

Hội chứng cai thuốc

Trước khi bắt đầu điều trị bằng bất kỳ opioid nào, nên trao đổi với bệnh nhân về kế hoạch ngừng thuốc để kết thúc điều trị bằng tramadol hydroclorid.

Hội chứng cai thuốc có thể xảy ra khi ngừng điều trị đột ngột hoặc giảm liều. Khi bệnh nhân không còn cần thuốc nữa, nên giảm liều dần dần để giảm thiểu các triệu chứng cai thuốc. Giảm dần liều có thể mất vài tuần đến vài tháng.

Hội chứng cai thuốc được đặc trưng bởi một số hoặc tất cả các biểu hiện sau: bồn chồn, chảy nước mắt, rong kinh, ngáp, đổ mồ hôi, ớn lạnh, đau cơ, giãn đồng tử và đánh trống ngực. Các triệu chứng khác cũng có thể tiến triển bao gồm khó chịu, kích động, lo lắng, tăng vận động, run, suy nhược, mất ngủ, chán ăn, đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, tăng huyết áp, tăng nhịp hô hấp hoặc nhịp tim.

Nếu phụ nữ dùng thuốc này trong khi mang thai, có nguy cơ trẻ sơ sinh sẽ bị hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh.

Tăng cảm đau

Tăng cảm đau được chẩn đoán nếu bệnh nhân điều trị opioid dài hạn có biểu hiện đau tăng lên. Điều này có thể khác biệt với cơn đau liên quan đến sự tiến triển của bệnh hoặc cơn đau do tăng khả năng dung nạp opioid. Cơn đau liên quan đến tăng cảm đau có xu hướng lan tỏa hơn cơn đau có từ trước. Các triệu chứng tăng cảm đau có thể giải quyết khi giảm liều opioid.

Phản ứng phụ nghiêm trọng trên da:

Bác sĩ cần cảnh báo bệnh nhân về các dấu hiệu của phản ứng trên da nghiêm trọng như hội chứng Steven-Johnson (SJS), hội chứng hoại tử da nhiễm độc: toxic epidermal necrolysis (TEN) hay hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính: acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). Các phản ứng phụ trên da này mặc dù tỷ lệ mắc phải là không cao nhưng nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng.

Triệu chứng của các hội chứng nêu trên được mô tả như sau:

- Hội chứng Steven-Johnson (SJS): là dị ứng thuốc thể bong nước, bong nước khu trú ở quanh các hốc tự nhiên: mắt, mũi, miệng, tai, bộ phận sinh dục và hậu môn. Ngoài ra có thể kèm sốt cao, viêm phổi, rối loạn chức năng gan thận. Chẩn đoán hội chứng Steven-Johnson (SJS) khi có ít nhất 2 hốc tự nhiên bị tổn thương.
- Hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN): là thể dị ứng thuốc nặng nhất, gồm:

- + Các tổn thương đa dạng ở da: ban dạng sởi, ban dạng tinh hồng nhiệt, hồng ban hoặc các bóng nước bùng nhùng, các tổn thương nhanh chóng lan tỏa khắp người;
- + Tổn thương niêm mạc mắt: viêm giác mạc, viêm kết mạc mủ, loét giác mạc.
- + Tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa: viêm miệng, trợt niêm mạc miệng, loét hầu, họng thực quản, dạ dày, ruột;
- + Tổn thương niêm mạc đường sinh dục, tiết niệu.
- + Ngoài ra còn có các triệu chứng toàn thân trầm trọng như sốt, xuất huyết đường tiêu hóa, viêm phổi, viêm cầu thận, viêm gan... tỷ lệ tử vong cao 15-30%.
- Hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP): mụn mủ vô trùng nhỏ phát sinh trên nền hồng ban lan rộng. Tổn thương thường xuất hiện ở các nếp gấp như nách, bẹn và mặt, sau đó có thể lan rộng toàn thân. Triệu chứng toàn thân thường có là sốt, xét nghiệm máu bạch cầu mủi trung tính tăng cao.

