24106 (BS2_D)

For submit in Vietnam
Artwork of carton **"DUOCETZ"** 3x10's code ***RC-U501-M64-26-00***
Size : 65 x 100 x 30 mm

50 / 101 BS-6

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 29 / 10 / 2018

100mm

30mm

65mm

Rx Prescription Drug

DUOCETZ

Paracetamol 325 mg + Tramadol HCl 37.5 mg Tablets

3 x 10 Tablets

RC-U501-M64-26-00

Rx Prescription Drug

DUOCETZ

Paracetamol 325 mg + Tramadol HCl 37.5 mg Tablets

MEGA We care

3 x 10 Tablets

DUOCETZ
Paracetamol 325 mg + Tramadol HCl 37.5 mg Tablets
3 x 10 Tablets

Reg. No. : 2A 4/56 (NG)
VN VISA No. : VN-xxxx-xx

MEGA We care

DUOCETZ
Paracetamol 325 mg + Tramadol HCl 37.5 mg Tablets
3 x 10 Tablets

Each film coated tablet contains:

Paracetamol	325 mg
Tramadol HCl	37.5 mg

Product specifications: Manufacturer
Indication, Dosage, Contraindication, Side effects (see enclosed leaflet)

- Keep out of reach of children.
- Protect from light and moisture.
- Do not store above 30°C.

Read the instructions carefully before use.
Do not exceed prescribed dose.

Batch No. :
Mfg. Date :
Exp. Date :

BARCODE

MEGA We care

Manufactured by :
MEGA LIFESCIENCES Public Company Limited
515/1 Moo 4, Soi 8, Bangpoo Industrial Estate,
Pattana 3 Road, Phraeksa, Mueang
Samutprakarn 10280, Thailand

Cyan Magenta Yellow Black

Zyrace (B52-4)

For submit in Vietnam

Artwork of carton "DUOCETZ" 3x10's code RC-U501-M64-26-00

Size : 65 x 100 x 30 mm

100mm

DUOCETZ

Paracetamol 325 mg - Pseudoephedrine HCl 30 mg Tablets

DUOCETZ

Paracetamol 325 mg - Pseudoephedrine HCl 30 mg Tablets

DUOCETZ

Paracetamol 325 mg - Pseudoephedrine HCl 30 mg Tablets

Reg. No.: 2A 350 /MOH

VN VIPA No.: VN-xxxx-xx

DUOCETZ

Paracetamol 325 mg - Pseudoephedrine HCl 30 mg Tablets

Do not exceed the dose stipulated by your doctor

Keep this medicine out of the reach of children

Read the enclosed leaflet carefully before taking this medicine

Ingredients: Each film-coated tablet contains:

Paracetamol BP 325 mg

Pseudoephedrine Hydrochloride BP 30 mg

Excipients: ...

Each film-coated tablet contains ...

Indications/Uses: ...

Dosage and Administration: ...

Warnings: ...

Contraindications: ...

Side effects: ...

Storage: ...

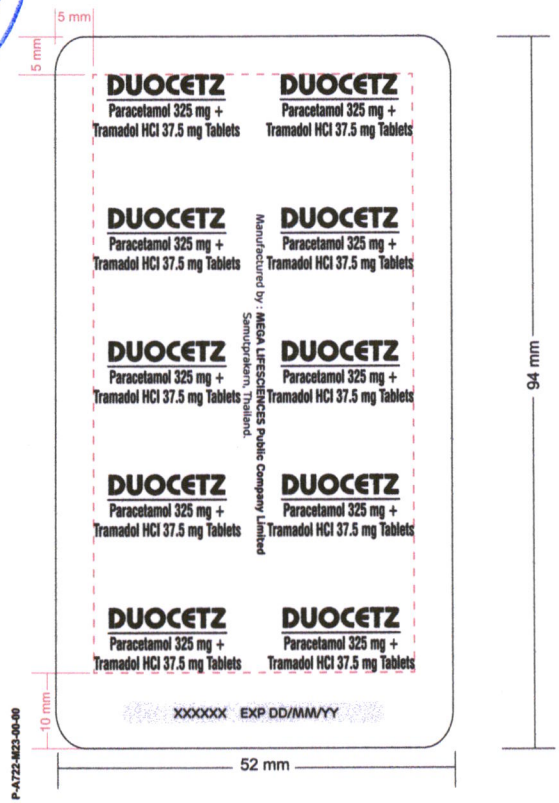
Manufactured by: ...

Cyan Magenta Yellow Black

For Vietnam

Artwork of al. foil **"DUOCETZ"** 240 mm MED Code : ***P-A722-M64-00-00***

(with booklet / pack 3x10's without pouch)



NHÃN PHỤ

DUOCETZ

Paracetamol ..... 325,0 mg

Tramadol ..... 37,5 mg

Quy cách: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

100%

Rx-Thuốc kê đơn
DUOCETZ **VN-xxxx-xx**
Hoạt chất-hàm lượng: *Mỗi viên nén bao phim chứa:* paracetamol 325,0 mg, tramadol 37,5 mg. **Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng và các thông tin khác**: xem tờ hướng dẫn sử dụng. **Bảo quản**: Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng và tránh ẩm. **Trình bày**: Hộp 3 vỉ x 10 viên. **Số lô SX, NSX, HD**: xem Batch No., Mfg. Date, Exp. Date trên bao bì. **Sản xuất bởi: MEGA LIFESCIENCES PUBLIC COMPANY LIMITED, địa chỉ:** 515/1 Moo 4, Soi 8, Bangpoo Industrial Estate, Pattana 3 Road, Phraeksa, Mueang, Samutprakarn 10280, Thái Lan. ***Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*** DNNK:....

