

Poltrapa  
37,5 mg + 325 mg



99-300 Kutno, ul. Józefow 9  
tel. 24 357 44 44, fax 24 357 45 45  
NIP 775-000-17-11

<b>POLTRAPA</b>	<b>10 film-coated tablets</b>	<b>Polfarmex s.a.</b>	Mfg date/NSX: dd/mm/yyyy Exp date/HD: dd/mm/yyyy
	<b>37,5 mg + 325 mg</b>	<b>POLTRAPA</b> Rx Prescription Drug	Reg. No./SBK: VN- Lot/Số lô SX:
<b>37,5 mg + 325 mg</b>		<b>POLTRAPA</b>	PHARMACEUTICALS
<b>10 viên nén bao phim</b>		<b>POLTRAPA</b> 37,5 mg + 325 mg, viên nén bao phim Tramadol hydrochloride + Paracetamol	
<p>Rx Thuốc bán theo đơn</p> <p>Mỗi viên nén bao phim chứa:</p> <p><b>Hoạt chất:</b> 37,5 mg tramadol hydrochloride và 325 mg paracetamol</p> <p><b>Tá dược:</b> vừa đủ</p> <p>Hộp 1 vỉ x 10 viên nén bao phim</p> <p>THUỐC DÙNG ĐƯỜNG UỐNG</p> <p>Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác: xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.</p> <p>Bảo quản dưới 30°C, tránh độ ẩm và ánh sáng.</p> <p>Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng</p> <p>Để xa tầm tay trẻ em</p> <p>Xuất xứ: Ba Lan</p>			
Imported by Nhập khẩu bởi:		Manufactured by Sản xuất bởi:	

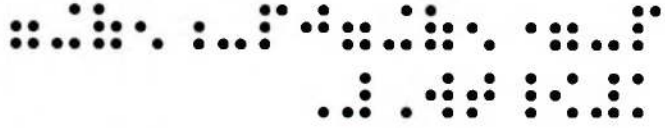
**BỘ Y TẾ**  
**CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**  
**ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 06/10/2015

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING  
CARDBOARD BOX FOR BLISTERS

342/91  
BS1

**Poltrapa**  
**37,5 mg + 325 mg**



<b>POLTRAPA</b>	 <b>POLTRAPA</b> Rx Prescription Drug <b>37,5 mg + 325 mg, film-coated tablets</b> <i>Tramadol hydrochloride + Paracetamol</i> <b>30 film-coated tablets</b>	Reg. No./SDK: VN- Lot/Số lô SX: Mfg date/NSX: dd/mm/yyyy Exp date/HD: dd/mm/yyyy
	<b>37,5 mg + 325 mg</b> <b>30 film-coated tablets</b>	
	<b>POLTRAPA</b> <b>37,5 mg + 325 mg</b> <b>30 viên nén bao phim</b>	
	<b>Rx Thuốc bán theo đơn</b> <b>37,5 mg + 325 mg</b> <b>POLTRAPA</b> 37,5 mg + 325 mg, viên nén bao phim <i>Tramadol hydrochloride + Paracetamol</i>	
	Mỗi viên nén bao phim chứa: <b>Hoạt chất:</b> 37,5 mg tramadol hydrochloride và 325 mg paracetamol <b>Tá dược:</b> vừa đủ Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim <b>THUỐC DÙNG ĐƯỜNG UỐNG</b> Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác: xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo. Bảo quản dưới 30°C, tránh độ ẩm và ánh sáng. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng Để xa tầm tay trẻ em Xuất xứ: Ba Lan	
	Imported by/ Nhập khẩu bởi: <b>Polfarmex S.A.</b> Manufactured by/ Sản xuất bởi: 9 Józefów Street 99-300 Kutno Ba Lan	

Polfarmex s.a.  
99-300 Kutno, ul. Józefów 9  
tel. 24 357 44 44, fax 24 357 45 45  
NIP 775-000-17-11

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING  
CARDBOARD BOX FOR BLISTERS