Khi phát hiện những dấu hiệu phát ban trên da đầu tiên hoặc bất kỳ dấu hiệu phản ứng quá mẫn nào khác, bệnh nhân cần phải ngừng sử dụng thuốc. Người đã từng bị các phản ứng trên da nghiêm trọng do paracetamol gây ra thì không được dùng thuốc trở lại và khi đến khám chữa bệnh cần phải thông báo cho nhân viên y tế biết về vấn đề này.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Do có chứa tramadol, không nên sử dụng thuốc khi mang thai.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Không nên dùng cho phụ nữ đang cho con bú vì tramadol có thể tiết vào sữa mẹ và có thể gây ức chế hô hấp ở trẻ sơ sinh.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Tramadol có thể gây buồn ngủ hoặc chóng mặt, tác dụng này có thể tăng lên bởi rượu và các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác. Thuốc này có thể làm suy giảm chức năng nhận thức và có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe an toàn của bệnh nhân. Bệnh nhân cần phải thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Chống chỉ định dùng đồng thời với:

• Thuốc ức chế MAO không chọn lọc

Nguy cơ hội chứng serotonergic: tiêu chảy, nhịp tim nhanh, tăng tiết mồ hôi, run, lú lẫn và hôn mê.

• Thuốc ức chế MAO chọn lọc-A

Ngoại suy từ các chất ức chế MAO không chọn lọc

Nguy cơ hội chứng serotonergic: tiêu chảy, nhịp tim nhanh, tăng tiết mồ hôi, run, lú lẫn và hôn mê.

• **Thuốc ức chế MAO chọn lọc-B**

Các triệu chứng kích thích trung ương gợi lên hội chứng serotonergic: tiêu chảy, nhịp tim nhanh, tăng tiết mồ hôi, run, lú lẫn và hôn mê.

Trong trường hợp đang điều trị bằng thuốc ức chế MAO gần đây, nên trì hoãn hai tuần trước khi điều trị bằng tramadol

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với:

• **Rượu**

Rượu làm tăng tác dụng an thần của thuốc giảm đau opioid.

Ảnh hưởng đến sự tỉnh táo có thể làm cho việc điều khiển xe và sử dụng máy móc trở nên nguy hiểm.

Tránh uống đồ uống có cồn và các sản phẩm thuốc có chứa cồn.

• **Carbamazepin và các chất cảm ứng enzym khác**

Nguy cơ giảm hiệu quả và khoảng cách liều ngắn hơn do giảm nồng độ tramadol trong huyết tương.

• **Thuốc đồng vận-đối kháng opioid (buprenorphin, nalbuphin, pentazocin)**

Giảm tác dụng giảm đau do tác dụng ức chế cạnh tranh tại các thụ thể, với nguy cơ xuất hiện hội chứng cai thuốc.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời với:

• Tramadol có thể gây co giật và tăng khả năng gây co giật đối với các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI), chất ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrin (SNRI), thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chống loạn thần và các thuốc giảm ngưỡng co giật (như bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol).

• Sử dụng đồng thời tramadol và các thuốc serotonergic như thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI), thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrin (SNRI), thuốc ức chế MAO, thuốc chống trầm cảm ba vòng và mirtazapin có thể gây độc tính serotonin.

• Hội chứng serotonin có thể xảy ra khi quan sát thấy một trong những điều sau:

o Rung giật cơ tự phát

o Rung giật nhãn cầu kèm theo kích động hoặc đổ mồ hôi

o Run và tăng phản xạ

o Tăng trương lực cơ và nhiệt độ cơ thể $> 38^{\circ}\text{C}$ và rung giật nhãn cầu.

Việc ngừng sử dụng các thuốc serotonergic thường mang lại sự cải thiện nhanh chóng. Việc điều trị tùy thuộc vào phân loại và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng.

Thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các loại thuốc liên quan:

Sử dụng đồng thời opioid với các thuốc an thần như benzodiazepin hoặc các thuốc liên quan làm tăng tác dụng an thần, ức chế hô hấp, hôn mê và tử vong vì tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương. Liều dùng và thời gian sử dụng đồng thời nên được giới hạn.