200%

Rx-Thuốc kê đơn
DUOCETZ **VN-xxxx-xx**
Hoạt chất-hàm lượng: *Mỗi viên nén bao phim chứa:* paracetamol 325,0 mg, tramadol 37,5 mg. **Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng và các thông tin khác**: xem tờ hướng dẫn sử dụng. **Bảo quản**: Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng và tránh ẩm. **Trình bày**: Hộp 3 vỉ x 10 viên. **Số lô SX, NSX, HD**: xem Batch No., Mfg. Date, Exp. Date trên bao bì. **Sản xuất bởi: MEGA LIFESCIENCES PUBLIC COMPANY LIMITED, địa chỉ:** 515/1 Moo 4, Soi 8, Bangpoo Industrial Estate, Pattana 3 Road, Phraeksa, Mueang, Samutprakarn 10280, Thái Lan. ***Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*** **DNNK:....**

Rx – Thuốc bán theo đơn

DUOCETZ

Viên nén bao phim

THÀNH PHẦN:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Paracetamol .....325,0 mg

Tramadol .....37,5 mg

Tá dược: microcrystalline cellulose (PH 101), povidon K 30, tinh bột ngô, tinh bột natri glycolat, magnesium stearate pharmagrade, opadry vàng.

MÔ TẢ

Viên nén bao phim hình thuôn dài, màu vàng.

DƯỢC LỰC HỌC

Tramadol

Tramadol là thuốc giảm đau tổng hợp loại opioid có tác dụng giảm đau theo cơ chế trung ương và có thể gây nghiện như morphin. Thuốc và chất chuyển hóa O-desmethyltramadol (M1) của tramadol gắn vào thụ thể gama của nơron thần kinh và làm giảm sự tái nhập norepinephrin và serotenin vào tế bào nên có tác dụng giảm đau. Chất chuyển hóa M1 có ái lực với thụ thể gama cao gấp 200 lần và tác dụng giảm đau cao gấp 6 lần tramadol.

Tác dụng giảm đau xuất hiện sau khi dùng thuốc 1 giờ và đạt tác dụng tối đa sau 2 – 3 giờ. Khác với morphin, không gây giải phóng histamin, không ảnh hưởng đến tần số tim và chức năng thất trái và ở liều điều trị tramadol ít ức chế hô hấp hơn morphin.

Paracetamol

Paracetamol là chất chuyển hóa có hoạt tính của phenacetin, là thuốc giảm đau hạ sốt hữu hiệu, có thể thay thế aspirin; tuy vậy, khác với aspirin, paracetamol không có hiệu quả điều trị viêm. Với liều ngang nhau tính theo gam, paracetamol có tác dụng giảm đau hạ sốt tương tự aspirin.

Paracetamol làm giảm thân nhiệt ở người bệnh sốt, nhưng hiếm khi làm giảm thân nhiệt ở người bình thường. Thuốc tác động lên vùng dưới đồi gây hạ nhiệt, tỏa nhiệt tăng do giãn mạch và tăng lưu lượng máu ngoại biên.

Paracetamol, với liều điều trị, ít tác động đến hệ tim mạch và hô hấp, không làm thay đổi cân bằng acid-base, không gây kích ứng, xước hoặc chảy máu dạ dày như khi dùng salicylat, vì paracetamol không tác dụng trên cyclooxygenase/ prostaglandin của hệ thần kinh trung ương. Paracetamol không có tác dụng trên tiểu cầu hoặc thời gian chảy máu.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Tramadol

Tramadol hấp thu tốt qua đường tiêu hóa nhưng có sự chuyển hóa lần đầu qua gan mạnh nên sinh khả dụng tuyệt đối của thuốc chỉ đạt 75%. Thời gian đạt nồng độ tối đa trong máu khác nhau giữa tramadol và chất chuyển hóa. Tramadol có nồng độ tối đa trong máu sau khi dùng 2 giờ, còn sản phẩm chuyển

hóa M1 là 3 giờ. Thức ăn ít ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc. Trong máu thuốc gắn vào protein khoảng 20% và được phân bố trong tất cả các cơ quan với thể tích phân bố khoảng 2,7 lít/kg.

Trong cơ thể tramadol bị chuyển hóa thông qua phản ứng N và O khử methyl dưới sự xúc tác của 2 isoenzym CYP3A4 và CYP2D6. Dưới sự xúc tác của CYP2D6, tramadol chuyển hóa thành M1 còn tác dụng giảm đau, do vậy khi dùng kèm với một số chất có khả năng gây cảm ứng isoenzym này sẽ làm thay đổi tác dụng của tramadol. Hoạt tính của isoenzym CYP2D6 có tính di truyền. Tỉ lệ có hoạt tính enzym yếu chiếm khoảng 7%. Ngoài sự chuyển hóa qua pha I, tramadol và chất chuyển hóa còn bị chuyển hóa qua pha II thông qua phản ứng liên hợp với acid glucuronic hoặc acid sulfuric.

Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận (90%) và 10% qua phân, dưới dạng chưa chuyển hóa chiếm tỉ lện 30% và đã chuyển hóa là 60%. Thuốc đi qua nhau thai và sữa mẹ. Nửa đời thải trừ của tramadol là 6,3 giờ còn của M1 là 7,4 giờ.

Dược động học của tramadol thay đổi ít theo tuổi. Ở người trên 75 tuổi, nửa đời tăng nhẹ. Ở người suy thận, độ thanh thải của tramadol giảm song song với độ thanh thải creatinin; Nửa đời khoảng 12 giờ. Ở người suy gan, độ thanh thải tramadol giảm tùy theo mức độ nặng của suy gan.