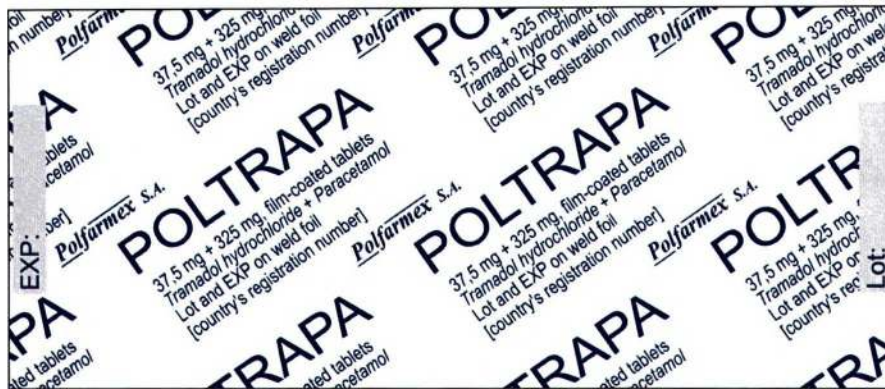
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">POLTRAPA</p>	<p style="text-align: center;"><b>POLTRAPA</b> Rx Prescription Drug</p> <p style="text-align: center;">37,5 mg + 325 mg, film-coated tablets Tramadol hydrochloride + Paracetamol</p> <p style="text-align: center;"><b>POLTRAPA</b> Polfarmex s.a.</p> <p style="text-align: center;">100 film-coated tablets</p>	<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">POLTRAPA</p> <p>Reg. No./SBK: VN- Lai/Số lô SX: Mfg date/NSX: dd/mm/yyyy Exp date/HĐ: dd/mm/yyyy</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">POLTRAPA</p>	<p style="text-align: center;"><b>POLTRAPA</b></p> <p style="text-align: center;">37,5 mg + 325 mg</p> <p style="text-align: center;">100 film-coated tablets</p>	
	<p style="text-align: center;"><b>POLTRAPA</b></p> <p style="text-align: center;">37,5 mg + 325 mg</p> <p style="text-align: center;">100 viên nén bao phim</p> <p>Rx Thuốc bán theo đơn</p> <p><b>37,5 mg + 325 mg</b></p> <p>37,5 mg + 325 mg, viên nén bao phim Tramadol hydrochloride + Paracetamol</p> <p>Mỗi viên nén bao phim chứa: <b>Hoạt chất:</b> 37,5 mg tramadol hydrochloride và 325 mg paracetamol <b>Tá dược:</b> vừa đủ</p> <p>Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim</p> <p>THUỐC DÙNG ĐƯỜNG UỐNG</p> <p>Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác: xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.</p> <p>Bảo quản dưới 30°C, tránh độ ẩm và ánh sáng.</p> <p>Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng</p> <p>Để xa tầm tay trẻ em</p> <p>Xuất xứ: Ba Lan</p> <p style="text-align: right;">Manufactured by/ Sản xuất bởi: <b>Polfarmex S.A.</b> 9 Józefów Street 99-300 Kutno Ba Lan</p> <p style="text-align: right;">Imported by/ Nhập khẩu bởi:</p>	

991800 Kutno, ul. Józefów 9  
 tel. 24 357 44 44, fax 24 357 45 45  
 NIP: 726-000-17-11

**Poltrapa**  
**37,5 mg + 325 mg**

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING  
 CARDBOARD BOX FOR BLISTERS

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR FOIL PACKAGINGS  
BLISTER



**Polfarmex S.A.**

99-300 Kutno, ul. Józefów 9  
tel. 24 357 44 44, fax 24 357 45 45  
NIP 775-000-17-11

*Thuốc bán theo đơn!  
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng  
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ*

## **POLTRAPA** Viên nén bao phim

### **Thành phần:**

Mỗi viên nén bao phim POLTRAPA chứa:

*Hoạt chất:* 37,5 mg tramadol hydrochloride và 325 mg paracetamol.

*Tá dược:* Cellulose, tinh bột đã tiền gelatin hóa, sodium starch glycolate (loại A), tinh bột ngô, magiê stearat.

*Tá dược bao:* Opadry Yellow YS-1-6382 G (Hypromellose, titan dioxide (E 171), macrogol 400, yellow iron oxide (E 172), polysorbate 80), sáp carnauba.

### **Dược lực học:**

**Nhóm dược lý:** nhóm thuốc kết hợp với tramadol

**Mã ATC:** N02AX52.

Tramadol là thuốc giảm đau nhóm opioid tác dụng trên hệ thần kinh trung ương. Tramadol là chất chủ vận không chọn lọc thuần túy đối với các thụ thể opioid  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  và có ái lực cao hơn trên thụ thể  $\mu$ . Cơ chế khác góp phần vào tác dụng giảm đau của tramadol là ức chế sự tái hấp thu noradrenalin và tăng cường giải phóng serotonin. Tramadol có tác dụng giảm ho. Không giống morphin, khoảng liều có tác dụng giảm đau của tramadol không làm suy hô hấp. Tương tự, tramadol cũng không làm thay đổi nhu động đường tiêu hóa. Ảnh hưởng trên hệ tim mạch nói chung là rất nhẹ. Hoạt lực của tramadol bằng 1/10 đến 1/6 hoạt lực của Morphin.

Chưa biết cơ chế chính xác về tác dụng giảm đau của paracetamol, có thể liên quan đến tác dụng trên hệ thần kinh trung ương và ngoại vi.

Poltrapa được phân loại là thuốc giảm đau bậc II theo thang chi định điều trị đau của Tổ chức y tế Thế giới và phải được dùng theo đơn của bác sĩ.

