

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
DÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 12.1.2016

a). Nhãn vĩ 10 viên nén dài bao phim.



a). Nhãn hộp 3 vĩ x 10 viên nén dài bao phim.



BẢO QUẢN: Nơi khô, dưới 30 °C, tránh ánh sáng.

Số lô SX/Lot:
Ngày SX/Mfg.
HD/Exp.:

Zandol®

SĐK:
TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG: TCCS
REGISTRATION NUMBER:
MANUFACTURER'S SPECIFICATION

**ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ CAREFULLY THE PACKAGE INSERT BEFORE USE**

CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT NHẬP KHẨU Y TẾ DOMESCO
DOMESCO MEDICAL IMPORT EXPORT JOINT - STOCK CORP.
66 Quốc lộ 30, P. Mỹ Phú, TP. Cao Lãnh, Đồng Tháp
66 National road 30, Mỹ Phú Ward, Cao Lãnh City, Đồng Tháp Province
(Đạt chuẩn ISO 9001: 2008 & ISO/IEC 17025: 2005)
(Achieved ISO 9001: 2008 & ISO/IEC 17025: 2005 certifications)

Tư vấn khách hàng
067.3851950

COMPOSITION: Each film-coated caplet contains:

- Tramadol hydrochloride	37.5 mg
- Paracetamol	325 mg
- Excipients	s.q.f.

INDICATIONS, DOSAGE AND ADMINISTRATION, CONTRAINDICATIONS, INTERACTIONS, SIDE EFFECTS AND OTHER PRECAUTIONS: Read the package insert.

STORAGE: Store in a dry place, below 30 °C, protect from light.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

Thuốc bán theo đơn

ZANDOL®

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén dài bao phim chứa:

- Tramadol hydrochlorid.....37,5 mg
- Paracetamol.....325 mg
- Tá dược: Avicel PH101, Starch 1500, Povidon K30, Natri starch glycolat, Colloidal silicon dioxid A200, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methylcellulose 15cP, Hydroxypropyl methylcellulose 6cP, Polyethylen glycol 6000, Talc, Titan dioxid, Màu Tartrazin lake, Màu Sicovit red.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén dài bao phim.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị các cơn đau từ trung bình đến nặng.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Dùng uống, thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

- Người lớn, người già và trẻ em trên 12 tuổi: Liều tối đa là 1 đến 2 viên mỗi 4 đến 6 giờ và không quá 8 viên trong 1 ngày.
- Trẻ em dưới 12 tuổi: Không khuyến cáo dùng.
- Suy thận (ClCr < 30 ml/phút): Không quá 2 viên trong 12 giờ.
- Suy gan nặng: Không dùng.
- **Không dùng thuốc để tự điều trị giảm đau quá 10 ngày.**

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với tramadol, paracetamol hay bất cứ thành phần nào của thuốc hoặc với các thuốc Opioid.

Liên quan tramadol:

- Ngộ độc cấp tính do rượu, thuốc ngủ, các chất ma túy, các thuốc giảm đau trung ương, thuốc Opioid và các thuốc hướng thần.
- **Người đang dùng hoặc mới dùng thuốc ức chế MAO (ngừng thuốc chưa đến 15 ngày).**
- Suy hô hấp nặng, suy gan nặng.
- Trẻ em dưới 12 tuổi.

Liên quan paracetamol:

- Người bệnh thiếu hụt glucose - 6 - phosphat dehydrogenase.

THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

- Không dùng với các thuốc khác chứa paracetamol hay tramadol.

Liên quan tramadol:

- **Ngừng thuốc đột ngột có thể gây nên hội chứng cai thuốc, biểu hiện: Hốt hoảng, ra mồ hôi, mất ngủ, buồn nôn, run, tiêu chảy, rụng lông. Trong một số trường hợp có thể xảy ra ảo giác, hoang tưởng. Do vậy, nên dùng tramadol liều thấp nhất có tác dụng, không nên dùng thuốc thường xuyên, dài ngày và không nên ngừng đột ngột mà phải giảm dần liều.**
- **Mặc dù thuốc không gây giải phóng histamin nhưng trong một số trường hợp khi dùng thuốc lần đầu tiên có thể gây nên sốc phản vệ nặng, tuy nhiên ít gặp từ vong. Những người có tiền sử sốc phản vệ với codein hoặc các opioid khi dùng tramadol để có nguy cơ sốc phản vệ.**
- Nguy cơ gây co giật có thể xảy ra khi dùng đồng thời tramadol với các thuốc SSRI (ức chế tái hấp thu serotonin), TCA (các hợp chất 3 vòng), các Opioid, IMAO, thuốc an thần hay các thuốc làm giảm ngưỡng co giật; hay trên các bệnh nhân bị động kinh, bệnh nhân có tiền sử co giật, hay có nguy cơ co giật.
- Nguy cơ gây suy hô hấp trên những bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp hoặc khi dùng liều cao tramadol với thuốc tê, thuốc mê, rượu.
- Thận trọng khi sử dụng đồng thời ZANDOL® với các thuốc trầm cảm hệ thần kinh trung ương như rượu, Opioid, thuốc tê, thuốc mê, thuốc ngủ, thuốc an thần, ở người bị tăng áp lực nội sọ hay chấn thương đầu.
- Cần thận trọng khi sử dụng cho các bệnh nhân: Nghiện thuốc phiện vì có thể gây tái nghiện; nghiện rượu mạn tính vì có nguy cơ gây độc tính trên gan.
- Việc dùng Naloxon trong xử lý quá liều tramadol có thể tăng nguy cơ co giật.
- Với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút được khuyến cáo liều dùng không quá 2 viên cho mỗi 12 giờ.

Liên quan paracetamol:

*** 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 (TEN) hay hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP).**

- Paracetamol tương đối không độc với liều điều trị. Tuy nhiên, đôi khi có những phản ứng da gồm ban da dát sần ngứa và mề đay; những phản ứng mẫn cảm khác gồm phù thanh quản, phù mạch, và những phản ứng kiểu phản vệ có thể ít khi xảy ra. Giảm tiêu cầu, giảm bạch cầu, và giảm toàn thể huyết cầu đã xảy ra với việc sử dụng những dẫn chất p-aminophenol, đặc biệt khi dùng kéo dài các liều lớn. Giảm bạch cầu trung tính và ban xuất huyết giảm tiêu cầu đã xảy ra khi dùng paracetamol. Hiếm gặp mất bạch cầu hạt ở người bệnh dùng paracetamol.
- Dùng paracetamol thận trọng ở người bệnh có thiếu máu từ trước, vì chứng xanh tím có thể không biểu lộ rõ, mặc dù có những nồng độ cao nguy hiểm của methemoglobin trong máu.
- Uống nhiều rượu có thể gây độc tính với gan của paracetamol; nên tránh hoặc hạn chế uống rượu.

- Thận trọng với bệnh nhân suy gan nặng.
- Không dùng quá liều chỉ định.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

- Tramadol đi qua nhau thai. Không có nghiên cứu đầy đủ và đáng tin cậy trên phụ nữ có thai. Sử dụng an toàn cho phụ nữ có thai chưa được khẳng định.
- Không nên dùng ZANDOL® cho phụ nữ cho con bú vì độ an toàn của nó đối với trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh vẫn chưa được nghiên cứu.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không sử dụng thuốc khi đang lái xe và vận hành máy móc vì thuốc có thể gây buồn ngủ, hoa mắt chóng mặt.

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

Dùng đồng thời ZANDOL® với các thuốc:

Liên quan tramadol:

- Thuốc ức chế MAO hay thuốc ức chế tái hấp thu serotonin: Có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ, gồm hội chứng co giật và hội chứng serotonin.
- Với carbamazepin: Làm tăng đáng kể sự chuyển hóa tramadol, dẫn đến làm giảm tác dụng giảm đau của tramadol.
- Tramadol được chuyển hóa thành M1 (chất chuyển hóa có tác dụng) bằng CYP2D6. Uống quinidin cùng với tramadol sẽ làm tăng hàm lượng của tramadol. Kết quả lâm sàng của tương tác này không rõ.
- Với các chất thuộc nhóm warfarin: Theo nguyên tắc y tế, phải định kỳ đánh giá thời gian đông máu ngoại lai khi dùng đồng thời ZANDOL® với các thuốc này do ghi nhận INR (chỉ số bình thường quốc tế) tăng ở một số bệnh nhân.
- Các nghiên cứu trong ống nghiệm về tương tác thuốc trên microsom của gan người cho thấy uống ZANDOL® với các chất ức chế CYP2D6 như fluoxetin, paroxetin, amitriptylin có thể làm hạn chế chuyển hóa tramadol.
- Với cimetidin: Không làm thay đổi tính chất dược động học của tramadol trên phương diện lâm sàng.

Liên quan paracetamol:

- Uống dài ngày liều cao paracetamol làm tăng nhẹ tác dụng chống đông của coumarin và dẫn chất indantoin. Tác dụng này không quan trọng về lâm sàng, nên paracetamol được ưa dùng hơn salicylat khi cần giảm đau nhẹ hoặc sốt cho người bệnh đang dùng coumarin hoặc dẫn chất indantoin.
- Cần chú ý đến khả năng gây hạ sốt nghiêm trọng ở người bệnh dùng đồng thời phenothiazin và liệu pháp hạ nhiệt.
- Uống rượu quá nhiều và dài ngày có thể làm tăng nguy cơ paracetamol gây độc cho gan.
- Thuốc chống co giật (gồm phenytoin, barbiturat, carbamazepin) gây cảm ứng men ở microsom thể gan, có thể làm tăng tính độc hại của paracetamol do tăng chuyển hóa thuốc thành những chất độc hại với gan. Ngoài ra, dùng đồng thời isoniazid với paracetamol 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 paracetamol gây độc tính gan gia tăng đáng kể ở người bệnh uống liều paracetamol 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 paracetamol và thuốc chống co giật; tuy vậy, người bệnh phải hạn chế tự dùng paracetamol khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

- **Thường gặp:** Buồn nôn, hoa mắt chóng mặt, buồn ngủ.

- **Ít gặp:** Suy nhược, mệt mỏi, đau đầu, đau bụng, táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, khô miệng, chán ăn, lo lắng, kích thích, ngứa, phát ban, tăng tiết mồ hôi và hạ huyết áp tư thế đứng.

- **Hiếm gặp:** Đau ngực, rét run, ngất, hội chứng cai thuốc, tăng hoặc tụt huyết áp, co giật, căng cơ, đau nửa đầu, chóng mặt, ù tai, phân đen do xuất huyết tiêu hóa, loạn nhịp tim, đánh trống ngực, các xét nghiệm về gan bất thường, giảm cân, trầm cảm, thiếu máu, khó thở, rối loạn tiểu tiện, tầm nhìn không bình thường.

* **Các tác dụng phụ khác của tramadol:** Hạ huyết áp thể đứng, các phản ứng dị ứng (phản ứng phản vệ, nổi mề đay, hội chứng Stevens-Johnson), rối loạn chức năng nhận thức, viêm gan, creatinin tăng cao. Hội chứng serotonin (sốt, kích thích, run, căng thẳng, lo âu) xảy ra khi dùng kết hợp tramadol với các thuốc ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin và ức chế MAO. Tramadol rất hiếm khi làm thay đổi tác dụng của warfarin, kể cả tăng thời gian đông máu.

* **Tác dụng phụ khác của paracetamol:** Các tác dụng không muốn ít gặp là: Ban, buồn nôn, loạn tạo máu (giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu), thiếu máu. Bệnh thận, độc tính thận khi lạm dụng dài ngày. Hiếm gặp phản ứng quá mẫn.

Thông báo cho Bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

* **Quá liều:** Biểu hiện lâm sàng của việc dùng thuốc quá liều có thể là các dấu hiệu hay triệu chứng của ngộ độc tramadol, paracetamol hay của cả hai.

- Dấu hiệu của dùng tramadol quá liều là suy hô hấp, hôn mê, co giật, ngừng tim và tử vong

- Dùng liều rất cao paracetamol có thể gây độc cho gan trên một số bệnh nhân, triệu chứng sớm có thể là: kích ứng đường tiêu hóa, chán ăn, buồn nôn, nôn, khó chịu, nhợt nhạt, toát mồ hôi. Các triệu chứng nhiễm độc gan có thể xuất hiện sau 48 đến 72 giờ sau khi uống thuốc.

* **Xử trí:** Quá liều ZANDOL® có thể gây chết người do quá liều nhiều thuốc, vì thế nếu có thể, nên có hội chẩn của các chuyên gia. Trong khi naloxon giải quyết được một số (không phải tất cả) các triệu chứng do dùng quá liều tramadol, nguy cơ co giật cũng tăng lên khi dùng cùng naloxon.

Dựa vào kinh nghiệm khi sử dụng tramadol, lọc máu không hy vọng giúp được cho việc dùng quá liều vì nó thải trừ dưới 7% lượng thuốc uống vào trong vòng 4 giờ lọc. Khi điều trị quá liều ZANDOL®, trước hết phải đảm bảo thoáng khí song song với các cách xử lý khác. Để làm giảm hấp thu thuốc, có thể gây nôn bằng cơ học hay dùng ipeca nếu bệnh nhân ở tình trạng nguy kịch (tùy vào phản xạ của hầu và họng). Uống than hoạt (1 g/kg) sau khi đã làm sạch dạ dày. Liều đầu tiên nên uống thêm cùng 1 liều thuốc tẩy nhẹ thích hợp. Nếu dùng liều nhắc lại, nên dùng xen kẽ với thuốc tẩy nhẹ. Hạ huyết áp thường do nguyên nhân giảm thể tích máu và nên bổ sung đầy đủ. Xử lý các yếu tố gây co mạch và các biện pháp hỗ trợ khác cũng cần phải thực hiện. Nên đặt ống thông nội khí quản trước khi thực hiện liệu pháp rửa dạ dày với bệnh nhân bất tỉnh, và khi cần thiết, phải trợ hô hấp.

Với bệnh nhân là người lớn và trẻ em, bất cứ trường hợp nào đã uống 1 lượng không biết paracetamol hoặc khi nghi ngờ hay

không chắc chắn về thời gian dùng thuốc nên xác định nồng độ paracetamol trong huyết tương và xử lý bằng acetylcystein. Nếu không thể định lượng và lượng paracetamol đã uống ước tính vượt quá 7,5 đến 10 gam đối với người lớn và người trưởng thành, 150 mg/kg đối với trẻ em thì trước hết nên uống N-acetylcystein và tiếp tục các biện pháp xử lý khác.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Tramadol là thuốc giảm đau trung ương. Ít nhất xảy ra theo 2 cơ chế, liên kết của chất gốc và chất chuyển hóa hoạt tính (M1) với thụ thể Mu-opioid receptor và ức chế nhẹ tái hấp thu của norepinephrin và serotonin.

Paracetamol là 1 loại thuốc giảm đau trung ương khác. Cơ chế và vị trí tác động giảm đau chính xác của nó chưa xác định rõ ràng.

Khi phối hợp trên động vật ở phòng thí nghiệm, việc phối hợp tramadol và paracetamol cho thấy chúng có tác động hợp lực.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Tramadol được dùng ở dạng racemic, cả dạng tả truyền và hữu truyền của cả tramadol và M1 đều được tìm thấy trong hệ tuần hoàn.

Tramadol hấp thu chậm hơn nhưng có thời gian bán thải dài hơn so với paracetamol. Sau khi uống 1 liều đơn viên phối hợp tramadol/paracetamol (37,5 mg/325mg) nồng độ lớn nhất trong huyết tương của [(+)- tramadol/(-)- tramadol] là 64,3/55,5 ng/ml đạt được sau 1,8 giờ và của paracetamol là 4,2 ng/ml sau 0,9 giờ. Thời gian bán thải $t_{1/2}$ trung bình của [(+)- tramadol/(-)- tramadol] là 5,1/4,7 giờ và của paracetamol là 2,5 giờ.

Nghiên cứu được động học trên người tình nguyện cho thấy không có sự tương tác thuốc giữa tramadol và paracetamol.

Hấp thu:

Sinh khả dụng hoàn toàn trung bình của tramadol khoảng 75% sau khi uống 100 mg tramadol. Nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình của racemic tramadol và M1 đạt được ở khoảng 2 và 3 giờ sau khi người khỏe mạnh uống 2 viên ZANDOL®

Paracetamol được hấp thu nhanh sau khi uống, gần như hoàn toàn và ở ruột non. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của paracetamol đạt được trong vòng 1 giờ và không bị ảnh hưởng khi uống cùng tramadol.

Uống ZANDOL® cùng với thức ăn không có sự thay đổi nào về nồng độ đỉnh trong huyết tương hay mức độ thấp thu của tramadol hoặc paracetamol, vì thế có thể uống ZANDOL® mà không phải phụ thuộc vào bữa ăn.

Phân bố:

Sự gắn kết của tramadol với protein huyết tương người khoảng 20% và sự gắn kết cũng xuất hiện khi nồng độ tự do lên đến 10 µg/mL. Sự bão hòa của điểm gắn trên protein huyết tương chỉ xảy ra ở nồng độ vượt quá phạm vi lâm sàng.

Paracetamol được phân bố rộng, hầu hết trên các mô của cơ thể trừ mô mỡ. Thể tích phân bố khoảng 0,9 L/kg. Một tỷ lệ nhỏ (khoảng 20%) paracetamol liên kết với protein.

Chuyển hóa:

Khoảng 30% thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không thay đổi, trong khi đó khoảng 60% thuốc được thải trừ dưới dạng các chất chuyển hóa. Cách chuyển hóa chủ yếu là khử nhóm methyl ở vị trí N- và O- hoặc kết hợp với glucuronid hay sulfat ở gan.

Tramadol được chuyển hóa bằng nhiều cách, trong đó có cả CYP2D6. Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu ở gan bằng cơ chế động học bậc thứ nhất và theo 3 cách riêng biệt:

- Kết hợp với glucuronid
- Kết hợp với sulfat
- Oxy hóa thông qua enzym cytochrom P450

Thải trừ:

Tramadol và chất chuyển hóa của nó thải trừ chủ yếu qua thận. Thời gian bán thải của racemic tramadol và M1 tương ứng khoảng 6 và 7 giờ. Thời gian bán thải của racemic tramadol từ khoảng 6 giờ tăng lên 7 giờ khi dùng tăng thêm liều ZANDOL®. Thời gian bán thải của paracetamol khoảng 2 đến 3 giờ ở người lớn, ngắn hơn một ít ở trẻ em và dài hơn một ít ở bệnh nhân xơ gan và trẻ sơ sinh. Paracetamol được thải trừ khỏi cơ thể chủ yếu bằng cách kết hợp với glucuronid và sulfat tùy thuộc vào liều uống. Dưới 9% paracetamol được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

- THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ

- ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

- NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ

- ĐỂ XA TÀM TAY TRẺ EM



NHÀ SẢN XUẤT VÀ PHÂN PHỐI

CÔNG TY CỔ PHẦN XUẤT NHẬP KHẨU Y TẾ DOMESCO

Địa chỉ: 66 - Quốc lộ 30 - Phường Mỹ Phú - TP Cao Lãnh - Đồng Tháp

Điện thoại: (067) - 3851950

TP. Cao Lãnh, ngày 03 tháng 03 năm 2014

P. Tổng Giám Đốc *[Signature]*



PHÓ CỤC TRƯỞNG

Nguyễn Việt Hưng

Lê Văn Nhã Phương