Paracetamol

Hấp thu: Paracetamol được hấp thu nhanh chóng và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt trong vòng 30 đến 60 phút sau khi uống với liều điều trị.

Phân bố: Paracetamol phân bố nhanh và đồng đều trong phần lớn các mô của cơ thể. Khoảng 25% paracetamol trong máu kết hợp với protein huyết tương.

Thải trừ: Nửa đời huyết tương của paracetamol là 1,25 – 3 giờ, có thể kéo dài với liều gây độc hoặc ở người bệnh có tổn thương gan.

Sau liều điều trị, có thể nhìn thấy 90 đến 100% thuốc trong nước tiểu trong ngày thứ nhất, chủ yếu sau khi liên hợp trong gan với acid glucuronic (khoảng 60%), acid sulfuric (khoảng 35%) hoặc cystein (khoảng 3%); cũng phát hiện thấy một lượng nhỏ những chất chuyển hóa hydroxyl-hóa và khử acetyl. Trẻ nhỏ ít khả năng glucuro liên hợp với thuốc hơn so với người lớn.

Paracetamol bị N-hydroxyl hóa bởi cytochrom P450 để tạo nên N-acetyl-benzoquinonimin, một chất trung gian có tính phản ứng cao. Chất chuyển hóa này bình thường phản ứng với các nhóm sulfhydryl trong glutathion và như vậy bị khử hoạt tính. Tuy nhiên, nếu uống liều cao paracetamol, chất chuyển hóa này được tạo thành với lượng đủ để làm cạn kiệt glutathion của gan; trong tình trạng đó, phản ứng của nó với nhóm sulfhydryl của protein gan tăng lên, có thể dẫn đến hoại tử gan.

CHỈ ĐỊNH

DUOCETZ được chỉ định điều trị các cơn đau vừa đến nặng.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Người lớn và trẻ em trên 16 tuổi: Liều tối đa 1 – 2 viên mỗi 4 – 6 giờ, khi cần thiết để giảm đau có thể lên đến tối đa 8 viên / ngày.

Trẻ em dưới 16 tuổi: Độ an toàn và hiệu quả chưa được thiết lập.

Người cao tuổi:

Nhìn chung không có sự khác biệt về an toàn hoặc dược động học giữa các đối tượng ≥ 65 tuổi và người trẻ.

Mặc dù nửa đời thải trừ của tramadol tăng 17% sau khi uống ở các tình nguyện viên trên 75 tuổi, nhưng liều lượng thông thường có thể được sử dụng. Ở những bệnh nhân trên 75 tuổi, do có tramadol nên khoảng cách tối thiểu giữa các liều sử dụng không nên ngắn hơn 6 giờ.

Suy thận

Bởi vì có tramadol, việc sử dụng DUOCETZ không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <10 ml/phút). Trong trường hợp suy thận vừa (độ thanh thải creatinin từ 10 đến 30 ml/phút), khoảng cách giữa các liều nên được tăng lên đến khoảng 12 giờ. Tramadol được thải trừ rất chậm qua thẩm tách hoặc lọc máu, vì vậy sử dụng thuốc sau khi thẩm tách để duy trì tác dụng giảm đau thường không cần thiết.

Suy gan

Không nên sử dụng DUOCETZ ở bệnh nhân suy gan nặng. Trong trường hợp suy gan trung bình, nên xem xét việc kéo dài khoảng cách giữa các liều.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- DUOCETZ không nên sử dụng cho những bệnh nhân nhạy cảm với tramadol, paracetamol, bất cứ thành phần của thuốc hay opioid. Chống chỉ định trong bất kỳ tình huống nào mà opioid được chống chỉ định, bao gồm nhiễm độc cấp tính với: rượu, thuốc ngủ, thuốc gây nghiện, thuốc giảm đau trung ương, opioid hay thuốc hướng thần vì nó có thể làm trầm trọng thêm ảnh hưởng trên thần kinh trung ương và suy hô hấp ở những bệnh nhân này.
- Suy gan nặng.
- Động kinh không kiểm soát được.
- Bệnh nhân đang dùng IMAO trong vòng 02 tuần.

CẢNH BÁO & THẬN TRỌNG

Cảnh báo

Nguy cơ co giật

Co giật đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng tramadol ở liều lượng khuyến cáo. Báo cáo trên thị trường chỉ ra rằng nguy cơ co giật tăng lên với liều tramadol trên liều khuyến cáo. Sử dụng đồng thời tramadol làm tăng nguy cơ co giật ở bệnh nhân dùng:

- Các chất ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin (thuốc chống trầm cảm SSRI hoặc anorectics),
- Thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCAs), và các hợp chất tricyclic khác (ví dụ, cyclobenzaprin, promethazin, vv).
- Các opioid khác.

Sử dụng tramadol có thể làm tăng nguy cơ co giật ở bệnh nhân đang dùng: thuốc ức chế MAO, thuốc an thần kinh, hoặc các loại thuốc khác làm giảm ngưỡng co giật.

Nguy cơ co giật cũng có thể tăng ở những bệnh nhân bị bệnh động kinh, người có tiền sử co giật, hoặc bệnh nhân có nguy cơ co giật (như chấn thương đầu, rối loạn chuyển hóa, uống rượu và ngừng thuốc, nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương). Khi quá liều tramadol, việc dùng chung với naloxon có thể làm tăng nguy cơ co giật.

Nguy cơ tự tử

Không được chỉ định DUOCETZ cho bệnh nhân đã tự tử hay dễ bị nghiện.