### **Dược động học**

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

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

Trong các nghiên cứu dược động học trên người tình nguyện khỏe mạnh sau khi uống liều đơn và liều lặp lại Tramadol hydrochloride/Paracetamol, không thấy có sự thay đổi đáng kể trên lâm sàng về các thông số dược động học của từng hoạt chất so với khi dùng từng hoạt chất riêng rẽ.

### **Hấp thu**

Tramadol ở dạng racemic được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của liều đơn 100 mg xấp xỉ 75%. Sau khi dùng liều lặp lại, sinh khả dụng tăng lên và đạt gần 90%.

Sau khi uống Poltrapa, paracetamol được hấp thu nhanh, gần như hoàn toàn và xảy ra chủ yếu ở ruột non. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của paracetamol đạt được trong 1 giờ và không bị ảnh hưởng bởi việc dùng chung với tramadol.

Thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ và tốc độ hấp thu của tramadol hoặc paracetamol. Vì vậy có thể uống Poltrapa tại bất kỳ thời điểm nào của bữa ăn.

### **Phân bố**

Tramadol có ái lực với mô cao ( $V_{d\beta}=203 \pm 40$  l). Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương khoảng 20%. Paracetamol phân bố rộng ở hầu hết các mô của cơ thể trừ mô mỡ. Thể tích

*PhE*

phân bố biểu kiến khoảng 0,9 l/kg. Một tỷ lệ nhỏ paracetamol (khoảng 20%) liên kết với protein huyết tương.

#### Chuyển hóa

Tramadol được chuyển hóa mạnh sau khi uống. 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.

Tramadol được chuyển hóa thông qua quá trình khử *O*-methyl (xúc tác bởi enzyme CYP2D6) thành chất chuyển hóa M1, thông qua quá trình khử *N*-methyl (xúc tác bởi enzyme CYP3A) thành chất chuyển hóa M2. M1 được chuyển hóa tiếp thông qua quá trình khử *N*-demethyl và liên hợp với acid glucuronic. Thời gian bán thải trong huyết tương của M1 là 7 giờ. Chất chuyển hóa M1 có tác dụng giảm đau mạnh hơn thuốc gốc. Nồng độ trong huyết tương của M1 thấp hơn vài lần so với tramadol và đóng góp vào tác dụng lâm sàng gần như không đổi khi dùng đa liều.

Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu ở gan qua hai con đường chính: glucuronic hóa và sulphat hóa. Con đường sulphat hóa nhanh chóng được bão hòa tại liều cao hơn liều điều trị. Một phần nhỏ (dưới 4%) được chuyển hóa bởi cytochrom P450 thành chất trung gian có hoạt tính (N-acetyl benzoquinoneimine). Dưới điều kiện sử dụng bình thường, chất chuyển hóa này nhanh chóng được loại bỏ tác dụng bằng cách giảm glutathione và bài tiết qua nước tiểu sau khi liên hợp với cysteine và acid mercapturic. Tuy nhiên, khi sử dụng quá liều một lượng lớn thuốc, lượng chất chuyển hóa này sẽ tăng lên.

#### Thải trừ

Tramadol và chất chuyển hóa của nó thải trừ chủ yếu qua thận. Thời gian bán thải của paracetamol là khoảng 2 đến 3 giờ ở người lớn, ngắn hơn ở trẻ em và dài hơn một chút ở bệnh nhân xơ gan và trẻ sơ sinh. Paracetamol được thải trừ khỏi cơ thể chủ yếu bằng cách kết hợp với glucuronic và sulphat tùy thuộc vào liều uống. Dưới 9% liều paracetamol được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Thời gian bán thải của cả 2 hoạt chất đều bị kéo dài hơn ở bệnh nhân suy thận.

#### Chỉ định

Poltrapa được chỉ định để điều trị triệu chứng các cơn đau từ trung bình đến nặng.

Poltrapa nên được sử dụng giới hạn ở những bệnh nhân đau vừa đến nặng cần phải dùng kết hợp tramadol và paracetamol.

#### Liều lượng và cách dùng

##### Liều lượng

##### Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi

Poltrapa nên được sử dụng giới hạn ở những bệnh nhân đau vừa đến nặng cần phải dùng kết hợp tramadol và paracetamol.

Liều phải được điều chỉnh dựa trên cường độ đau và đáp ứng của từng bệnh nhân.

Liều khởi đầu khuyến cáo là 2 viên Poltrapa. Có thể dùng liều bổ sung nếu cần thiết nhưng không được quá 8 viên (tương đương 300 mg tramadol và 2600 mg paracetamol) một ngày.

Khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc không được ít hơn 6 giờ.

Dù trong bất kỳ trường hợp nào cũng không dùng Poltrapa lâu hơn thời gian thực sự cần thiết. Nếu phải dùng lặp lại hoặc dùng kéo dài Poltrapa do bản chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh thì phải tiến hành theo dõi thường xuyên, cẩn thận để đánh giá mức độ cần thiết của việc điều trị tiếp.