- **Các dẫn xuất opioid khác (bao gồm thuốc chống ho và điều trị thay thế), benzodiazepin và barbiturat.**

Tăng nguy cơ ức chế hô hấp, có thể gây tử vong trong trường hợp dùng quá liều.

- **Các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác, chẳng hạn như các dẫn xuất opioid khác (bao gồm thuốc chống ho và điều trị thay thế), barbiturat, benzodiazepin, thuốc chống lo âu khác, thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm, thuốc kháng histamin an thần, thuốc an thần kinh, thuốc hạ huyết áp tác dụng trung ương, thalidomid và baclofen.**

Những loại thuốc này có thể tăng ức chế trung ương. Ảnh hưởng đến sự tỉnh táo có thể làm cho việc lái xe và sử dụng máy móc trở nên nguy hiểm.

- Cần đánh giá định kỳ thời gian prothrombin khi tramadol/paracetamol và các hợp chất tương tự như warfarin được sử dụng đồng thời do có các báo cáo về tăng INR.

- Các loại thuốc khác được biết là ức chế CYP3A4, chẳng hạn như ketoconazol và erythromycin, có thể ức chế sự chuyển hóa của tramadol (N-demethylation), cũng có thể là ức chế sự chuyển hóa của chất chuyển hóa O-demethyl hóa có hoạt tính. Tầm quan trọng lâm sàng của tương tác như vậy chưa được nghiên cứu.

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

- Trong một số lượng hạn chế các nghiên cứu, việc sử dụng trước hoặc sau phẫu thuật các chất đối kháng 5HT₃, ondansetron, làm tăng nhu cầu về tramadol ở những bệnh nhân bị đau sau phẫu thuật.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tác dụng không mong muốn được phân loại theo tần suất, quy ước như sau:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)

Rối loạn tim:

- Ít gặp: đánh trống ngực, tim đập nhanh, loạn nhịp tim.

Rối loạn mắt:

- Hiếm gặp: giảm tầm nhìn, hẹp đồng tử, giãn đồng tử

Rối loạn tai và thính giác:

- Ít gặp: ù tai

Rối loạn hệ tiêu hóa:

- Rất thường gặp: buồn nôn
- Thường gặp: nôn, táo bón, khô mồm, đau bụng đi ngoài, khó tiêu, đầy hơi
- Ít gặp: nuốt khó, đi ngoài phân đen

Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc:

- Ít gặp: ớn lạnh, đau lưng, hội chứng cai thuốc

Xét nghiệm:

- Ít gặp: transaminase tăng

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

- Ít gặp: hạ đường huyết

Rối loạn hệ thần kinh trung ương:

- Rất thường gặp: hoa mắt, buồn ngủ
- Thường gặp: đau đầu, run
- Ít gặp: rung giật cơ không tự chủ, dị cảm, mất trí nhớ
- Hiếm gặp: mất điều hòa, co giật, ngất, rối loạn ngôn ngữ.

Rối loạn tâm thần:

- Thường gặp: lẫn, tâm trạng thay đổi, lo âu, bồn chồn, hưng phấn, rối loạn giấc ngủ
- Ít gặp: trầm cảm, ảo giác, ác mộng
- Hiếm gặp: mê sảng
- Chưa biết: phụ thuộc vào thuốc

Giám sát sau khi lưu hành thuốc ra thị trường

Rất hiếm gặp: lạm dụng thuốc

Rối loạn thận và hệ tiết niệu:

- Ít gặp: albumin niệu, rối loạn tiểu tiện (khó tiểu và bí tiểu)

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

- Ít gặp: khó thở

Rối loạn da và mô dưới da:

- Thường gặp: tăng tiết mồ hôi, ngứa
- Ít gặp: phản ứng trên da (chẳng hạn phát ban, mề đay).