Dùng DUOCETZ thận trọng cho bệnh nhân dùng thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm và bệnh nhân sử dụng rượu quá mức và người bị rối loạn cảm xúc hoặc trầm cảm.

Với những bệnh nhân bị trầm cảm hoặc tự tử, nên xem xét đến việc sử dụng thuốc giảm đau không gây nghiện.

Trường hợp tử vong liên quan đến Tramadol đã xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn cảm xúc hay ý tưởng tự sát trước đó hoặc có tiền sử lạm dụng thuốc an thần, rượu và các thuốc tác động lên hệ thần kinh trung ương.

Nguy cơ hội chứng Serotonin

Sự phát triển của hội chứng serotonin đe dọa tính mạng có thể xảy ra khi sử dụng các thuốc chứa tramadol, bao gồm cả DUOCETZ, đặc biệt sử dụng đồng thời những thuốc serotonergic như SSRIs, SNRIs, TCAs, MAOIs, và triptans, các thuốc này làm giảm chuyển hóa của serotonin (bao gồm MAOIs), và làm giảm sự chuyển hóa của tramadol (các chất ức chế CYP2D6 và CYP3A4). Điều này có thể xảy ra khi dùng đúng liều khuyến cáo.

Hội chứng serotonin có thể bao gồm những thay đổi về tinh thần, trạng thái (kích động, ảo giác, hôn mê), mất ổn định (nhịp tim nhanh, huyết áp không ổn định, tăng thân nhiệt), quang sai thần kinh cơ (tăng phản xạ, mất phối hợp) và / hoặc các triệu chứng tiêu hóa (buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy).

Phản ứng phản vệ

Phản ứng phản vệ hiếm khi gây tử vong ở những bệnh nhân được điều trị với tramadol. Phản ứng phản vệ thường xảy ra sau liều đầu tiên. Các phản ứng dị ứng khác bao gồm ngứa, nổi mề đay, co thắt phế quản, phù mạch, hoại tử biểu bì và hội chứng Stevens Johnson. Bệnh nhân có tiền sử phản ứng phản vệ với codein và các opioid khác có thể có nguy cơ cao và không nên dùng DUOCETZ.

Suy hô hấp

Sử dụng DUOCETZ thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp. Ở những bệnh nhân này, nên xem xét đến các thuốc giảm đau không opioid khác. Khi liều cao tramadol được dùng với thuốc gây mê hoặc uống rượu, thì suy hô hấp có thể xảy ra. Nên điều trị suy hô hấp khi dùng thuốc quá liều. Nếu dùng naloxon, thì nên sử dụng một cách thận trọng vì nó có thể thúc đẩy cơn co giật.

Tương tác với thuốc khác: Thần kinh trung ương (CNS)

DUOCETZ nên sử dụng một cách thận trọng và giảm liều khi dùng cho bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế thần kinh trung ương như rượu, thuốc phiện, thuốc gây mê, thuốc ngủ, phenothiazin, thuốc an thần hoặc thuốc ngủ an thần. Tramadol làm tăng nguy cơ trên hệ thần kinh trung ương và suy hô hấp ở những bệnh nhân này.

Tương tác với rượu và lạm dụng thuốc

Tramadol có thể có tác dụng phụ khi sử dụng kết hợp với rượu, thuốc phiện khác, hoặc ma túy gây suy yếu hệ thần kinh trung ương.

Tăng áp lực nội sọ hoặc chấn thương đầu

DUOCETZ nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân tăng áp lực nội sọ hoặc chấn thương đầu. Tác động ức chế hô hấp của các opioid bao gồm giữ carbon dioxid và áp lực dịch não tủy thứ cấp cao và có thể tăng lên đáng kể ở những bệnh nhân này. Ngoài ra, những thay đổi đồng tử (co đồng tử) của tramadol có thể che khuất sự tồn tại, mức độ, hoặc quá trình bệnh lý nội sọ. Các bác sĩ cũng nên hết sức

lưu ý đến tác dụng phụ của thuốc khi đánh giá trạng thái thần kinh ở những bệnh nhân này nếu họ đang dùng DUOCETZ.

Sử dụng cho bệnh nhân ngoại trú

Tramadol có thể làm giảm tinh thần và thể chất, cần lưu ý cho việc thực hiện các nhiệm vụ nguy hiểm như lái xe hay vận hành máy móc. Nên cảnh báo cho các bệnh nhân đang sử dụng thuốc này.

Sử dụng với thuốc ức chế MAO và ức chế tái hấp thu Serotonin

Sử dụng DUOCETZ cần hết sức thận trọng ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế monoamin oxidase. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy tăng số lượng chết khi dùng kết hợp tramadol với thuốc ức chế MAO. Sử dụng đồng thời tramadol với các thuốc ức chế MAO hoặc SSRI làm tăng nguy cơ tác dụng phụ, bao gồm cả động kinh và hội chứng serotonin.

Sử dụng với rượu

DUOCETZ không nên được sử dụng khi uống rượu. Sử dụng DUOCETZ ở những bệnh nhân bị bệnh gan không được khuyến cáo.

Sử dụng các thuốc khác có chứa paracetamol

Do paracetamol gây độc gan ở liều cao hơn liều khuyến cáo, DUOCETZ không nên dùng đồng thời với các thuốc chứa paracetamol khác.