##### Trẻ em dưới 12 tuổi

Độ an toàn và hiệu quả của Poltrapa chưa được thiết lập ở trẻ em dưới 12 tuổi. Do đó khuyến cáo không dùng thuốc cho nhóm bệnh nhân này.

##### Người già

Liều thông thường có thể được sử dụng mặc dù cần phải chú ý rằng thời gian bán thải của tramadol ở người tình nguyện trên 75 tuổi tăng 17% sau khi uống. Khuyến cáo rằng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc ở những bệnh nhân trên 75 tuổi không được ít hơn 6 giờ vì có thành phần tramadol.

##### Suy thận

Vì thuốc có chứa tramadol nên khuyến cáo không sử dụng Poltrapa cho bệnh nhân suy thận (thanh thải creatinin < 10 ml/phút). Trong trường hợp suy thận vừa (thanh thải creatinin từ

10-30 ml/phút), khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc tăng lên 12 giờ. Vì tramadol thải trừ rất chậm thông qua thẩm tách máu hoặc lọc máu nên sau khi thẩm tách máu thường không phải dùng thêm thuốc để duy trì tác dụng giảm đau.

#### Suy gan

Không sử dụng Poltrapa cho bệnh nhân suy gan nặng. Trong trường hợp suy gan vừa thì phải xem xét cẩn thận kéo dài khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc.

#### Đường dùng

Thuốc dùng đường uống.

Thuốc phải được uống nguyên viên với một lượng nước đủ, không được bẻ hoặc nhai viên thuốc.

#### Chống chỉ định

- Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Các trường hợp ngộ độc cấp tính do rượu, thuốc ngủ, thuốc giảm đau trung ương, thuốc hướng thần hoặc thuốc nhóm opioid.
- Bệnh nhân đang sử dụng IMAO hoặc trong vòng 2 tuần sau khi ngưng thuốc.
- Bệnh nhân suy gan nặng.
- Động kinh không kiểm soát được.

#### Cảnh báo và thận trọng

##### Cảnh báo

- Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi không được dùng quá liều tối đa 8 viên Poltrapa. Để tránh quá liều vô ý, bệnh nhân phải được khuyên không dùng quá liều khuyến cáo và không dùng đồng thời với bất kỳ các thuốc khác có chứa paracetamol (kể cả thuốc không kê đơn) hoặc tramadol hydrochloride mà không có sự hướng dẫn của bác sĩ.
- Khuyến cáo không dùng Poltrapa cho bệnh nhân suy thận nặng (thanh thải creatinin < 10 ml/phút).
- Không dùng Poltrapa cho bệnh nhân suy gan nặng. Nguy hiểm do quá liều paracetamol lớn hơn ở những bệnh nhân bị xơ gan không phải do rượu. Trong trường hợp suy gan vừa, phải xem xét cẩn thận kéo dài khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc.
- Khuyến cáo không dùng Poltrapa cho bệnh nhân suy hô hấp nặng.
- Tramadol không phù hợp để làm thuốc thay thế cho những bệnh nhân phụ thuộc opioid. Mặc dù, là một thuốc chủ vận opioid nhưng tramadol không thể ngăn được những triệu chứng xảy ra do ngừng dùng morphin.
- Hiện tượng co giật đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị tramadol để bị động kinh hoặc dùng các thuốc khác làm giảm ngưỡng động kinh, đặc biệt là các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc chống loạn thần, thuốc giảm đau trung ương, thuốc gây tê tại chỗ. Chỉ sử dụng Poltrapa cho những bệnh nhân động kinh được kiểm soát bằng phương pháp điều trị hoặc những bệnh nhân dễ bị động kinh khi bắt buộc. Hiện tượng co giật đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị tramadol ở mức liều khuyến cáo. Nguy cơ co giật tăng khi liều dùng vượt quá giới hạn trên của liều khuyến cáo.
- Khuyến cáo không sử dụng đồng thời với các thuốc chủ vận – đối kháng opioid (nalbuphin, buprenorphin, pentazocin).

##### Thận trọng khi dùng

- Thận trọng khi dùng Poltrapa cho những bệnh nhân phụ thuộc opioid hoặc chấn thương sọ não, dễ bị động kinh, rối loạn đường mật, đang trong tình trạng sốc, tình trạng ảnh hưởng đến sự tỉnh táo mà không rõ nguyên nhân, có những tác nhân ảnh hưởng đến trung tâm hô hấp hoặc chức năng hô hấp, hoặc tăng áp lực nội sọ.
- Quá liều paracetamol có thể gây nhiễm độc gan ở một số bệnh nhân.
- Tại liều điều trị, tramadol có thể gây ra những triệu chứng cai thuốc. Hiếm khi có trường hợp phụ thuộc và lạm dụng thuốc được báo cáo.
- Có thể xảy ra các triệu chứng do ngừng thuốc tương tự với các triệu chứng xuất hiện khi ngừng dùng thuốc opioid.
- Trong một nghiên cứu, đã có báo cáo về việc sử dụng tramadol kết hợp với enfluran và nitơ oxit khi gây mê toàn thân làm tăng khả năng bệnh nhân tỉnh lại trong khi mổ. Cho đến khi có thêm thông tin, tránh sử dụng tramadol trong gây mê mức độ nhẹ.