Rối loạn mạch:

- Ít gặp: tăng huyết áp, đỏ bừng

Mặc dù không được quan sát trên lâm sàng, sự xuất hiện của các tác dụng không mong muốn dưới đây được biết đến là liên quan đến việc sử dụng tramadol hoặc paracetamol là không thể loại trừ:

Tramadol:

- Hạ huyết áp thể đứng, nhịp tim chậm, đột quỵ
- Giám sát sau khi lưu hành thuốc ra thị trường cho thấy hiếm gặp các sự thay đổi đối với các tác dụng của warfarin, bao gồm tăng thời gian prothrombin.
- Rất hiếm gặp: phản ứng dị ứng với các triệu chứng khó thở, co thắt phế quản, khô khè, phù và sốc phản vệ
- Rất hiếm gặp: thay đổi sự thèm ăn, suy nhược vận động và suy hô hấp.
- Tác dụng phụ về tâm thần có thể xảy ra sau khi dùng tramadol thay đổi theo từng cá thể (tùy theo bệnh nhân và thời gian dùng thuốc). Những thay đổi này bao gồm thay đổi về tâm trạng, (thường là tâm trạng phấn khích thỉnh thoảng căng thẳng), và những thay đổi về khả năng nhận thức và cảm giác (ví dụ: rối loạn nhận thức hành vi).
- Tình trạng hen suyễn có thể nặng lên dù mối quan hệ nhân quả chưa được thiết lập.

Paracetamol:

Các tác dụng không mong muốn của paracetamol hiếm khi xảy ra, nhưng phản ứng quá mẫn bao gồm ban da có thể xảy ra. Đã có những báo cáo xảy ra rối loạn máu như giảm tiểu cầu và mất bạch cầu hạt nhưng chưa rõ nguyên nhân có phải do paracetamol hay không.

Có một vài báo cáo cho rằng paracetamol có thể gây giảm thời gian prothrombin máu khi dùng đồng thời với các thuốc tác dụng giống warfarin. Trong một số nghiên cứu khác, thời gian prothrombin không thay đổi.

Phản ứng phụ nghiêm trọng trên da mặc dù tỷ lệ mắc không cao nhưng nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng bao gồm hội chứng Steven Johnson (SJS), hội chứng hoại tử da nhiễm độc: toxic epidermal necrolysis (TEN) hay hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính: acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP).

Triệu chứng của các hội chứng trên được mô tả như sau:

+ Hội chứng Steven Johnson (SJS): là dị ứng thuốc thể bong nước, bong nước tập trung ở quanh các hốc tự nhiên: mắt, mũi, miệng, tai, bộ phận sinh dục và hậu môn. Ngoài ra có thể kèm sốt cao, viêm phổi, rối loạn chức năng gan thận. Chẩn đoán hội chứng Steven Johnson khi có ít nhất 2 hốc tự nhiên bị tổn thương.

+ Hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN): là thể dị ứng thuốc nặng nhất bao gồm:

+) Các tổn thương da dạng ở da: ban dạng sởi, ban dạng tinh hồng nhiệt, hồng ban hoặc các bong nước bồng nhùng, các tổn thương nhanh chóng lan tỏa khắp người.

+) Tổn thương niêm mạc mắt: viêm giác mạc, viêm kết mạc mủ, loét giác mạc.

+) Tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa: viêm miệng, loét niêm mạc miệng, loét hầu họng, thực quản, dạ dày, ruột.

+) Tổn thương niêm mạc đường sinh dục, đường tiết niệu.

+) Ngoài ra còn có các triệu chứng toàn thân trầm trọng: sốt, xuất huyết đường tiêu hóa, viêm cầu thận, viêm gan, viêm phổi... tỷ lệ tử vong cao 15 – 30%.

+ Hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP): Mụn mủ vô trùng nhỏ phát sinh trên nền hồng ban lan rộng. Tổn thương thường xuất hiện ở các nếp gấp như nách, mặt, bên sau đó có thể lan rộng toàn thân. Triệu chứng toàn thân thường là sốt, xét nghiệm máu bạch cầu mủi trung tính tăng cao.

Khi phát hiện những dấu hiệu phát ban trên da đầu tiên hoặc bất kỳ dấu hiệu phản ứng quá mẫn nào khác, bệnh nhân cần phải ngừng sử dụng thuốc. Người đã từng bị phản ứng trên da nghiêm trọng do paracetamol gây ra thì không được dùng thuốc trở lại và khi đến khám chữa bệnh cần phải thông báo cho nhân viên y tế biết về vấn đề này.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng

12. Quá liều và cách xử trí:

Trong trường hợp quá liều, các triệu chứng có thể là các biểu hiện và triệu chứng ngộ độc tramadol hoặc paracetamol hoặc cả 2 hoạt chất trên.

Bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của quá liều và để đảm bảo rằng gia đình và bạn bè cũng nhận thức được những dấu hiệu này và tìm kiếm sự trợ giúp y tế ngay lập tức nếu chúng xảy ra.

Các triệu chứng của quá liều tramadol:

Về nguyên tắc, khi nhiễm độc tramadol, sẽ có các triệu chứng tương tự như các triệu chứng của thuốc giảm đau tác dụng trung ương khác (opioid). Chúng bao gồm: mê man, nôn mửa, trụy tim mạch, rối loạn ý thức bao gồm hôn mê, co giật và ức chế hô hấp, bao gồm ngừng hô hấp.

Các triệu chứng quá liều của paracetamol:

Quá liều là mối quan tâm đặc biệt ở trẻ nhỏ. Các triệu chứng của quá liều paracetamol trong 24 giờ đầu là: xanh xao, buồn nôn, nôn, chán ăn và đau bụng. Tổn thương gan có thể rõ ràng từ 12 đến 48 giờ sau khi uống.

Có thể xảy ra bất thường về chuyển hóa glucose và nhiễm toan chuyển hóa. Trong trường hợp ngộ độc nặng, suy gan có thể tiến triển thành bệnh não gan, hôn mê và tử vong. Suy thận cấp tính với hoại tử ống thận cấp tính có thể tiến triển ngay cả khi không có tổn thương gan nặng. Rối loạn nhịp tim và viêm tụy đã được báo cáo.

Có thể có tổn thương gan ở người lớn đã dùng từ 7,5-10 g paracetamol trở lên. Nguyên nhân được cho rằng một lượng quá mức của một chất chuyển hóa có độc tính (thường được giải độc đầy đủ bằng glutathion khi uống paracetamol liều bình thường) liên kết không hồi phục với mô gan.

Điều trị khẩn cấp:

- Chuyển ngay bệnh nhân đến đơn vị chuyên trách.
- Duy trì các chức năng hô hấp và tuần hoàn.

- Trước khi bắt đầu điều trị, nên lấy mẫu máu càng sớm càng tốt sau khi dùng quá liều, để đo nồng độ trong huyết tương của paracetamol và tramadol và để thực hiện các xét nghiệm về gan.
- Thực hiện các xét nghiệm gan ngay khi bắt đầu (khi quá liều) và lặp lại sau mỗi 24 giờ. Sự tăng các enzym gan (ASAT, ALAT) thường được quan sát thấy, sẽ trở về mức bình thường sau một hoặc hai tuần.
- Làm rỗng dạ dày bằng cách gây nôn (khi bệnh nhân còn tỉnh) bằng cách kích thích hoặc rửa dạ dày.
- Nên thực hiện các biện pháp hỗ trợ, chẳng hạn như duy trì sự thông thoáng của đường thở và duy trì chức năng tim mạch. Naloxon nên được sử dụng để đẩy lùi tình trạng ức chế hô hấp; có thể kiểm soát phù bằng diazepam.
- Tramadol được thải trừ tối thiểu khỏi huyết thanh bằng thẩm tách máu hoặc lọc máu. Do đó, điều trị nhiễm độc cấp tính tramadol/paracetamol bằng thẩm phân máu hoặc lọc máu đơn thuần là không thích hợp để giải độc.

Điều trị ngay lập tức là điều cần thiết trong xử trí quá liều paracetamol. Mặc dù không có các triệu chứng ban đầu đáng kể, bệnh nhân nên được chuyển đến bệnh viện khẩn cấp để được chăm sóc y tế ngay lập tức và bất kỳ người lớn hoặc thanh thiếu niên nào đã sử dụng khoảng 7,5 g paracetamol trở lên trong 4 giờ trước đó, hoặc bất kỳ trẻ em nào dùng liều ≥ 150 mg/kg paracetamol trong 4 giờ trước đó, nên rửa dạ dày.

Nồng độ paracetamol trong máu nên được đo sau hơn 4 giờ khi dùng quá liều, để có thể đánh giá nguy cơ phát triển tổn thương gan (thông qua hình ảnh chụp phim quá liều paracetamol). Sử dụng methionin đường uống hoặc N-acetyl cystein (NAC) tiêm tĩnh mạch, có thể có tác dụng hữu ích lên đến ít nhất 48 giờ sau khi quá liều, có thể được yêu cầu. Sử dụng NAC tĩnh mạch có lợi nhất khi bắt đầu trong vòng 8 giờ sau khi uống quá liều. Tuy nhiên, vẫn nên tiêm NAC nếu thời gian quá liều lớn hơn 8 giờ sau và tiếp tục trong một đợt điều trị đầy đủ. Điều trị NAC nên được bắt đầu ngay lập tức khi nghi ngờ quá liều. Các biện pháp hỗ trợ chung phải có sẵn.

Bất kể số lượng paracetamol đã uống được báo cáo là bao nhiêu, thuốc giải độc cho paracetamol, NAC, nên được dùng bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch, càng nhanh càng tốt, nếu có thể, trong vòng 8 giờ sau khi dùng quá liều.

13. Đặc tính dược lực học:

Phân loại dược lý: Thuốc phối hợp với tramadol

Mã ATC: N02AJ13

Tác dụng giảm đau:

Tramadol là thuốc giảm đau opioid tác dụng trên hệ thần kinh trung ương. Tramadol là chất chủ vận không chọn lọc đối với các thụ thể μ , δ và κ và có ái lực cao hơn với thụ thể μ . Cơ chế giảm đau khác của tramadol là ức chế sự tái hấp thu noradrenalin và tăng cường giải phóng serotonin.

Tramadol có tác dụng giảm ho. Không giống như morphin, tramadol có khoảng liều có tác dụng giảm đau mà không gây ức chế hô hấp rộng hơn. Ảnh hưởng của tramadol và morphin đến sự vận động hệ tiêu hoá là gần như nhau. Tramadol ít ảnh hưởng đến tim mạch hơn morphin. Hoạt lực của tramadol được coi bằng 1/10 đến 1/6 hoạt lực của morphin.

Chưa biết cơ chế chính xác về tác dụng giảm đau của paracetamol và có thể có tác dụng giảm đau trung ương và ngoại vi.

Thuốc này được xếp vào thuốc giảm đau bậc II theo thang chỉ định điều trị đau của Tổ chức y tế thế giới và cần được dùng theo đơn của bác sỹ.

14. Đặc tính dược động học:

Tramadol được dùng dưới dạng đồng phân hỗn hợp, đồng phân hữu tuyến, tả tuyến và chất chuyển hoá M1 của tramadol đều hiện diện trong máu. Mặc dù tramadol được hấp thu nhanh qua khi dùng đường uống nhưng nó vẫn được hấp thu chậm hơn (và thời gian bán thải lâu hơn) paracetamol.

Sau khi uống liều đơn viên nén tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg), nồng độ đỉnh trong huyết thanh [(+)-tramadol/(-)-tramadol] là 64,3/55,5 mg/ml và paracetamol là 4,2 µg/ml đạt được sau thời gian tương ứng là 1,8 giờ [(+)-tramadol/(-)-tramadol] và 0,9 giờ (paracetamol). Thời gian bán thải là 5,1/4,7 giờ [(+)-tramadol/(-)-tramadol] và 2,5 giờ (paracetamol).

Trong các nghiên cứu về dược động học trên người tình nguyện khoẻ mạnh sau khi dùng đơn liều và đa liều thuốc này, không thấy có sự khác biệt về các thông số dược động học của từng hoạt chất so với dùng từng hoạt chất riêng rẽ.

Hấp thu

Hỗn hợp đồng phân của tramadol được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình sau khi uống liều đơn 100 mg là khoảng 75%. Sau khi dùng liều nhắc lại, sinh khả dụng tăng lên xấp xỉ khoảng 90%.

Sau khi uống thuốc, paracetamol được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn, chủ yếu ở ruột non. Nồng độ đỉnh của paracetamol đạt được sau 1 giờ và không bị ảnh hưởng khi sử dụng đồng thời với tramadol.

Uống thuốc này cùng với thức ăn không làm ảnh hưởng đến nồng độ đỉnh của thuốc và thời gian hấp thu của cả tramadol và paracetamol do đó có thể sử dụng thuốc này độc lập với bữa ăn.

Phân bố

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

Paracetamol được phân bố rộng đến các mô trong cơ thể ngoại trừ mô mỡ. Thể tích phân bố khoảng 0,9 l/kg. Tỷ lệ nhỏ (~ 20%) Paracetamol được gắn kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Tramadol được chuyển hoá bởi quá trình loại methyl ở vị trí O (được thủy phân bởi enzym CYP2D6) thành chất chuyển hoá M1 và quá trình loại methyl ở vị trí N (được thủy phân bởi CYP3A) thành chất chuyển hoá M2. M1 còn được chuyển hoá tiếp bởi quá trình loại methyl ở vị trí N và bởi quá trình liên hợp với acid glucuronic. Thời gian bán thải trong huyết thanh của M1 là 7 giờ. Chất chuyển hoá M1 có tác dụng giảm đau và có tác dụng dược lý mạnh hơn chất chưa chuyển hoá. Nồng độ chất chuyển hoá M1 thấp hơn nồng độ tramadol vài lần và tác dụng trên lâm sàng dường như không thay đổi khi dùng liều nhắc lại.

Paracetamol được chuyển hoá chủ yếu tại gan qua 2 đường: liên hợp với glucuronic acid và liên hợp với sulphat. Quá trình liên hợp với sulphat nhanh chóng bị bão hoà khi dùng liều cao hơn liều điều trị. Một tỷ lệ nhỏ (dưới 4%) được chuyển hoá bởi cytochrom P450 thành chất trung gian có hoạt tính (N-acetyl benzoquinoneimin) mà trong điều kiện bình thường nó nhanh chóng được khử độc bởi glutathion và được thải trừ trong nước tiểu sau khi liên hợp với cystein và acid mercapturic. Tuy nhiên khi dùng liều quá cao, nồng độ chất chuyển hoá sẽ tăng.

Thải trừ

Tramadol và các chất chuyển hoá của nó được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Thời gian bán thải của Paracetamol ở người lớn là khoảng 2-3 giờ. Thời gian này ngắn hơn ở trẻ em và dài hơn đôi chút ở trẻ sơ sinh và bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính.

Paracetamol chủ yếu được đào thải dưới dạng các dẫn chất liên hợp glucuro- và sulpho- phụ thuộc vào liều dùng. Có dưới 9% liều dùng paracetamol được đào thải trong nước tiểu dưới dạng chưa chuyển hoá. Ở bệnh nhân thiếu năng thận, thời gian bán thải của cả 2 chất đều kéo dài hơn.

15. Quy cách đóng gói: Hộp 2 vỉ x 10 viên.

16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Nhà sản xuất.

17. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Địa chỉ: Ctra. Olaz-Chipi, 10. Poligono Industrial Areta, 31620 Huarte-Navarra, Tây Ban Nha.

Vai trò: Sản xuất, kiểm soát lô, xuất xưởng lô.

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Địa chỉ: Travesía Roncesvalles, 1, 31699 Olloki (Navarra), Tây Ban Nha.

Vai trò: Đóng gói sơ cấp và đóng gói thứ cấp.



GIÁM ĐỐC
Lê Chiết Cường