Nguy cơ quá liều

Bệnh nhân dùng tramadol nên được cảnh báo không được vượt quá liều khuyến cáo của bác sĩ. Tramadol ở liều quá cao, hoặc một mình hoặc kết hợp với ức chế thần kinh trung ương khác, bao gồm cả rượu, là một nguyên nhân gây tử vong liên quan đến thuốc. Bệnh nhân nên được cảnh báo về việc sử dụng đồng thời các thuốc chứa tramadol và rượu vì tác dụng phụ nghiêm trọng trên thần kinh trung ương. Bởi vì tác dụng ức chế cộng hợp của nó, tramadol nên được sử dụng một cách thận trọng cho những bệnh nhân phải sử dụng đồng thời các thuốc giảm đau, thuốc an thần, thuốc giãn cơ, thuốc chống trầm cảm ba vòng, hoặc các loại thuốc ức chế thần kinh trung ương khác. Bệnh nhân cần được thông báo về tác dụng ức chế khi kết hợp thuốc .

Hậu quả nghiêm trọng của quá liều tramadol là ức chế hệ thần kinh trung ương, ức chế hô hấp và tử vong. Một số trường hợp tử vong đã xảy ra do tình cờ nuốt phải một lượng lớn tramadol hoặc kết hợp với các thuốc khác. Trong điều trị quá liều, cần chú ý thông khí cùng với điều trị hỗ trợ.

Hậu quả nghiêm trọng của quá liều paracetamol là hoại tử gan, dẫn đến suy gan và tử vong. Phải cấp cứu ngay lập tức và bắt đầu điều trị ngay lập tức nếu nghi ngờ dùng quá liều, thậm chí nếu các triệu chứng không rõ ràng.

Hội chứng cai thuốc

Hội chứng cai thuốc nếu ngưng đột ngột DUOCETZ. Triệu chứng bao gồm lo lắng, đổ mồ hôi, mất ngủ, rét run, đau, buồn nôn, run, tiêu chảy, triệu chứng đường hô hấp trên, nổi da gà, và hiếm khi ảo giác. Các triệu chứng khác đã được báo cáo khi ngừng tramadol và paracetamol bao gồm: hoảng loạn, lo lắng nghiêm trọng và dị cảm. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy các hội chứng cai thuốc có thể tránh được bằng cách giảm liều từ từ.

Thận trọng

Thận trọng chung: Không được dùng quá liều khuyến cáo. Không được dùng Duocetz với các thuốc chứa paracetamol và tramadol.

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của Duocetz chưa được nghiên cứu ở trẻ em

Người cao tuổi: Lựa chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi nên phải thận trọng.

Trường hợp đau bụng cấp: Sử dụng Duocetz có thể làm phức tạp thêm việc đánh giá trên lâm sàng của bệnh nhân đau bụng cấp.

Sử dụng cho bệnh nhân suy thận

Tramadol và paracetamol chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy chức năng thận. Theo kinh nghiệm cho thấy chức năng thận suy giảm gây giảm tỉ lệ và mức độ bài tiết của tramadol và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó (M1). Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút, liều khuyến cáo thời gian dùng DUOCETZ được tăng không quá 2 viên mỗi 12 giờ.

Sử dụng cho bệnh nhân suy gan

Tramadol hydrochlorid và paracetamol viên chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy chức năng gan. Việc sử dụng DUOCETZ ở bệnh nhân suy gan không được khuyến cáo.

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).

Thông tin cho Bệnh nhân

Bệnh nhân nên được thông báo rằng DUOCETZ có thể gây co giật và / hoặc hội chứng serotonin khi sử dụng đồng thời với serotonergic (bao gồm cả các SSRI, SNRIs, và triptans) hoặc thuốc làm giảm giải phóng các chất chuyển hóa của Tramadol.

DUOCETZ không dùng chung với các đồ uống chứa cồn.

Bệnh nhân cần được hướng dẫn không uống Duocetz kết hợp với các thuốc chứa tramadol or paracetamol.

DUOCETZ phải sử dụng thận trọng khi dùng với các thuốc thuốc an thần, thuốc ngủ hoặc các thuốc giảm đau gây nghiện khác.

Bệnh nhân cần thông báo cho bác sĩ nếu đang mang thai, nghĩ rằng có thể có thai, hoặc đang cố gắng thụ thai.

Bệnh nhân nên hiểu rõ đơn liều, liều tối đa trong 24 giờ và khoảng thời gian giữa các liều, vì vượt những khuyến nghị này có thể dẫn đến suy hô hấp, co giật, nhiễm độc gan và tử vong.

TƯƠNG TÁC THUỐC

<u>Tramadol</u>

Các chất ức chế CYP2D6 và CYP3A4

Dùng đồng thời các chất ức chế CYP2D6 và/hoặc CYP3A4 như quinidin, fluoxetin, paroxetin và amitriptylin (thuốc ức chế CYP2D6), và ketoconazol và erythromycin (thuốc ức chế CYP3A4), có thể làm giảm giải phóng các chất chuyển hóa của tramadol, tăng nguy cơ tác dụng phụ nghiêm trọng bao gồm co giật và hội chứng serotonin.

Các thuốc serotonergic

Đã có các báo cáo về hội chứng serotonin khi kết hợp tramadol với SSRIs / SNRIs hoặc MAOIs và thuốc chẹn α2-adrenergic. Cần thận trọng khi dùng đồng thời Duocetz với các thuốc khác ảnh hưởng đến hệ thống dẫn truyền thần kinh serotonin, như SSRIs, MAOIs, triptans, linezolid, lithium. Nếu điều trị đồng thời DUOCETZ với một loại thuốc ảnh hưởng đến hệ thống dẫn truyền thần kinh serotonin thì cần được đảm bảo về mặt lâm sàng, quan sát cẩn thận bệnh nhân, đặc biệt là trong thời gian đầu điều trị và tăng liều.