**Phụ nữ có thai và phụ nữ cho con bú**

**Phụ nữ có thai**

Vì Poltrapa là dạng thuốc kết hợp chứa tramadol nên không được sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai.

**Paracetamol**

Các nghiên cứu dịch tễ học trong thai kỳ đã cho thấy không có tác dụng có hại vì paracetamol được dùng theo liều khuyến cáo nhưng bệnh nhân phải tuân theo sự hướng dẫn của bác sĩ.

**Tramadol**

Chưa có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng tramadol ở phụ nữ có thai. Tramadol qua được hàng rào nhau thai, sử dụng thuốc kéo dài trong thời kỳ mang thai có thể gây ra triệu chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh. Vì vậy, không nên sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai.

Tramadol dùng trước hoặc trong khi sinh không làm ảnh hưởng đến sự co bóp tử cung. Thuốc có thể gây ra những thay đổi về cường độ hô hấp, thường không liên quan đến lâm sàng ở trẻ sơ sinh.

**Phụ nữ cho con bú**

Vì Poltrapa là dạng thuốc kết hợp chứa tramadol nên thuốc không nên được tiêu hoá trong thời kỳ cho con bú.

**Paracetamol**

Paracetamol được bài tiết qua sữa mẹ nhưng với lượng không đáng kể về mặt lâm sàng. Các dữ liệu đã được công bố hiện có của paracetamol không chống chỉ định thuốc cho phụ nữ cho con bú.

**Tramadol**

Một lượng nhỏ tramadol và các chất chuyển hóa của nó được tìm thấy trong sữa mẹ. Trẻ sơ sinh có thể tiêu hóa 0,1% liều thuốc đã dùng cho người mẹ. Không nên dùng tramadol hydrochloride trong thời gian cho con bú.

**Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Poltrapa có thể gây buồn ngủ do đó có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc an toàn. Nếu cảm thấy mệt và buồn ngủ thì bệnh nhân không nên lái xe hay vận hành máy móc.

**Tác dụng không mong muốn**

Những tác dụng không mong muốn thường được báo cáo nhất trong các thử nghiệm lâm sàng với dạng kết hợp paracetamol/tramadol là buồn nôn, chóng mặt và buồn ngủ. Những tác dụng phụ này được quan sát thấy trên hơn 10% số bệnh nhân.

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Cơ quan	Rất phổ biến (≥1/10)	Phổ biến (≥1/100 - <1/10)	Không phổ biến (≥1/1000 - <1/100)	Hiếm (≥1/10 000 - <1/1000)	Rất hiếm (<1/10 000)
Rối loạn tâm thần		nhầm lẫn, thay đổi tâm trạng (lo lắng, căng thẳng, hưng phấn), rối loạn giấc ngủ	trầm cảm, ảo giác, ác mộng, mất trí nhớ	phụ thuộc thuốc	
Rối loạn hệ thần kinh	chóng mặt, buồn ngủ	đau đầu, run rẩy	co thắt cơ, dị cảm, ù tai	mất điều hòa, co giật	
Rối loạn mắt				nhìn mờ	
Rối loạn tim mạch			tăng huyết áp, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim		
Rối loạn hô			khó thở		



hấp, ngực và trung thất					
Rối loạn tiêu hóa	buồn nôn	nôn, táo bón, khô miệng, đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi	khó nuốt, phân đen		
Rối loạn da và mô dưới da		đỏ mề đay, ngứa	phản ứng da (phát ban, nổi mề đay)		
Rối loạn thận và tiết niệu			albumin niệu, rối loạn tiểu tiện (khó tiểu, bí tiểu)		
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng			run rẩy, nóng bừng mặt, đau ngực		
Nghiên cứu			tăng transaminase gan		

Mặc dù không quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng nhưng không thể loại trừ sự xuất hiện của những tác dụng phụ được biết là có liên quan đến việc dùng tramadol hoặc paracetamol sau đây:

