

Rx

Velpain

Viên nén Paracetamol 325 mg/ Tramadol hydrochlorid 37,5 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc. Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

1. Tên thuốc: Velpain

2. Thành phần: Mỗi viên nén chứa:

- *Thành phần hoạt chất:* Paracetamol 325mg và Tramadol hydrochlorid 37,5mg.
- *Thành phần tá dược:* Povidon, magnesi stearat, silica khan dạng keo, tinh bột natri glycolat.

3. Dạng bào chế: Viên nén

- *Mô tả sản phẩm:* Viên nén dài, màu trắng, có vạch trên viên. Không được bẻ viên để chia liều.

4. Chỉ định

Thuốc Velpain được chỉ định để điều trị triệu chứng của các cơn đau trung bình và đau nặng. Chỉ nên giới hạn dùng thuốc Velpain cho những bệnh nhân bị đau trung bình và đau nặng khi xem xét thấy cần thiết phải điều trị kết hợp tramadol với paracetamol.

5. Liều dùng, cách dùng

Liều dùng

Liều dùng phải được điều chỉnh theo mức độ đau và độ nhạy cảm của từng bệnh nhân. Phải dùng liều giảm đau thấp nhất có hiệu quả. Không được dùng vượt quá 8 viên nén Velpain (tương đương với 300 mg tramadol hydrochlorid và 2600 mg paracetamol)/ ngày. Khoảng thời gian giữa các lần dùng thuốc không được dưới 6 giờ.

Người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên)

Liều khởi đầu khuyến cáo là 2 viên Velpain (tương đương với 75 mg tramadol hydrochlorid và 650 mg paracetamol). Sau đó, nếu cần thiết có thể dùng thêm liều nhưng không được vượt quá 8 viên Velpain (tương đương với 300 mg tramadol hydrochlorid và 2600 mg paracetamol)/ ngày.

Khoảng thời gian giữa các lần dùng thuốc không được dưới 6 giờ.

Trong mọi trường hợp, không được dùng thuốc lâu hơn thời gian điều trị cần thiết. Nếu phải điều trị nhắc lại hoặc điều trị kéo dài với Velpain do tính chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh, phải thận trọng và theo dõi thường xuyên tình trạng của bệnh nhân (nếu có thể nên đan xen với những giai đoạn không dùng thuốc) để đánh giá xem có cần thiết phải tiếp tục điều trị hay không.

Trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả khi dùng tramadol hydrochlorid/ paracetamol cho trẻ em dưới 12 tuổi vẫn chưa được thiết lập. Do đó, không khuyến cáo dùng thuốc cho đối tượng bệnh nhân này.

Người già

Không cần thiết phải điều chỉnh liều cho những bệnh nhân 75 tuổi hoặc ít hơn 75 tuổi mà không có biểu hiện suy gan hoặc suy thận trên lâm sàng. Sự thải trừ của thuốc có thể bị kéo dài ở những bệnh nhân lớn hơn 75 tuổi. Do đó, nếu cần thiết có thể tăng thời gian giữa các liều dùng tùy theo tình trạng của bệnh nhân.

Bệnh nhân suy thận/ đang thẩm phân máu

Sự thải trừ của tramadol bị chậm lại ở những bệnh nhân suy thận. Ở những bệnh nhân này, phải cân nhắc kỹ lưỡng về việc tăng khoảng cách giữa các lần dùng thuốc tùy vào tình trạng của bệnh nhân.

Do thuốc Velpain có chứa tramadol, không khuyến cáo dùng thuốc ở những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <10 ml / phút). Trong trường hợp bệnh nhân bị suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin trong khoảng từ 10 đến 30 ml / phút), nên tăng khoảng thời gian giữa các liều tới 12 giờ. Vì tramadol chỉ được loại bỏ rất chậm bằng thẩm phân máu hoặc lọc máu, nên thường không cần thiết phải dùng thuốc sau khi thẩm phân máu để duy trì tác dụng giảm đau.

Bệnh nhân suy gan

Sự thải trừ của tramadol bị chậm đi ở những bệnh nhân suy gan. Ở những bệnh nhân này, phải cân nhắc kỹ lưỡng về việc tăng khoảng cách giữa các lần dùng thuốc tùy vào tình trạng của bệnh nhân. Do thuốc có chứa paracetamol, không được dùng thuốc cho những bệnh nhân bị suy gan nặng.

Đường dùng

Dùng đường uống. Phải nuốt toàn bộ viên nén với một lượng đủ nước. Không được bẻ hay nhai viên thuốc.