Nhóm thuốc triptan

Dựa trên cơ chế tác động của tramadol và nguy cơ gây hội chứng serotonin, cần thận trọng khi dùng đồng thời DUOCETZ với triptan. Nếu điều trị đồng thời tramadol và paracetamol với triptan thì cần được đảm bảo về mặt lâm sàng, quan sát cẩn thận bệnh nhân, đặc biệt là trong thời gian đầu điều trị và tăng liều.

Carbamazepin

Bệnh nhân dùng carbamazepin có thể làm giảm đáng kể tác dụng giảm đau của tramadol. Bởi vì carbamazepin làm tăng chuyển hóa tramadol và vì nguy cơ co giật khi kết hợp với tramadol, không nên dùng đồng thời DUOCETZ và carbamazepin.

Quinidin

Tramadol được chuyển hóa thành M1 bởi CYP2D6. Quinidin là một chất ức chế chọn lọc của isoenzym; do đó dùng đồng thời quinidin và tramadol làm tăng nồng độ của tramadol và giảm nồng độ M1. Tác dụng của tương ta này không rõ ràng trên lâm sàng. Trong in vitro, tramadol không ảnh hưởng đến sự chuyển hóa quinidin.

Các thuốc tác động đến Tramadol

Các nghiên cứu tương tác thuốc trong in vitro ở microsomes gan người chỉ ra rằng dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP2D6 như fluoxetin, paroxetin, và amitriptylin có thể ức chế chuyển hóa của tramadol. Dùng các chất ức chế CYP3A4 như ketoconazol và erythromycin, hoặc các chất cảm ứng CYP3A4 như rifampin và St. John's Wort với DUOCETZ thể ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của tramadol.

Ảnh hưởng của tramadol đến các thuốc khác

Trong nghiên cứu in vitro cho thấy tramadol không ức chế CYP3A4 – chuyển hóa trung gian của các thuốc khác khi tramadol được dùng đồng thời ở liều điều trị. Tramadol không kích thích sự chuyển hóa trong cơ thể người vì nồng độ tối đa trong huyết tương được quan sát sau nhiều liều uống cao hơn so với dữ liệu dự kiến về đơn liều.

Cimetidin

Dùng đồng thời DUOCETZ và cimetidin chưa được nghiên cứu. Dùng đồng thời tramadol và cimetidin không dẫn đến thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng về dược động học của tramadol. Vì vậy, không có thay đổi liều lượng DUOCETZ.

Warfarin

Tramadol có gây những thay đổi nhỏ lên tác dụng của warfarin, bao gồm tăng thời gian prothrombin.

Rượu

Rượu làm tăng tác dụng an thần của thuốc giảm đau opioid. Ảnh hưởng trên sự tỉnh táo nên có thể gây nguy hiểm cho người khi lái xe và vận hành máy móc.

Tránh sử dụng các loại đồ uống có cồn và các thuốc có chứa cồn khi đang sử dụng thuốc này.

Chất đối kháng opioid (buprenorphin, nalbuphin, pentazocin)

Giảm tác dụng giảm đau bằng cách cạnh tranh tác dụng tại các thụ thể, với nguy cơ xảy ra hội chứng cai thuốc.

Các dẫn xuất opioid khác (bao gồm cả thuốc điều trị ho và liệu pháp thay thế), benzodiazepin và barbiturat

Gia tăng nguy cơ ức chế hô hấp có thể gây tử vong trong trường hợp quá liều.

Các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, chẳng hạn như dẫn xuất opioid (bao gồm thuốc điều trị ho và liệu pháp thay thế), barbiturat, benzodiazepin, thuốc giảm lo âu, thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm an thần, thuốc kháng histamin an thần, thuốc an thần kinh, thuốc chống tăng huyết áp tác động trung ương, thalidomid và baclofen.

Những loại thuốc này có thể làm tăng tác dụng ức chế trung ương. Ảnh hưởng trên sự tỉnh táo nên có thể gây nguy hiểm cho người khi lái xe và vận hành máy móc.

Các thuốc giảm ngưỡng co giật, như bupropion, thuốc chống trầm cảm ức chế tái hấp thu serotonin, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc an thần kinh.

Sử dụng đồng thời tramadol với các thuốc này có thể làm tăng nguy cơ co giật.

Trong một số ít nghiên cứu, việc sử dụng thuốc chống nôn đối kháng thụ thể $5HT_3$ ondansetron trước hoặc sau phẫu thuật làm tăng nhu cầu tramadol ở bệnh nhân đau sau phẫu thuật.

Paracetamol

Thuốc uống chống đông máu

Uống dài ngày liều cao paracetamol làm tăng nhẹ tác dụng chống đông máu của coumarin và dẫn chất indandion. Dữ liệu nghiên cứu còn mâu thuẫn nhau và còn nghi ngờ về tương tác này, nên paracetamol được ưa dùng hơn salicylat khi cần giảm đau nhẹ hoặc hạ sốt cho người bệnh đang dùng coumarin hoặc dẫn chất indandion.

Cần phải chú ý đến khả năng gây hạ thân nhiệt nghiêm trọng ở người bệnh dùng đồng thời phenothiazin và liệu pháp hạ nhiệt (như paracetamol).

Rượu

Uống rượu quá nhiều và dài ngày có thể làm tăng nguy cơ gây độc cho gan của paracetamol.

Thuốc chống co giật

Thuốc chống co giật (phenytoin, barbiturat, carbamazepin) gây cảm ứng enzym ở microsom gan, có thể làm tăng tính độc hại gan 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 khuyên dùng trong khi đang dùng thuốc chống co giật; tuy vậy, người bệnh phải hạn chế tự dùng paracetamol khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid.