*Tramadol*

- Hạ huyết áp tư thế, nhịp tim chậm, trụy tim
- Theo dõi sau khi lưu hành thuốc của tramadol đã cho thấy những thay đổi hiếm gặp về tác dụng của warfarin, bao gồm cả tăng thời gian prothrombin.
- Các trường hợp hiếm gặp: phản ứng dị ứng với các triệu chứng hô hấp (khó thở, co thắt phế quản, thở khò khè, phù mạch thần kinh) và sốc phản vệ.
- Các trường hợp hiếm gặp: thay đổi cảm giác ngon miệng, yếu vận động, và suy hô hấp.
- Các tác dụng phụ trên tâm thần có thể xảy ra sau khi sử dụng tramadol và khác nhau với từng bệnh nhân về cường độ và tính chất (phụ thuộc vào tính cách và thời gian dùng thuốc). Những tác dụng phụ này bao gồm thay đổi tâm trạng (thường là phần chán, tinh thoảng khó ờ), thay đổi trong các hoạt động (thường bị ức chế, tinh thoảng tăng hoạt động) và thay đổi trong khả năng nhận thức và cảm giác (rối loạn nhận thức hành vi quyết định).
- Đã có báo cáo về việc bệnh hen trở nặng hơn mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được thiết lập.
- Các triệu chứng cai thuốc tương tự như các triệu chứng xuất hiện khi ngừng sử dụng thuốc opioid có thể xảy ra như sau: kích động, lo lắng, căng thẳng, mất ngủ, tăng động, run và các triệu chứng về tiêu hóa. Các triệu chứng hiếm khi xảy ra khi ngừng đột ngột tramadol hydrochloride là hoang loạn, lo lắng nghiêm trọng, ảo giác, dị cảm, ù tai và các triệu chứng bất thường trên hệ thần kinh trung ương.

*Paracetamol*

- Các tác dụng phụ do paracetamol rất hiếm gặp nhưng quá mẫn bao gồm cả phát ban da có thể xảy ra. Đã có những báo cáo về rối loạn tạo máu bao gồm giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu hạt, nhưng điều đó có thể không liên quan đến paracetamol.
- Đã có một vài báo cáo cho thấy paracetamol có thể làm giảm prothrombin máu khi dùng đồng thời với các thuốc tương tự warfarin. Trong các nghiên cứu khác, thời gian prothrombin không bị thay đổi.

*Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc!*

**Tương tác thuốc**

**Chống chỉ định dùng đồng thời với:**

- Các thuốc ức chế MAO không chọn lọc: nguy cơ xảy ra hội chứng serotonin (tiêu chảy, nhịp tim nhanh, vã mồ hôi, run rẩy, lú lẫn, thậm chí hôn mê).

- Các thuốc ức chế chọn lọc MAO-A: ngoại suy từ các thuốc ức chế MAO không chọn lọc, nguy cơ xảy ra hội chứng serotonin (tiêu chảy, nhịp tim nhanh, vã mồ hôi, run rẩy, lú lẫn, thậm chí hôn mê).

- Các thuốc ức chế chọn lọc MAO-B: các triệu chứng kích thích thần kinh trung ương có thể gây ra hội chứng serotonin (tiêu chảy, nhịp tim nhanh, vã mồ hôi, run rẩy, lú lẫn, thậm chí hôn mê).

Trong trường hợp vừa mới điều trị với các thuốc ức chế MAO, phải nghỉ 2 tuần trước khi bắt đầu điều trị với tramadol.

**Khuyến cáo không dùng đồng thời với:**

- *Rượu*: làm tăng tác dụng an thần của các thuốc giảm đau opioid, ảnh hưởng đến sự tỉnh táo làm cho việc lái xe và vận hành máy móc có thể trở nên nguy hiểm, do đó tránh sử dụng các đồ uống có cồn và các thuốc khác chứa alcohol.

- *Carbamazepine và các thuốc cảm ứng enzym khác*: nguy cơ làm giảm hiệu quả và thời gian tác dụng của thuốc do làm giảm nồng độ tramadol trong huyết tương.

- *Các thuốc đối kháng – chủ vận opioid (buprenorphin, nalbuphin, pentazocin)*: làm giảm tác dụng giảm đau do tác dụng ức chế cạnh tranh ở các receptor, cùng với nguy cơ xảy ra hội chứng cai thuốc.

**Thận trọng khi dùng đồng thời với:**

- Trong vài trường hợp có liên quan đến hội chứng serotonin khi kết hợp với tramadol với các thuốc tác dụng trên hệ serotonergic như các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRIs) và các thuốc nhóm triptan. Các dấu hiệu của hội chứng serotonin có thể là lú lẫn, kích động, sốt, vã mồ hôi, mất điều hòa, tăng phản xạ, rung giật cơ và tiêu chảy.

- *Các dẫn chất opioid khác* (bao gồm cả các thuốc trị ho và các phương pháp điều trị thay thế), các thuốc benzodiazepin và barbiturate: tăng nguy cơ suy hô hấp, có thể dẫn đến tử vong ở một vài trường hợp dùng quá liều.