Nếu bệnh nhân quên uống một liều thuốc, thì nên uống liều thuốc đã quên ngay khi nhớ ra. Nếu gần tới thời gian uống liều tiếp theo, hãy bỏ qua liều quên dùng, và uống liều tiếp theo như bình thường. Không uống cùng lúc 2 liều.

Không có yêu cầu gì đặc biệt về việc xử lý thuốc sau khi sử dụng.

6. Chống chỉ định

- Mẫn cảm với các hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào có trong thuốc.
- Nhiễm độc cấp tính với rượu, thuốc ngủ, thuốc giảm đau trung ương, các opioid hoặc các thuốc hướng thần.
- Không dùng thuốc Velpain cho những bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế monoamin oxidase hoặc trong vòng 2 tuần sau khi ngừng dùng các thuốc này.
- Bệnh nhân suy gan nặng
- Động kinh chưa kiểm soát được bằng việc điều trị.

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 dùng quá 8 viên Velpain. Để tránh trường hợp vô tình quá liều, phải khuyến cáo bệnh nhân không được dùng quá liều khuyến cáo và không được đồng thời sử dụng bất kỳ thuốc chứa paracetamol (bao gồm cả các thuốc không kê đơn) hay tramadol hydrochlorid nào khác mà không có chỉ định của bác sĩ.
- Không khuyến cáo dùng thuốc ở những bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <10 ml/phút)

- Không được dùng Velpain cho những bệnh nhân bị suy gan nặng. Nguy cơ quá liều với paracetamol lớn hơn ở những bệnh nhân bị bệnh gan do nghiện rượu (không có xơ gan). Phải cân nhắc kỹ lưỡng về việc kéo dài thời gian giữa các lần dùng thuốc ở bệnh nhân bị suy thận trung bình.

- Không khuyến cáo dùng Velpain trong trường hợp bệnh nhân bị suy hô hấp nặng.

- Tramadol hydrochlorid không phù hợp để điều trị thay thế ở những bệnh nhân phụ thuộc vào opioid. Mặc dù đây là một chất chủ vận opioid nhưng tramadol hydrochlorid không thể ngăn chặn được những triệu chứng do cai morphin.

- Đã có báo cáo xuất hiện co giật ở những bệnh nhân dễ bị co giật đang điều trị với tramadol hydrochlorid hoặc đang dùng các thuốc làm hạ ngưỡng co giật, đặc biệt là các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc, các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chống loạn thần, các thuốc giảm đau trung ương hoặc các thuốc gây tê tại chỗ. Những bệnh nhân bị co giật được điều trị kiểm soát hoặc những bệnh nhân dễ bị động kinh chỉ nên điều trị với Velpain trong những trường hợp thực sự cần thiết. Cũng đã có ghi nhận xuất hiện co giật ở những bệnh nhân điều trị với tramadol hydrochlorid ở liều khuyến cáo. Nguy cơ này có thể tăng lên khi dùng vượt quá giới hạn trên của liều khuyến cáo cho tramadol hydrochlorid.

- Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với các thuốc chủ vận – đối vận opioid (nalbuphin, buprenorphin, pentazocin).

• Phản ứng phụ nghiêm trọng trên da mặc dù tỉ lệ mắc phải là không cao nhưng nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng bao gồm hội chứng Stevens-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).

Bác sĩ cần cảnh báo bệnh nhân về các dấu hiệu của phản ứng trên da nghiêm trọng như hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN) hay hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP).

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

- Hội chứng Stevens-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 Stevens-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 bong nước bọng nhúng, 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.

Thận trọng khi sử dụng

Có thể xuất hiện sự dung nạp thuốc và sự phụ thuộc về tâm lý và/ hoặc vật lý vào thuốc, ngay cả khi dùng liều khuyến cáo.

Phải thường xuyên đánh giá lại mức độ cần dùng thuốc để điều trị giảm đau trên lâm sàng. Ở bệnh nhân phụ thuộc opioid và những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng hoặc phụ thuộc thuốc chỉ nên điều trị trong thời gian ngắn và dưới sự theo dõi y tế.

Phải thận trọng khi sử dụng Velpain cho những bệnh nhân bị chấn thương sọ não, những bệnh nhân dễ bị co giật, có rối loạn đường mật, hay đang trong tình trạng sốc, thay đổi ý thức mà chưa biết rõ nguyên nhân, kèm theo các tình trạng có thể ảnh hưởng đến trung tâm hô hấp hoặc chức năng hô hấp hoặc đang có tình trạng tăng áp lực nội sọ.

Khi quá liều với paracetamol có thể gây nhiễm độc gan ở 1 số bệnh nhân.

Các triệu chứng sau khi ngừng thuốc là tương tự như những phản ứng khi ngừng dùng các thuốc opiat và có thể xuất hiện ngay cả khi bệnh nhân đã dùng thuốc ở liều khuyến cáo và điều trị trong thời gian ngắn. Có thể phòng tránh các triệu chứng sau khi ngừng dùng thuốc bởi việc giảm liều dùng dần dần tại thời điểm ngừng dùng thuốc đặc biệt là sau khi điều trị kéo dài. Các trường hợp phụ thuộc vào thuốc và lạm dụng thuốc rất hiếm khi được báo cáo.

Trong một nghiên cứu sử dụng tramadol hydrochlorid trong khi gây mê toàn thân với enfluran và nitrous oxid (N_2O) được báo cáo làm tăng cường sự nhận thức của bệnh nhân trong quá trình phẫu thuật. Cho đến khi có thêm thông tin, nên tránh sử dụng tramadol hydrochlorid trong khi bệnh nhân đang được gây mê.

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

Phụ nữ đang mang thai

Do Velpain là một thuốc phối hợp của 2 hoạt chất, trong đó có chứa tramadol nên không dùng thuốc trong giai đoạn đang mang thai.

• Các dữ liệu về paracetamol:

Các nghiên cứu dịch tễ ở phụ nữ đang mang thai không cho thấy paracetamol có ảnh hưởng có hại khi dùng ở các mức liều khuyến cáo.

• Các dữ liệu về tramadol:

Không được dùng tramadol trong giai đoạn mang thai do chưa có đủ bằng chứng để đánh giá sự an toàn khi dùng tramadol ở phụ nữ đang mang thai. Tramadol được dùng trước hoặc trong khi sinh không làm ảnh hưởng đến các cơn co tử cung. Ở trẻ sơ sinh, thuốc có thể gây ra những thay đổi trong nhịp thở và thường không xác định được sự liên quan trên lâm sàng. Điều trị kéo dài với thuốc trong giai đoạn mang thai có thể gây ra các triệu chứng cai thuốc ở trẻ sau sinh do hệ quả của sự quen thuốc.

Phụ nữ cho con bú

Do Velpain là một thuốc phối hợp của 2 hoạt chất, trong đó có chứa tramadol nên không dùng trong giai đoạn đang cho con bú.

• Các dữ liệu về paracetamol:

Paracetamol được tiết vào trong sữa mẹ nhưng với lượng không đáng kể trên lâm sàng. Các dữ liệu đã được công bố không chống chỉ định cho con bú ở phụ nữ sử dụng các thuốc đơn thành phần chỉ có chứa paracetamol.

- **Các dữ liệu về tramadol:**

Trong sữa mẹ tramadol và các chất chuyển hóa của nó được phát hiện với một lượng nhỏ. Khoảng 0,1% liều dùng của tramadol khi dùng ở người mẹ sẽ được bài tiết vào sữa mẹ. Trong giai đoạn ngay sau sinh, đối với liều uống hàng ngày ở người mẹ lên tới 400 mg, sẽ tương ứng với lượng tramadol trung bình mà trẻ bú được qua sữa mẹ là 3% của liều điều chỉnh theo cân nặng của mẹ. Vì lý do này, không được sử dụng tramadol trong thời kỳ đang cho con bú hoặc nên ngừng cho con bú trong khi điều trị với tramadol. Việc ngừng cho con bú nói chung là không cần thiết sau khi chỉ dùng một liều tramadol.

Khả năng sinh sản

Các dữ liệu hậu mãi không gợi ý bất kỳ ảnh hưởng vào của tramadol lên khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng của tramadol lên khả năng sinh sản. Chưa tiến hành nghiên cứu với sự kết hợp của tramadol và paracetamol lên khả năng sinh sản.

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

Các thuốc giảm đau opioid có thể làm suy giảm tinh thần và/ hoặc thể chất cần thiết để thực hiện các công việc có tính rủi ro cao (ví dụ như lái xe hoặc vận hành máy móc), đặc biệt là khi bắt đầu điều trị, sau khi tăng liều, sau khi sử dụng thuốc với hàm lượng khác và/ hoặc khi dùng thuốc đồng thời với các loại thuốc khác, rượu có thể làm tăng cường các ảnh hưởng này.

Bệnh nhân phải được cảnh báo không lái xe hoặc vận hành máy móc nếu cảm thấy buồn ngủ, chóng mặt hoặc rối loạn thị giác trong khi dùng thuốc Velpain hoặc chỉ thực hiện các hoạt động này cho đến khi bệnh nhân kiểm tra và thấy rằng khả năng thực hiện các hoạt động này của họ không bị ảnh hưởng.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

- Tương tác

Chống chỉ định dùng đồng thời với các thuốc sau:

- Các thuốc ức chế MAO không chọn lọc

Do nguy cơ gặp phải hội chứng serotonin: tiêu chảy, nhịp tim nhanh, tăng tiết mồ hôi, run, lú lẫn, thậm chí là hôn mê.

- Các thuốc ức chế A- MAO chọn lọc

Ngoại suy từ các thuốc ức chế MAO không chọn lọc:

Có nguy cơ gặp phải hội chứng serotonin: tiêu chảy, nhịp tim nhanh, tăng tiết mồ hôi, run, lú lẫn, thậm chí là hôn mê.

- Các thuốc ức chế B- MAO chọn lọc

Các triệu chứng kích thích trung ương gợi ý hội chứng serotonin: tiêu chảy, nhịp tim nhanh, tăng tiết mồ hôi, run, lú lẫn, thậm chí là hôn mê.

Trong trường hợp bệnh nhân gần đây có điều trị với các thuốc ức chế MAO, phải ngừng điều trị 2 tuần với các thuốc này trước khi điều trị với tramadol hydrochlorid.

Không khuyến cáo dùng đồng thời với:

- Rượu

Do rượu làm tăng tác dụng an thần của các thuốc giảm đau opioid.

Ảnh hưởng này lên sự tỉnh táo khi lái xe và vận hành máy móc có thể gây nguy hiểm.

Tránh dùng các thức uống có chứa cồn và các thuốc có chứa cồn.

- Carbamazepin và các thuốc gây cảm ứng enzym khác

Nguy cơ làm giảm hiệu quả và rút ngắn thời gian tác dụng của thuốc do nồng độ trong huyết tương của tramadol giảm.

Sự chuyển hóa của paracetamol có thể bị thay đổi và làm tăng nguy cơ nhiễm độc gan khi điều trị với các thuốc gây cảm ứng enzym.

- Các thuốc đối vận – chủ vận của opioid (buprenorphin, nalbuphin, pentazocin)

Làm giảm tác dụng giảm đau do ảnh hưởng chặn cạnh tranh tại các thụ thể với nguy cơ làm xuất hiện hội chứng cai thuốc.

Cần nhắc khi dùng đồng thời với các thuốc sau:

- Tramadol có thể gây ra cơn co giật và làm tăng tác dụng của các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRIs), các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrin (SNRIs), các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, các thuốc chống loạn thần và các thuốc làm giảm ngưỡng co giật (như bupropion, mirtazapin, tetrahydrocannabinol) để gây ra các cơn co giật.

- Dùng đồng thời tramadol hydrochlorid và các thuốc tác dụng lên hệ serotonergic như các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRIs), các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrin (SNRIs), các thuốc ức chế MAO, các thuốc chống trầm cảm 3 vòng và mirtazapin có thể gây nhiễm độc serotonin. Bệnh nhân có thể gặp phải hội chứng serotonin khi xuất hiện 1 trong các triệu chứng dưới đây:

+ Giật rung tự phát

+ Giật rung cảm ứng hoặc giật rung ở mắt kèm theo kích động hoặc toát mồ hôi

+ Run và tăng phản xạ

- Bệnh nhân đang trong tình trạng ưu trương và nhiệt độ cơ thể $> 38^{\circ}\text{C}$ và đang bị giật rung cảm ứng hoặc giật rung ở mắt.

Ngừng dùng các thuốc tác dụng lên hệ serotonergic thường mang lại sự cải thiện nhanh chóng. Quá trình điều trị phụ thuộc vào loại và mức độ nghiêm trọng của triệu chứng.

- Các dẫn chất opioid khác (bao gồm các thuốc giảm ho và các liệu pháp điều trị thay thế khác), các benzodiazepin và các barbiturat: có thể gây tăng nguy cơ ức chế hô hấp có thể gây nguy hiểm đến tính mạng trong trường hợp quá liều.

- Các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác như các dẫn chất opioid khác (bao gồm các thuốc giảm ho và các liệu pháp điều trị thay thế khác), phenobarbital, các benzodiazepin, thuốc giảm lo lắng, thuốc chống trầm cảm có tác dụng an thần, các thuốc kháng histamin có tác dụng an thần, thuốc chống loạn thần, thuốc điều trị tăng huyết áp tác dụng trung ương, thalidomid và baclofen. Các thuốc trên có thể gây tăng ức chế trung ương. Ảnh hưởng này lên sự tỉnh táo khi lái xe và vận hành máy móc có thể gây nguy hiểm.

- Phải đánh giá định kỳ thời gian prothrombin khi dùng Velpain đồng thời và các thuốc giống warfarin, các thuốc đối kháng vitamin K do đã có báo cáo làm tăng INR.

- Các thuốc khác được biết là ức chế CYP3A4, như ketoconazol và erythromycin, có thể ức chế sự chuyển hóa của tramadol (N-demethylation) cũng như sự chuyển hóa các chất chuyển

hóa O-demethylated có hoạt tính. Ý nghĩa trên lâm sàng của các tương tác này chưa được nghiên cứu.

- Tốc độ hấp thu paracetamol có thể tăng lên khi dùng metoclopramid hoặc domperidon và giảm hấp thu do cholestyramin.

- Trong một số ít nghiên cứu về việc dùng ondansetron là chất đối vận thụ thể 5-HT₃ để chống nôn trước hoặc sau khi phẫu thuật đã làm tăng nhu cầu dùng tramadol ở những bệnh nhân bị đau sau phẫu thuật.

- Tương kỵ: do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

11. Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng với paracetamol kết hợp tramadol hydrochlorid là buồn nôn, chóng mặt và ngủ gà, được quan sát ở hơn 10% bệnh nhân.

Tần suất gặp phải các tác dụng không mong muốn được định nghĩa như sau: Rất thường gặp $\geq 1/10$, Thường gặp $\geq 1/100$ đến $< 1/10$, Ít gặp $\geq 1/1000$ đến $< 1/100$, Hiếm gặp $\geq 1/10\ 000$ đến $< 1/1000$, Rất hiếm gặp $< 1/10\ 000$, Chưa rõ: Chưa thể đánh giá từ các dữ liệu hiện có.

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn lại được liệt kê theo thứ tự giảm dần về mức độ nghiêm trọng.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Chưa rõ: hạ đường huyết

Rối loạn tim mạch:

Ít gặp: Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim

Rối loạn ở mắt:

Hiếm gặp: nhìn mờ

Rối loạn tai và mê đạo:

Ít gặp: ù tai

Rối loạn tiêu hóa:

Rất thường gặp: buồn nôn

Thường gặp: nôn, táo bón, khô miệng, đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy bụng

Ít gặp: khó nuốt, phân đen

Rối loạn chung và rối loạn tại vị trí dùng thuốc:

Ít gặp: cảm giác lạnh, đau ngực

Đang đánh giá

Ít gặp: tăng các transaminase gan

Rối loạn hệ thần kinh

Rất thường gặp: chóng mặt, ngủ gà

Thường gặp: đau đầu, run

Ít gặp: đột ngột co thắt cơ, dị cảm

Hiếm gặp: mất điều hòa, co giật.

Rối loạn tâm thần:

Thường gặp: trạng thái lú lẫn, thay đổi tâm trạng (lo lắng, bồn chồn, trạng thái hưng phấn), rối loạn giấc ngủ

Ít gặp: trầm cảm, ảo giác, ác mộng, mất trí nhớ

Hiểm gặp: phụ thuộc thuốc

Dữ liệu từ các dữ liệu hậu mãi

Rất hiếm gặp: lạm dụng thuốc

Rối loạn thận và tiết niệu:

Ít gặp: albumin niệu, rối loạn tiểu tiện (khó tiểu tiện 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: các phản ứng trên da (ví dụ như phát ban, mày đay).

Rối loạn mạch:

Ít gặp: tăng huyết áp, mặt nóng bừng

Mặc dù chưa được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng nhưng cũng không thể loại trừ các tác dụng không mong muốn có liên quan đến việc điều trị với tramadol hoặc paracetamol sau đây:

• Tramadol

- Hạ huyết áp tư thế, nhịp tim chậm, ngã khụy
- Dữ liệu từ các dữ liệu hậu mãi của tramadol đã cho thấy một số thay đổi hiếm gặp lên tác dụng của warfarin, bao gồm tăng thời gian prothrombin.
- Các trường hợp hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$): các phản ứng dị ứng với các triệu chứng hô hấp (ví dụ như khó thở, co thắt phế quản, thở rít, phù mạch thần kinh) và sốc phản vệ.
- Các trường hợp hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$): thay đổi cảm giác thèm ăn, vận động yếu đi, suy hô hấp
- Các tác dụng không mong muốn trên tâm thần có thể xuất hiện sau khi dùng tramadol với mức độ và bản chất khác nhau giữa các bệnh nhân (phụ thuộc vào tính cách và thời gian dùng thuốc của bệnh nhân). Những tác dụng này bao gồm thay đổi tâm trạng (thông thường là cảm thấy hưng phấn và đôi khi là mất cảm), thay đổi trong hoạt động (thông thường là giảm hoạt động và đôi khi là tăng động) và thay đổi trong nhận thức và sự nhạy cảm của các giác quan (ví dụ như rối loạn nhận thức và rối loạn hành vi khi đưa ra quyết định).
- Đã ghi nhận hen phế quản nặng hơn mặc dù chưa biết rõ mối quan hệ nhân quả.
- Các triệu chứng của hội chứng cai thuốc có thể xuất hiện tương tự như những triệu chứng gặp phải sau khi dùng opiat: kích động, lo lắng, căng thẳng, mất ngủ, tăng động, run và các triệu chứng trên đường tiêu hóa. Các triệu chứng khác sau đây rất hiếm khi xuất hiện khi đột ngột ngừng dùng tramadol hydrochlorid, bao gồm: các cơn hoảng loạn, lo lắng tột độ, ảo giác, dị cảm, ù tai và các triệu chứng bất thường ở hệ thần kinh trung ương.

• Paracetamol

- Hiếm gặp các tác dụng không mong muốn của paracetamol nhưng bệnh nhân có thể bị mẫn cảm với thuốc bao gồm triệu chứng ban ở da. Đã có báo cáo bệnh nhân bị rối loạn tạo máu bao gồm giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu, nhưng những bất thường này không nhất thiết có liên quan đến paracetamol.
- Đã có một vài báo cáo cho thấy paracetamol có thể gây giảm thời gian prothrombin trong máu khi dùng các thuốc giống với warfarin. Trong các nghiên cứu khác, thời gian prothrombin không thay đổi.

- Rất hiếm khi xuất hiện các phản ứng nguy hiểm trên da.

12. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng: Do Velpain là một thuốc phối hợp của 2 thành phần hoạt chất nên trong trường hợp quá liều, các triệu chứng có thể bao gồm là các dấu hiệu và triệu chứng độc tính của tramadol hoặc paracetamol hoặc của cả hai hoạt chất này.

Các triệu chứng khi quá liều với tramadol:

Về cơ bản, các triệu chứng khi nhiễm độc với tramadol là tương tự như những phản ứng của các thuốc giảm đau trung ương (các opioid). Những triệu chứng này đặc biệt bao gồm thu hẹp đồng tử, nôn, trụy tim mạch, các rối loạn nhận thức cho đến hôn mê, co giật, suy hô hấp cho đến ngừng hô hấp.

Các triệu chứng quá liều với paracetamol:

Quá liều với paracetamol được đặc biệt quan tâm là ở trẻ nhỏ. Các triệu chứng khi quá liều với paracetamol trong 24 giờ đầu tiên là xanh xao, buồn nôn, nôn, chán ăn và đau bụng. Tình trạng tổn thương gan trở nên rõ ràng sau 12-48 giờ dùng thuốc. Các bất thường về sự chuyển hóa glucose và nhiễm toan chuyển hóa cũng có thể xuất hiện. Trong trường hợp nhiễm độc nghiêm trọng, suy gan có thể tiến triển thành bệnh gan-não, hôn mê và tử vong. Suy thận cấp tính kèm theo hoại tử ống thận cấp tính có thể xuất hiện ngay cả khi bệnh nhân không có tổn thương gan nặng. Rối loạn nhịp tim và viêm tụy cũng đã được báo cáo.

Có thể xảy ra tổn thương gan ở người lớn khi dùng 7,5 g-10 g paracetamol hoặc nhiều hơn. Tổn thương này được cho là gây ra bởi sự vượt mức của chất chuyển hóa độc tính của paracetamol (thông thường được khử hoàn toàn bởi glutathion khi dùng các mức liều thông thường của paracetamol) gần không thuận nghịch với các mô gan.

Xử trí:

- Ngay lập tức chuyển bệnh nhân tới đơn vị chuyên khoa
- Duy trì hô hấp và chức năng tuần hoàn
- Trước khi bắt đầu điều trị phải lấy mẫu máu của bệnh nhân sau khi dùng thuốc quá liều sớm nhất có thể để xác định nồng độ paracetamol và tramadol trong huyết tương và cũng để thực hiện các xét nghiệm gan.
- Thực hiện các xét nghiệm gan tại thời điểm sớm nhất ngay sau khi quá liều và nhắc lại mỗi 24 giờ. Bệnh nhân thường được ghi nhận tăng các enzym gan (ASAT, ALAT) và sẽ trở về mức bình thường sau 1 hoặc 2 tuần.
- Làm trống dạ dày bằng cách gây nôn cho bệnh nhân (khi bệnh nhân vẫn còn nhận thức) bởi kích thích hoặc rửa dạ dày.
- Điều trị hỗ trợ như duy trì sự thông thoáng của đường thở và duy trì chức năng tim mạch; sử dụng naloxon để tránh suy hô hấp; có thể sử dụng diazepam để kiểm soát các cơn co giật.
- Tramadol được thải trừ rất ít khỏi huyết thanh bằng phương pháp thẩm phân máu hoặc lọc máu. Do đó, nếu chỉ thẩm phân máu hoặc lọc máu đơn thuần là không phù hợp để điều trị quá liều với tramadol hydrochlorid/ paracetamol.

Điều trị kịp thời là cốt lõi để xử trí tình trạng quá liều với paracetamol. Ngay cả khi chưa có các triệu chứng ban đầu có ý nghĩa, bệnh nhân nên được chuyển đến bệnh viện khẩn cấp để được chăm sóc y tế ngay và bất kỳ người lớn hoặc thanh thiếu niên nào đã uống khoảng 7,5 g paracetamol hoặc nhiều hơn trong 4 giờ trước đó hoặc bất kỳ trẻ nào uống ≥ 150 mg/ kg paracetamol trong 4 giờ trước đó phải được rửa dạ dày.

Nồng độ paracetamol trong máu nên được đo từ 4 giờ sau khi dùng quá liều để có thể đánh giá nguy cơ xuất hiện tổn thương gan (thông qua biểu đồ quá liều paracetamol). Sử dụng methionin đường uống hoặc N-acetylcystein (NAC) đường tĩnh mạch có thể có tác dụng có lợi cho đến ít nhất 48 giờ sau khi dùng quá liều. Dùng NAC đường tĩnh mạch tốt nhất trong vòng 8 giờ sau khi uống quá liều. Tuy nhiên, vẫn nên tiếp tục dùng NAC nếu bệnh nhân đã dùng thuốc quá liều quá 8 giờ và tiếp tục cho đến khi hoàn thành đợt điều trị. Phải bắt đầu điều trị với NAC ngay sau khi nghi ngờ bệnh nhân dùng quá liều lớn. Các biện pháp hỗ trợ chung phải sẵn có.

Bất kể lượng paracetamol mà bệnh nhân đã uống là bao nhiêu, phải dùng đường uống hoặc đường tĩnh mạch thuốc giải độc cho paracetamol là NAC càng nhanh càng tốt, nếu có thể, trong vòng 8 giờ sau khi dùng quá liều.

13. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Các opioid kết hợp với thuốc giảm đau không opioid; tramadol và paracetamol.

Mã ATC: N02AJ13

Tác dụng giảm đau

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

Tramadol có tác dụng giảm ho. Không giống như morphin, khoảng liều rộng để giảm đau của tramadol không có tác dụng ức chế hô hấp. Đồng thời, nhu động dạ dày-ruột không bị ảnh hưởng. Các tác dụng trên tim mạch thường là nhẹ. Tác dụng của tramadol được coi là bằng 1/10 đến 1/6 so với tác dụng của morphin.

Cơ chế chính xác của các đặc tính giảm đau của paracetamol vẫn chưa được biết và có thể liên quan đến các tác dụng trung ương và ngoại biên.

Tramadol hydrochlorid/ paracetamol được xếp là thuốc giảm đau bậc II trong thang giảm đau của WHO và phải được dùng dưới sự chỉ dẫn của bác sĩ.

14. Đặc tính dược động học

Tramadol được dùng dưới dạng racemic và trong máu phát hiện được dạng $[-]$, $[+]$ của tramadol và chất chuyển hóa của nó là M1. Mặc dù tramadol được hấp thu nhanh sau khi dùng, nhưng sự hấp thu chậm hơn (và thời gian bán thải lâu hơn) so với paracetamol.

Sau khi uống một viên tramadol/ paracetamol (37,5 mg / 325 mg), nồng độ đỉnh trong huyết tương là 64,3/ 55,5 ng/ ml $[(+)$ - tramadol / $(-)$ - tramadol] và 4,2 μ g/ml / ml với paracetamol đạt được sau 1,8 giờ đối với $[(+)$ - tramadol / $(-)$ - tramadol] và 0,9 giờ đối với paracetamol. Thời gian bán thải trung bình $t_{1/2}$ là 5,1 / 4,7 giờ đối với $[(+)$ - tramadol / $(-)$ - tramadol] và 2,5 giờ đối với paracetamol.

Trong các nghiên cứu dược động học ở những người tình nguyện khỏe mạnh sau khi uống một liều tramadol hydrochlorid/ paracetamol và nhắc lại, không thấy có sự thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng trong các thông số động học của từng hoạt chất so với thông số của các hoạt chất này khi được sử dụng riêng rẽ.

Hấp thu

Racemic của tramadol được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của một liều đơn 100 mg là khoảng 75%. Sau khi dùng nhắc lại, sinh khả dụng được tăng lên và đạt khoảng 90%.

Sau khi dùng tramadol hydrochlorid/ paracetamol, paracetamol được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn khi dùng đường uống và chủ yếu được hấp thu ở ruột non. Nồng độ đỉnh của paracetamol trong huyết tương đạt được trong một giờ và không bị thay đổi khi dùng đồng thời với tramadol.

Dùng đường uống tramadol hydrochlorid/ paracetamol với thức ăn không làm ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ đỉnh trong huyết tương hoặc mức độ hấp thu của tramadol hay paracetamol, do đó có thể uống tramadol hydrochlorid/ paracetamol không phụ thuộc vào thời gian dùng bữa.

Phân bố

Tramadol có ái lực cao với các mô ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ L). Thuốc gắn với protein huyết tương khoảng 20%.

Paracetamol dường như được phân bố rộng đến hầu hết các mô trong cơ thể ngoại trừ mô mỡ. Thể tích phân bố biểu kiến của nó là khoảng 0,9 L/ kg. Một tỉ lệ tương đối nhỏ (~ 20%) paracetamol liên kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Tramadol được chuyển hóa mạnh sau khi uống. Khoảng 30% liều dùng được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi, trong khi đó 60% liều được bài tiết dưới dạng chất chuyển hóa.

Tramadol được chuyển hóa qua O-demethylation (xúc tác bởi enzym CYP2D6) thành chất chuyển hóa M1, và thông qua N-demethylation (xúc tác bởi CYP3A) chuyển thành chất chuyển hóa M2. Chất chuyển hóa M1 sau đó được chuyển hóa thêm thông qua N-demethylation và cũng được chuyển hóa bởi kết hợp với acid glucuronic.

Thời gian bán thải trong huyết tương của chất chuyển hóa M1 là 7 giờ. Chất chuyển hóa M1 có tác dụng giảm đau và mạnh hơn thuốc mẹ. Nồng độ của huyết tương của M1 thấp hơn vài lần so với tramadol và góp phần làm tăng tác dụng điều trị trên lâm sàng và ảnh hưởng này ít thay đổi khi dùng đa liều.

Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu ở gan thông qua hai con đường chính ở gan là: glucuronid hóa và sulfat hóa. Con đường thứ hai có thể bão hòa nhanh chóng ở các mức liều cao hơn liều điều trị. Một phần nhỏ (dưới 4%) được chuyển hóa bởi cytochrom P450 thành một chất trung gian có hoạt tính (N-acetyl benzoquinoneimin) mà trong điều kiện sử dụng thông thường sẽ nhanh chóng được khử bởi glutathion và bài tiết vào nước tiểu sau khi đã kết hợp với cystein và acid mercapturic. Tuy nhiên, trong trường hợp quá liều lớn, số lượng chất chuyển hóa này sẽ tăng lên.

Thải trừ

Tramadol và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu qua thận. Thời gian bán thải của paracetamol là khoảng 2 đến 3 giờ ở người lớn. Thời gian này ngắn hơn ở trẻ em và dài hơn một chút ở trẻ sơ sinh và bệnh nhân xơ gan. Paracetamol được thải trừ chủ yếu bởi sự hình thành phụ thuộc liều các dẫn xuất glucuro- và sulfo-liên hợp. Ít hơn 9% paracetamol được bài tiết dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu. Ở những bệnh nhân suy thận, thời gian bán thải của cả 2 hoạt chất đều kéo dài hơn.

15. Quy cách đóng gói

Hộp 2 vỉ x 10 viên nén.

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén.

Hộp 6 vỉ x 10 viên nén.

16. Điều kiện bảo quản

Bảo quản thuốc ở dưới 30⁰C trong bao bì gốc, tránh ánh sáng và tránh ẩm.

17. Hạn dùng

3 năm kể từ ngày sản xuất.

18. Tiêu chuẩn chất lượng

Nhà sản xuất.

19. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

Ferrer Internacional, SA

c/. Joan Buscalla, 1-9, 08173 Sant Cugat del Valles, Barcelona, Tây Ban Nha.