Probenecid

Probenecid có thể làm giảm đào thải paracetamol và làm tăng thời gian nửa đời trong huyết tương của paracetamol.

Isoniazid và các thuốc chống lao

Isoniazid và các thuốc chống lao làm tăng độc tính của paracetamol đối với gan.

Metoclopramid hoặc domperidon làm tăng tốc độ hấp thu của paracetamol và cholestyramin làm giảm hấp thụ paracetamol.

PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ mang thai

Tác dụng gây quái thai: Phân loại nhóm C

Không có tác dụng gây quái thai được quan sát thấy trong các thế hệ con cháu của những con chuột được điều trị bằng đường uống với tramadol và paracetamol. Độc tính phôi và thai nhi bao gồm giảm trọng lượng của thai nhi và tăng số lượng xương sườn.

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát ở phụ nữ mang thai. DUOCETZ nên được sử dụng trong quá trình mang thai khi đã tính toán kỹ giữa hiệu quả và nguy cơ gây độc hại với thai nhi.

Duocetz không được dùng trước khi chuyển dạ hoặc trong khi chuyển dạ trừ hiệu quả mong đợi thật sự lớn hơn nguy cơ. Phụ nữ mang thai nếu dùng tramadol dài ngày có thể gây nghiện thuốc và hội chứng cai cho trẻ sau khi sinh.

Phụ nữ cho con bú

Do tramadol vào sữa mẹ và sự an toàn cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ sau khi dùng thuốc chứa được nghiên cứ, nên không dùng thuốc trong thời thời kỳ cho con bú.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Vì tramadol làm giảm tinh thần và thể chất, do đó không sử dụng DUOCETZ cho người lái xe và vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện với sự kết hợp paracetamol/tramadol là buồn nôn, chóng mặt và buồn ngủ.

Tần suất xuất hiện các tác dụng không mong muốn được quy định như sau: rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến <1/10), ít gặp (≥ 1/1000 đến <1/100), hiếm gặp (≥ 1/10000 đến <1/1000), rất hiếm gặp (<1/10000).

Rối loạn hệ tim mạch:

• Ít gặp: tăng huyết áp, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, loạn nhịp.

Rối loạn hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại biên:

• Rất thường gặp: chóng mặt, buồn ngủ.

• Thường gặp: đau đầu rùng mình.

• Ít gặp: co cơ không tự chủ, dị cảm, ù tai.

• Hiếm gặp: mất thăng bằng, co giật, ngất xỉu.

Rối loạn tâm thần:

• Thường gặp: rối loạn, tâm trạng bất ổn (lo âu, căng thẳng, hưng phấn), rối loạn giấc ngủ.

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

• Hiếm gặp: phụ thuộc thuốc.

Giám sát sau tiếp thị

Rất hiếm gặp: lạm dụng.

Rối loạn tầm nhìn:

• Hiếm gặp: nhìn mờ.

Rối loạn hệ hô hấp:

• Ít gặp: khó thở

Rối loạn dạ dày-ruột:

• Rất thường gặp: buồn nôn.

• Thường gặp: nôn mửa, táo bón, khô miệng, đau bụng tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi.

• Ít gặp: khó nuốt, phân đen.

Rối loạn gan và mật :

• Ít gặp: tăng transaminase gan .

Rối loạn da và các phần phụ thuộc da:

• Thường gặp: đổ mồ hôi, ngứa

• Ít gặp: phản ứng da (phát ban, mề đay).

Rối loạn hệ tiết niệu:

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

Toàn thân:

• Ít gặp: run rẩy, nóng bừng mặt, đau ngực.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

• Không biết: hạ đường huyết

Mặc dù không được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng sự xuất hiện của các tác dụng không mong muốn liên quan đến việc sử dụng tramadol hoặc paracetamol cũng không thể bị loại trừ:

Tramadol

• Hạ huyết áp tư thế, nhịp tim chậm, ngã quỵ (tramadol).

• Việc theo dõi giám sát tramadol sau khi lưu hành trên thị trường cho thấy nó rất hiếm khi làm thay đổi tác dụng của warfarin, kể cả tăng thời gian đông máu.

• Hiếm gặp: phản ứng dị ứng với các triệu chứng hô hấp (ví dụ khó thở, co thắt phế quản, thở khò khè, phù mạch) và sốc phản vệ.

• Hiếm gặp: thay đổi cảm giác ngon miệng, yếu cơ, và ức chế hô hấp.

• Sau khi dùng tramadol, có thể xảy ra những tác dụng phụ tâm thần khác nhau về cường độ và tính chất (phụ thuộc vào từng cá nhân và thời gian dùng thuốc). Bao gồm những thay đổi tâm trạng, những thay đổi trong hoạt động và những thay đổi trong nhận thức và năng lực.

• Làm xấu đi của bệnh hen suyễn mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được thành lập.

• Các triệu chứng của phản ứng ngưng thuốc, tương tự như trong hội chứng cai thuốc có thể gồm: tình trạng kích động, lo lắng, căng thẳng, mất ngủ, tăng động, run và triệu chứng tiêu hóa. Nếu ngưng sử dụng đột ngột tramadol, các triệu chứng ngưng thuốc rất hiếm có thể gồm: cơn hoảng loạn, lo lắng nghiêm trọng, ảo giác, dị cảm, ù tai và các triệu chứng thần kinh trung ương bất thường khác.

Paracetamol

• Các tác dụng phụ của paracetamol là rất hiếm nhưng phản ứng quá mẫn như phát ban da có thể xảy ra. Đã có báo cáo về loạn tạo máu bao gồm cả giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu, nhưng không nhất thiết liên quan đến paracetamol.