- *Các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác*, như các dẫn chất opioid khác (bao gồm cả các thuốc trị ho và các phương pháp điều trị thay thế), các thuốc benzodiazepine, barbiturate, các thuốc chống lo âu khác, thuốc ngủ, thuốc chống trầm cảm có tác dụng giảm đau, thuốc kháng histamin có tác dụng giảm đau, thuốc an thần, thuốc hạ huyết áp tác dụng lên hệ thần kinh trung ương, thalidomide và baclofen. Những thuốc này có thể làm tăng tác dụng ức chế thần kinh trung ương. Việc ảnh hưởng đến sự tỉnh táo làm cho việc lái xe và vận hành máy móc có thể trở nên nguy hiểm.

- Theo nguyên tắc y tế, phải định kỳ đánh giá thời gian prothrombin khi dùng đồng thời Poltrapa với các thuốc tương tự warfarin do có những báo cáo tăng INR (international normalized ratio - chỉ số bình thường quốc tế).

- *Các thuốc ức chế CYP3A4 khác*, như ketoconazol và erythromycin có thể ức chế chuyển hóa tramadol (khử N-methyl) cũng như chuyển hóa của chất chuyển hóa khử O-methyl có hoạt tính. Tầm quan trọng lâm sàng của tương tác này vẫn chưa được nghiên cứu.

- *Các thuốc làm giảm ngưỡng động kinh*, như bupropion, các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng và thuốc an thần. Sử dụng đồng thời tramadol với những thuốc này có thể tăng nguy cơ động kinh. Tốc độ hấp thu của paracetamol có thể tăng bởi metoclopramid hoặc domperidon và giảm bởi cholestyramin.

- Trong một số ít nghiên cứu về việc dùng thuốc chống nôn, đối kháng thụ thể 5-HT3 trước và sau khi phẫu thuật, ondansetron làm tăng nhu cầu sử dụng tramadol ở những bệnh nhân bị đau sau mổ.

**Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**

Chưa có nghiên cứu tiền lâm sàng nào được thực hiện với dạng kết hợp này (tramadol và paracetamol) để đánh giá khả năng gây ung thư, đột biến gen và ảnh hưởng đến khả năng sinh sản.

Không quan sát thấy khả năng gây quái thai do thuốc ở thế hệ con của chuột được cho uống dạng kết hợp tramadol/paracetamol.

Dạng kết hợp tramadol/paracetamol đã được chứng minh là gây độc cho phôi thai và thai nhi chuột tại liều gây độc cho chuột mẹ (50/434 mg/kg tramadol/paracetamol), gấp 8,3 lần liều điều trị tối đa ở người. Không quan sát thấy khả năng gây quái thai tại liều này. Độc tính trên phôi và thai nhi dẫn đến giảm trọng lượng thai nhi và tăng tỷ lệ bị dư xương sườn. Các

liều thấp hơn (10/87 và 25/217 mg/kg tramadol/paracetamol) gây độc tính cho chuột mẹ ít nghiêm trọng hơn thì không gây độc cho phôi thai và thai nhi.

Các kết quả xét nghiệm đột biến gen tiêu chuẩn không cho thấy nguy cơ gây độc tính gen của tramadol trên người.

Các kết quả xét nghiệm ung thư không cho thấy nguy cơ tiềm tàng của tramadol trên người. Các nghiên cứu trên động vật với tramadol đã chứng minh rằng tại liều rất cao, tramadol ảnh hưởng đến sự phát triển của các cơ quan, sự cốt hóa và sự tử vong của con con liên quan đến độc tính trên con mẹ. Khả năng sinh sản và sự phát triển của con con không bị ảnh hưởng. Tramadol qua được nhau thai. Không quan sát thấy ảnh hưởng trên khả năng sinh sản sau khi cho chuột đực uống liều tramadol lên đến 50 mg/kg và cho chuột cái uống liều tramadol lên đến 75 mg/kg.

Những nghiên cứu mở rộng cho thấy không có bằng chứng về nguy cơ gây độc tính gen liên quan đến paracetamol ở liều điều trị (liều không gây độc).

Những nghiên cứu dài hạn ở chuột cống và chuột nhắt cho thấy không có bằng chứng về nguy cơ gây ung thư liên quan đến paracetamol ở liều không gây độc cho gan.

Cho đến nay các nghiên cứu trên động vật và kinh nghiệm sử dụng thuốc rộng rãi trên người không cho thấy bằng chứng về độc tính lên khả năng sinh sản.

#### **Quá liều và xử trí:**

Poltrapa là thuốc phối hợp đa thành phần. Các triệu chứng quá liều bao gồm những dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc tramadol, paracetamol hoặc cả hai.

#### ***Triệu chứng quá liều tramadol***

Về nguyên tắc, các triệu chứng ngộ độc tramadol cũng tương tự như các triệu chứng ngộ độc các thuốc giảm đau tác dụng trên hệ thần kinh trung ương khác. Những triệu chứng này bao gồm co đồng tử, nôn, suy tim mạch, rối loạn ý thức dẫn đến hôn mê, co giật và suy hô hấp dẫn đến ngạt thở.

#### ***Triệu chứng quá liều paracetamol***

Đặc biệt quan tâm đến các triệu chứng quá liều ở trẻ nhỏ. Các triệu chứng quá liều paracetamol trong 24 giờ đầu là xanh xao, buồn nôn, nôn, chán ăn và đau bụng. Hoại tử gan có thể xuất hiện sau khi uống quá liều 12 đến 48 giờ. Những bất thường trong chuyển hóa glucose và acid có thể xảy ra. Trong trường hợp nặng, suy gan có thể dẫn đến bệnh não, hôn mê và chết. Suy thận cấp và hoại tử ống thận cấp có thể phát triển ngay cả khi không có tổn thương gan nghiêm trọng. Rối loạn nhịp tim và viêm tụy đã được báo cáo.

Tổn thương gan có thể xảy ra ở những người lớn uống từ 7,5 đến 10 g paracetamol hoặc hơn. Cần lưu ý rằng, liều vượt quá khả năng giải độc (paracetamol thường được giải độc hoàn toàn bằng glutathione khi uống liều thông thường), sẽ liên kết không thuận nghịch với các mô ở gan.

#### **Điều trị cấp cứu**

- Chuyển ngay đến đơn vị đặc biệt.
- Duy trì chức năng hô hấp và tuần hoàn.
- Trước khi bắt đầu điều trị, lấy mẫu máu càng sớm càng tốt ngay sau khi quá liều để định lượng nồng độ paracetamol và tramadol trong huyết tương và để thực hiện các xét nghiệm gan.
- Tiến hành các xét nghiệm gan tại thời điểm bị quá liều và lặp lại mỗi 24 giờ. Các enzyme gan (ASAT, ALAT) thường tăng, nhưng sẽ trở lại bình thường sau 1 hoặc 2 tuần.
- Làm rỗng dạ dày bằng cách kích thích gây nôn bệnh nhân (khi bệnh nhân còn ý thức) hoặc rửa dạ dày.
- Điều trị hỗ trợ như: duy trì thông khí, duy trì chức năng tim mạch, naloxon được dùng để hồi phục suy hô hấp, choáng ngất có thể được kiểm soát bởi diazepam.
- Tramadol được thải trừ khỏi huyết thanh tối thiểu qua thẩm tách máu và lọc máu. Do đó, nếu chỉ dùng phương pháp thẩm tách máu hoặc lọc máu để giải độc cấp tính Poltrapa thì không phù hợp.

Điều trị ngay lập tức là cần thiết khi xử lý quá liều paracetamol. Dù không có những triệu chứng ban đầu nghiêm trọng, bệnh nhân cũng phải được chuyển khẩn cấp đến bệnh viện để chăm sóc y tế ngay lập tức và phải rửa ruột bất kỳ bệnh nhân người lớn hoặc thanh thiếu niên nào uống  $\geq 7,5$  g paracetamol hoặc bất kỳ trẻ nào uống  $\geq 150$  mg/kg paracetamol trước

đó 4 giờ. Nồng độ paracetamol trong máu phải được xác định sau khi quá liều 4 giờ để có thể đánh giá nguy cơ phát triển tổn thương gan (thông qua biểu đồ quá liều paracetamol). Biện pháp tiêm tĩnh mạch N-acetylcysteine (NAC) là biện pháp có lợi nhất khi bắt đầu điều trị trong vòng 8 giờ sau khi bị quá liều. Tuy nhiên, NAC vẫn nên được sử dụng cho trường hợp thời gian quá liều hơn 8 giờ và nên tiếp tục được sử dụng trong suốt quá trình điều trị. Phải bắt đầu điều trị NAC ngay lập tức khi nghi ngờ quá liều một lượng lớn. Các biện pháp hỗ trợ chung phải luôn có sẵn.

Không phụ thuộc vào lượng thuốc paracetamol đã uống, thuốc giải độc paracetamol NAC, phải được uống hoặc tiêm tĩnh mạch càng sớm càng tốt và nếu có thể, thì nên điều trị trong vòng 8 giờ sau khi bị quá liều.

**Trình bày:** Hộp 1 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim.

**Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất. *Không dùng thuốc đã quá hạn in trên bao bì.*

**Tiêu chuẩn:** Nhà sản xuất

**Bảo quản:** Bảo quản dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng. *Để xa tầm tay trẻ em.*

**Nhà sản xuất:**

**POLFARMEX S.A.**

9 Józefów Street, 99-300 Kutno, Ba Lan.

***Polfarmex*** S.A.

99-300 Kutno, ul. Józefów 9

tel. 24 357 44 44, fax 24 357 45 45

NIP 775-000-17-11



TUQ. CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG  
*Nguyễn Huy Hùng*