• Đã có một vài báo cáo cho thấy paracetamol có thể làm giảm prothombin máu khi dùng chung với các hợp chất giống warfarin. Trong các nghiên cứu khác, thời gian prothrombin không thay đổi.

• Rất hiếm gặp phản ứng da nghiêm trọng.

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

QUÁ LIỀU VÀ ĐIỀU TRỊ

Biểu hiện:

Duocetz là thuốc phối hợp đa thành phần. 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.

Các triệu chứng của quá liều do tramadol:

Về nguyên tắc, ngộ độc với tramadol, các triệu chứng tương tự như khi ngộ độc các thuốc giảm đau tác dụng trung ương khác (thuốc phiện). Triệu chứng đặc biệt bao gồm: co đồng tử, nôn, trụy tim mạch, rối loạn ý thức dẫn đến hôn mê, co giật và ức chế hô hấp dẫn đến ngừng hô hấp.

Các triệu chứng của quá liều do paracetamol:

Quá liều là mối quan tâm đặc biệt ở trẻ nhỏ. Các triệu chứng của quá liều paracetamol trong 24 giờ đầu tiên là xanh xao, buồn nôn, nôn, chán ăn và đau bụng. Tổn thương gan có thể xuất hiện sau 12-48 giờ sau khi uống. Bất thường về chuyển hóa glucose và toan chuyển hóa có thể xảy ra. Trong trường hợp ngộ độc nặng, suy gan có thể tiến triển đến bệnh não, hôn mê và tử vong. Suy thận cấp với hoại tử ống thận cấp có thể phát triển ngay cả trong trường hợp không có tổn thương gan nghiêm trọng. Loạn nhịp tim và viêm tụy cũng đã được báo cáo.

Tổn thương gan có thể xảy ra ở người lớn đã sử dụng 7,5-10 g paracetamol hoặc nhiều hơn. Đó là do có một lượng dư của một chất chuyển hóa độc hại (thường được khử độc bằng glutathion khi dùng liều điều trị của paracetamol), có thể tích lũy gây độc hại cho gan.

Xử trí:

Điều trị khẩn cấp:

- Chuyển ngay đến trung tâm y tế chuyên ngành.
- Duy trì chức năng hô hấp và tuần hoàn.
- Trước khi bắt đầu điều trị, nên lấy máu để đo nồng độ của paracetamol và tramadol trong huyết tương và làm các xét nghiệm gan.
- Thực hiện các xét nghiệm gan tại thời điểm ban đầu (quá liều) và lặp lại mỗi 24 giờ. Thường thấy có sự gia tăng các enzym gan (ASAT, ALAT) và trở lại bình thường sau một hoặc hai tuần.
- Gây nôn (khi bệnh nhân có ý thức) để làm sạch dạ dày bằng cách kích thích hoặc rửa dạ dày.
- Thực hiện các biện pháp hỗ trợ như duy trì thông khí quản và duy trì chức năng tim mạch; sử dụng naloxon để điều trị ức chế hô hấp; có thể kiểm soát tốt với diazepam.
- Thẩm phân hoặc lọc máu chỉ loại bỏ được một lượng nhỏ tramadol. Do đó điều trị ngộ độc cấp tính với Duocetz bằng thẩm phân hoặc lọc máu là không thích hợp để giải độc.

- Chẩn đoán sớm rất quan trọng trong điều trị quá liều paracetamol. Mặc dù thiếu các dấu hiệu sớm quan trọng, nhưng cũng phải chuyển bệnh nhân đến bệnh viện cấp cứu ngay lập tức để được chăm sóc y tế và bất kỳ người lớn hoặc thanh thiếu niên nào đã uống khoảng 7,5 g paracetamol hoặc nhiều hơn trong vòng 4 giờ hoặc bất kỳ đứa trẻ nào đã uống ≥150 mg/kg paracetamol trong vòng 4 giờ đều nên được rửa dạ dày. Nên đo nồng độ paracetamol trong máu sau hơn 4 giờ sau khi dùng quá liều để có thể đánh giá nguy cơ phát triển tổn thương gan. Uống methionin hoặc tiêm tĩnh mạch N-acetylcystein (NAC) có thể có tác động có lợi lên đến ít nhất 48 giờ sau khi dùng quá liều. Tiêm tĩnh mạch NAC cho hiệu quả tốt nhất khi sử dụng trong vòng 8 giờ sau khi uống quá liều. Tuy nhiên, NAC vẫn nên được sử dụng trong trường hợp thời gian quá liều lớn hơn 8 giờ và tiếp tục điều trị hỗ trợ tích cực. Điều trị với NAC phải được bắt đầu ngay lập tức khi nghi ngờ ngộ độc liều lớn kèm với điều trị hỗ trợ.

Thuốc giải độc đặc hiệu cho paracetamol, NAC, nên được dùng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch, càng sớm càng tốt, nếu có thể, trong vòng 8 giờ sau khi dùng quá liều.

BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng và ẩm.

HẠN DÙNG: 24 tháng tính từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN: tiêu chuẩn của nhà sản xuất

TRÌNH BÀY

Hộp 3 vỉ x 10 viên

Không dùng thuốc khi đã quá hạn sử dụng

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.

Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

Sản xuất bởi: **MEGA LIFESCIENCES PUBLIC COMPANY LIMITED**

515/1 Moo 4, soi 8, Bangpoo Industrial Estate, Pattana 3 Road, Phraeksa, Mueang, Samutprakarn 10280, Thái Lan

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh