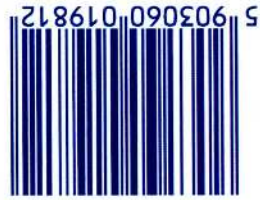


22/9/86 bs 4

24/86

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

Lần đầu: 12/06/2014



ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
TRƯỚC KHI DÙNG.
Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng
và các thông tin khác: xem Hướng dẫn
sử dụng kèm theo.

Nhà sản xuất:
Polpharma S.A.
Pharmaceutical Works
19 Pełpińska Str.
83-200 Starogard Gdański
Ba lan

LOT / Số lô SX:
Mfg. Date/ NSX:
EXP / HD:

Mỗi viên nén chứa:
Tramadol hydrochloride 37.5 mg
Paracetamol 325 mg

Paratramol®, 37.5 mg + 325 mg, Viên nén bao phim

polpharma Hộp 1 vỉ x 10 viên nén bao phim

Rx – Thuốc bán theo đơn

Paratramol®

37.5 mg + 325 mg

Viên nén bao phim

Tramadol hydrochloride
+ Paracetamol

Paratramol®, 37.5 mg + 325 mg
Viên nén bao phim

polpharma
Pharmaceutical Works "POLPHARMA" S.A.
83-200 STAROGARD GDANSKI, 19. Pełpińska Street
phone + 48 581 563 15 00, fax +48 581 562 23 53
POLAND 56

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.

Bảo quản: Ở nhiệt độ dưới 30°C, nơi khô ráo, thoáng mát.

SBK:

DNNK:

Paratramol®, 37.5 mg + 325 mg, Viên nén bao phim






Regulatory Affairs Expert
Paweł Thiede
Paweł Thiede

Material/ Material:	PUDEŁKO Z NADRUKIEM/ BOX WITH OVERPRINT							
Wzór/Artwork:	KPRT-2216-140_4			Kolorystyka/ Colours:	Pantone 2747 C	Pantone 361 C OVERPRINT!		
Preparat/ Product:	PARATRAMOL 37.5 mg + 325 mg x 10 pcs				Pantone Cool Gray 5 C	Pantone 375 C		
Minimalny rozmiar czcionki/ Minimum font size:	-	Format strony/ Page format:	A4	Farmakod/ Pharmacode:	55	Opracował/ Prepared by:	20.01.2014 D. Kasiewicz	




 Pharmaceutical Works "POLPHARMA" S. A.
 83-200 STAROGARD GDANSKI, 19, Peplinska Street
 phone + 48 581 563 16 00, fax + 48 581 562 22 03
 POLAND 56

Regulatory Affairs Expert
Pawel Thiede
 Pawel Thiede

Material/ Material:	PUDEŁKO Z NADRUKIEM/ BOX WITH OVERPRINT							
Wzór/Artwork:	KPRT-2217-140_4			Kolorystyka/ Colours:	 Pantone 2747 C	 Pantone 361 C OVERPRINT!		
Preparat/ Product:	PARATRAMOL 37.5 mg + 325 mg x 20 pcs				 Pantone Cool Gray 5 C	 Pantone 375 C		
Minimalny rozmiar czcionki/ Minimum font size:	-	Format strony/ Page format:	A4	Farmakod/ Pharmacode:	77	Opracował/ Prepared by:	20.01.2014 D. Kasiewicz	



Material/ Material:	PUDEŁKO Z NADRUKIEM/ BOX WITH OVERPRINT							
Wzór/Artwork:	KPRT-2218-140_4			Kolorystyka/ Colours:	Pantone 2747 C	Pantone 361 C OVERPRINT!		
Preparat/ Product:	PARATRAMOL 37,5 mg + 325 mg x 30 pcs				Pantone Cool Gray 3 C	Pantone 375 C		
Minimalny rozmiar czcionki/ Minimum font size:	-	Format strony/ Page format:	A4	Farmakod/ Pharmacode:	61	Opracował/ Prepared by:	20.01.2014 D. Kasiewicz	



Regulatory Affairs Expert
Tue Ede
 Pawel Thiede

polpharma
 Farmaceutyczny Wodzisław Śląski "POLPHARMA" S.A.
 83-601 STRĄGOSZARZYSKA 13 Pielonki-Strzałki Street
 phone + 48 56 563 16 00, fax +48 56 563 22 53
 POLAND

PUDEŁKO Z NADRUKIEM/ BOX WITH OVERPRINT					
Material/ Materiál:					
Wzór/Artwork:	KPRT-2219-140_4				
Preparat/ Product:	PARATRAMOL 37.5 mg + 325 mg x 60 pcs				
Minimalny rozmiar czcionki/ Minimum font size:	-	Format strony/ Page format:	A3	Farmakod/ Pharmacoode:	27
				Opracował/ Prepared by:	20.01.2014 D. Kasiewicz
		Kolorystyka/ Colours:	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> Pantone 2747 C </div> <div style="text-align: center;"> Pantone 361 C OVERPRINT! </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> <div style="text-align: center;"> Pantone 7601 Grey 5 C </div> <div style="text-align: center;"> Pantone 375 C </div> </div>		



Трамол 37,5 мг + 325 мг

Paratramol®, 37.5 mg + 325 mg
Viên nén bao phim



Hộp 6 vỉ x 10 viên nén bao phim

Paratramol®, 37.5 mg + 325 mg, Viên nén bao phim

Mỗi viên nén chứa:
Tramadol hydrochloride 37.5 mg
Paracetamol 325 mg


Paratramol®, 37.5 mg + 325 mg
Viên nén bao phim


ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
TRƯỚC KHI DÙNG.
Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng
và các thông tin khác: xem Hướng dẫn
sử dụng kèm theo.


Nhà sản xuất:
Pharmaceutical Works
Polpharma S.A.
19 Pełpińska Str.
83-200 Starogard Gdański
Ba lan





LOT / Số lô SX:
Mfg. Date / NSX:
EXP / HD:


 **Paratramol® 37.5 mg + 325 mg**
Tramadol hydrochloride + Paracetamol Made in Poland


 **Paratramol® 37.5 mg + 325 mg**
Tramadol hydrochloride + Paracetamol Made in Poland


 **Paratramol® 37.5 mg + 325 mg**
Tramadol hydrochloride + Paracetamol Made in Poland

 **Paratramol® 37.5 mg + 325 mg**
Tramadol hydrochloride + Paracetamol Made in Poland

 **Paratramol® 37.5 mg + 325 mg**
Tramadol hydrochloride + Paracetamol Made in Poland

 **Paratramol® 37.5 mg + 325 mg**
Tramadol hydrochloride + Paracetamol Made in Poland

 **Paratramol® 37.5 mg + 325 mg**
Tramadol hydrochloride + Paracetamol Made in Poland

 **Paratramol® 37.5 mg + 325 mg**
Tramadol hydrochloride + Paracetamol Made in Poland

 Pharmaceutical Works "POLPHARMA" S.A.
83-200 STAROGARD GDANSKI, 19. Prapiriska Street
phone + 48 581 563 16 00, fax +48 581 562 23 33
POLAND SE

MS

Regulatory Affairs Expert
Tucelle
Pawel Thiede

Material/ Material:	FOLIA ALUMINIOWA LAKIEROWANA TWARDA/ LACQUER-COVERED HARD ALUMINIUM FOIL							
Wzór/Artwork:	FPRT-3250-000/1; Q1PR-3250-000, CPRT-3250-000			Uwagi/ Comments:	Blister/ Blister pack: 96x66 mm			Skok modułu/ Spacing modules: 20 mm
Preparat/ Product:	PARATRAMOL 37.5 mg + 325 mg			Kolorystyka/ Colours:	■ Pantone 2747 C		LOT/EXP - Dane produkcyjne - NIE DRUKOWAĆ! LOT/EXP - Production Data - DO NOT PRINT!	
Minimalny rozmiar czcionki/ Minimum font size:	-	Format strony/ Page format:	A4	Farmakod/ Pharmacode:	n/d	Opracował/ Prepared by:	26.10.2011 Anna Borucka	

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

- Hãy giữ tờ hướng dẫn sử dụng, bạn có thể cần phải đọc lại nó.
- Nếu cần biết thêm thông tin, xin hỏi bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn.
- Thuốc này được kê đơn cho bạn và bạn không được chuyển đơn đó cho người khác. Nó có thể gây hại cho họ, ngay cả khi các triệu chứng của họ giống với triệu chứng của bạn.

Rx – Thuốc bán theo đơn

Paratramol

Viên nén bao phim

Thành phần:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

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

Tá dược: Viên trần: tinh bột ngô: 36,1mg, cellulose vi tinh thể: 45,4mg, natri starch glycolat (loại A): 28,8 mg, silica colloidal khan: 2,4mg, magnesi stearate: 4,8mg.

Tá dược bao: hypromellose: 9,375mg, macrogol 400: 1,875mg, titan dioxid (E 171): 3,6mg, oxid sắt vàng (E172): 0,15mg.

Mô tả sản phẩm:

Viên nén bao phim hình thuôn dài hai mặt lõm, màu vàng nhạt.

Dược lực học:

Nhóm dược lý điều trị: Tramadol, phối hợp.

ATC code: N02A X52. Thuốc giảm đau.

Tramadol là một thuốc giảm đau opioid tác động lên hệ thần kinh trung ương. Tramadol là thuốc chủ vận không chọn lọc các thụ thể μ , δ , và κ opioid có ái lực cao hơn với các thụ thể μ . Các cơ chế khác được quy cho tác dụng giảm đau của thuốc là ức chế tái hấp thu noradrenaline và thúc đẩy sự giải phóng serotonin. Tramadol có tác dụng chống ho. Không như morphin, trong khoảng liều giảm đau của tramadol không có tác dụng ức chế hô hấp. Tương tự, thuốc không làm thay đổi nhu động dạ dày ruột. Tác dụng trên tim mạch thường nhẹ. Hiệu lực của tramadol bằng 1/10 đến 1/6 morphin.

Paracetamol (acetaminophen hay N - acetyl - p - aminophenol) 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 và hạ sốt tương tự như aspirin.

Dược động học:

Tramadol được sử dụng dạng racemic. Tramadol dạng [-], [+] và chất chuyển hóa M1 được tìm thấy trong máu. Mặc dù tramadol được hấp thu nhanh sau khi sử dụng, sự hấp thu của nó chậm hơn (và thời gian bán thải dài hơn) so với paracetamol.

Sau khi uống liều đơn viên nén tramadol/ paracetamol (37,5 mg/ 325 mg), nồng độ đỉnh trong huyết tương 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 đối với [(+)-tramadol/(-)-tramadol] và 2,5 giờ đối với paracetamol.

Trong các nghiên cứu dược động học trên người tình nguyện khỏe mạnh sau khi sử dụng đường uống liều đơn và liều nhắc lại paracetamol, không có sự thay đổi đáng kể về mặt lâm

sàng được quan sát thấy về các chỉ số dược động học của từng hoạt chất so với các chỉ số của từng hoạt chất được sử dụng đơn độc.

Hấp thu

Tramadol dạng racemic được hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn sau khi sử dụng đường uống. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình khi sử dụng liều đơn 100 mg xấp xỉ 75%. Sau khi sử dụng liều nhắc lại, sinh khả dụng tăng lên và đạt xấp xỉ 90%.

Sau khi sử dụng viên nén tramadol/paracetamol (37,5 mg/ 325 mg), sự hấp thu paracetamol đường uống nhanh và gần như hoàn toàn, chủ yếu ở ruột non. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của paracetamol đạt được trong một giờ và không thay đổi khi sử dụng đồng thời với tramadol.

Sau khi uống viên nén tramadol/ paracetamol (37,5 mg/ 325 mg) cùng với thức ăn, không có sự ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ đỉnh hay mức độ hấp thu của cả tramadol và paracetamol, do đó paracetamol có thể được sử dụng không phụ thuộc vào các bữa ăn.

Phân bố

Tramadol có ái lực với mô cao ($V_{d,\beta}=203 \pm 40$ l). Nó gắn kết với protein huyết tương khoảng 20%.

Paracetamol được phân bố rộng khắp hầu hết các mô của cơ thể ngoại trừ mỡ. Thể tích phân bố biểu kiến khoảng 0,9 l/kg. Một phần nhỏ (khoảng 20%) paracetamol được gắn kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Tramadol được chuyển hóa rộng rãi sau khi sử dụng đường uống. Khoảng 30% liều dùng được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng thuốc không đổi, trong khi 60% liều dùng được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa.

Tramadol được chuyển hóa nhờ *O*-demethylation (gây xúc tác bởi enzyme CYP2D6) thành chất chuyển hóa M1 và nhờ *N*-demethylation (gây xúc tác bởi enzyme CYP3A) thành chất chuyển hóa M2. M1 còn được chuyển hóa thêm nữa nhờ *N*-demethylation và bằng sự kết hợp với acid glucuronic. Thời gian bán thải huyết tương của M1 là 7 giờ. Chất chuyển hóa M1 có đặc tính giảm đau mạnh hơn so với thuốc gốc.

Paracetamol chủ yếu chuyển hóa ở gan qua hai con đường chính: glucuronidation và sulphation. Cách chuyển hóa thứ hai có thể bão hòa nhanh ở các liều cao hơn liều điều trị. Một phần nhỏ (khoảng 4%) được chuyển hóa bởi cytochrome P450 thành một chất trung gian có hoạt tính (N-acetyl benzoquinoneimine), chất này trong điều kiện sử dụng bình thường được nhanh chóng khử độc bởi sự khử glutathione và được bài tiết vào nước tiểu sau khi liên hợp với cysteine và acid mercapturic. Tuy nhiên, khi quá liều một lượng lớn, lượng chất chuyển hóa này tăng lên.

Thải trừ

Tramadol và các chất chuyển hóa được thải trừ chủ yếu qua thận. Thời gian bán thải của tramadol xấp xỉ 2 đến 3 giờ ở người lớn. Thời gian bán thải ngắn hơn ở trẻ em và hơi kéo dài hơn ở trẻ sơ sinh và các bệnh nhân xơ gan. Paracetamol được thải trừ chủ yếu qua sự tạo thành các dẫn xuất liên hợp glucuro- và sulpho. Ít hơn 9% Paracetamol được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng thuốc không đổi. Ở các bệnh nhân suy thận, thời gian bán thải của cả hai hợp chất này đều bị kéo dài.

Chỉ định điều trị:

Paracetamol được chỉ định điều trị triệu chứng đau từ trung bình đến nặng.

Paracetamol phải được sử dụng hạn chế cho các bệnh nhân đau từ trung bình đến nặng có cân nhắc đến nhu cầu phối hợp tramadol và paracetamol.

Chống chỉ định:

- Mẫn cảm với tramadol, paracetamol hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Nhiễm độc cấp với rượu, thuốc ngủ, các thuốc giảm đau tác dụng trung ương, các opioid và các thuốc tác động đến tâm thần.
- Paratramol không được sử dụng cho các bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế monoamine oxidase hoặc trong vòng hai tuần sau khi ngừng sử dụng các thuốc này.
- Bệnh nhân suy gan nặng.
- Bệnh nhân động kinh không được kiểm soát bằng việc điều trị.
- Bệnh nhân suy hô hấp nặng.
- Trẻ em dưới 15 tuổi.
- Phụ nữ có thai và phụ nữ đang cho con bú.
- Người thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase.

Liều lượng và cách dùng:

Liều lượng

Người lớn và thanh thiếu niên (15 tuổi trở lên)

Liều phải được điều chỉnh cho từng bệnh nhân tùy theo mức độ đau và sự đáp ứng của bệnh nhân.

Liều khởi đầu 2 viên Paratramol được đề nghị. Việc tăng liều có thể cần thiết nhưng không được vượt quá 8 viên (tương đương 300 mg tramadol và 2.600 mg paracetamol) một ngày.

Khoảng cách giữa các liều dùng không được dưới 6 giờ.

Không được sử dụng Paratramol lâu hơn cần thiết. Nếu cần sử dụng nhắc lại hoặc điều trị lâu dài với Paratramol do tính chất và mức độ nghiêm trọng của chứng bệnh, cần tiến hành theo dõi thận trọng và định kỳ (cân nhắc tạm ngừng điều trị, khi có thể) để quyết định có tiếp tục điều trị hay không.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng Paratramol cho trẻ em dưới 15 tuổi chưa được thiết lập. Do đó không đề nghị sử dụng thuốc cho nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân già

Liều thường dùng có thể được sử dụng mặc dù cần lưu ý rằng ở các người tự nguyện trên 75 tuổi, thời gian bán thải của tramadol tăng 17% sau khi sử dụng đường uống. Ở các bệnh nhân trên 75 tuổi, khoảng cách tối thiểu giữa các lần sử dụng thuốc phải trên 6 giờ vì sự có mặt của tramadol.

Bệnh nhân suy thận

Vì thuốc có chứa tramadol, việc sử dụng Paratramol không được đề nghị sử dụng cho các bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <10 ml/phút). Các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút không sử dụng quá 100 mg tramadol/ngày (không quá 2 viên/ngày). Trong trường hợp suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin nằm trong khoảng 10 đến 30 ml/phút), cần tăng khoảng cách giữa các liều dùng lên 12 giờ. Vì tramadol chỉ được loại khỏi cơ thể rất chậm bởi thẩm tách máu và thẩm tách màng bụng, việc sử dụng thuốc sau khi thẩm tách để duy trì tác dụng giảm đau thường không được yêu cầu.

Bệnh nhân suy gan

Ở các bệnh nhân suy gan nặng, không được sử dụng Paratramol. Trường hợp suy gan trung bình, kéo dài khoảng cách giữa các lần sử dụng thuốc phải được cân nhắc cẩn thận.

Cách dùng

Chỉ sử dụng đường uống.

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

Những cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc:

Cảnh báo

Đề tránh vô tình sử dụng quá liều, bệnh nhân không được sử dụng vượt quá liều khuyến cáo và không được sử dụng đồng thời các thuốc khác chứa paracetamol (bao gồm cả các thuốc OTC) hoặc các thuốc khác chứa tramadol mà không có sự chỉ dẫn của thầy thuốc.

Suy giảm chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinin <10 ml/phút), không đề nghị sử dụng Paratramol.

Ở các bệnh nhân suy gan nặng, không được sử dụng Paratramol. Nguy cơ quá liều paracetamol tăng cao ở các bệnh nhân bệnh gan không xơ do nghiện rượu. Trường hợp suy gan trung bình, kéo dài khoảng cách giữa các lần sử dụng thuốc cần được cân nhắc cẩn thận.

Không sử dụng Paratramol cho bệnh nhân suy hô hấp nặng.

Tramadol không thích hợp thay thế sử dụng cho các bệnh nhân phụ thuộc opioid. Mặc dù là một chất chủ vận opioid, tramadol không thể làm giảm các triệu chứng của việc ngừng sử dụng morphin.

Cơ giết đã được báo cáo ở các bệnh nhân điều trị với tramadol nhạy cảm với các cơn thần kinh và hoặc các bệnh nhân đang sử dụng các thuốc khác làm giảm ngưỡng lên cơn động kinh, đặc biệt là các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin, các thuốc chống trầm cảm 3 vòng, các thuốc giảm đau tác dụng trung ương hoặc các thuốc gây tê tại chỗ. Các bệnh nhân động kinh được kiểm soát bằng việc điều trị hoặc các bệnh nhân dễ bị lên cơn động kinh chỉ được sử dụng Paratramol khi thật sự cần thiết. Cơ giết đã được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng tramadol ở mức liều khuyến cáo. Nguy cơ rủi ro có thể tăng lên khi sử dụng liều tramadol vượt quá giới hạn liều khuyến cáo.

Sử dụng đồng thời các thuốc chủ vận – đối kháng opioid (nalbuphine, buprenorphine, pentazocine) không được đề nghị.

Thận trọng

Sự phụ thuộc của khả năng dung nạp thuốc đối với các yếu tố thể chất và tâm lý của cơ thể có thể tăng lên, thậm chí ngay ở liều điều trị. Nhu cầu giảm đau trên lâm sàng cần được định kỳ xác minh lại. Ở các bệnh nhân phụ thuộc opioid và ở những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng ma túy hoặc nghiện ma túy, chỉ nên sử dụng thuốc trong thời gian ngắn và dưới sự giám sát của bác sỹ.

Paratramol phải được sử dụng thận trọng cho các bệnh nhân sau:

- Chấn thương sọ.
- Rối loạn cơ giết.
- Rối loạn đường mật.
- Tình trạng sốc.
- Tình trạng thay đổi nhận thức chưa rõ nguyên nhân.
- Các vấn đề ảnh hưởng tới trung tâm hô hấp hoặc chức năng hô hấp.
- Tăng áp suất nội sọ.

Sử dụng Paratramol quá liều có thể gây nhiễm độc gan.

Ở liều điều trị tramadol có thể gây các triệu chứng cai thuốc. Hiếm các trường hợp phụ thuộc và lạm dụng thuốc đã được báo cáo.

Có thể xảy ra các triệu chứng của phản ứng ngừng thuốc, tương tự như các phản ứng xảy ra khi ngừng sử dụng các opioid. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy các phản ứng ngừng thuốc có thể tránh bằng cách ngừng thuốc dần dần, đặc biệt sau khi điều trị lâu dài các thuốc opioid.

Trong một nghiên cứu, sử dụng tramadol trong khi gây mê toàn thân với enflurane và nitrous oxide đã ghi nhận có làm tăng sự hồi tỉnh trong quá trình phẫu thuật. Cho đến khi chưa có thông tin thêm, việc sử dụng tramadol trong khi gây mê ở mức độ nhẹ cần được tránh.

Tương tác với thuốc khác, các dạng tương tác khác:

Sử dụng đồng thời Paratramol với	Khuyến cáo/ Nguy cơ có thể xảy ra
Các thuốc ức chế không chọn lọc MAO	Chống chỉ định, nguy cơ hội chứng serotonin, tiêu chảy, nhịp tim nhanh, toát mồ hôi, run, co giật, thậm chí hôn mê
Các thuốc ức chế chọn lọc MAO-A	Chống chỉ định (ngoại suy từ các thuốc ức chế MAO), nguy cơ hội chứng serotonin, tiêu chảy, nhịp tim nhanh, toát mồ hôi, run, co giật, thậm chí hôn mê
Các thuốc ức chế chọn lọc MAO-B	Chống chỉ định, các hội chứng kích thích trung ương, liên tưởng tới hội chứng serotonin (xem ở trên) Chỉ được sử dụng tramadol sau khi ngừng sử dụng các thuốc ức chế MAO 2 tuần
Rượu (uống rượu hoặc các chế phẩm thuốc chứa ethanol)	Khuyến cáo không sử dụng/ để tránh làm tăng tác dụng an thần của các thuốc giảm đau opioid, lái xe và vận hành máy móc nguy hiểm hơn khi sử dụng rượu một mình, làm giảm sự tỉnh táo và khả năng phản ứng, có thể gây suy hô hấp
Carbamazepine và các thuốc sinh enzyme khác	Khuyến cáo không sử dụng: nguy cơ làm giảm hiệu quả và thời gian tác dụng của thuốc do giảm nồng độ huyết tương của tramadol
Các thuốc chủ vận – đối kháng Opioid (buprenorphine, nalbuphine, pentazocine)	Khuyến cáo không sử dụng: làm giảm tác dụng giảm đau (tác dụng ức chế cạnh tranh tại các thụ thể) Nguy cơ xảy ra hội chứng ngưng thuốc
Các thuốc Serotonergic, ví dụ: các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin SSRIs) và các thuốc chống trầm cảm khác, các triptan, các thuốc parkinson (như amantadine), pethidine, reserpine, sibutramine, lithi	Đã có các báo cáo về hội chứng serotonin khi sử dụng đồng thời tramadol với các thuốc serotonergic (co giật, lo âu, sốt, toát mồ hôi, mất điều hòa, tăng phản xạ, rung giật cơ và tiêu chảy). Ngừng sử dụng các thuốc serotonergic thường giúp cải thiện tình hình một cách nhanh chóng. Việc điều trị dựa trên sự phân loại và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng
Các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác (các dẫn xuất opioid bao gồm các thuốc chống ho, các barbiturate, các benzodiazepine, các anxiolytic, thuốc ngủ, các thuốc chống trầm cảm có tác dụng an thần, các thuốc kháng histamine có tác dụng an thần, các thuốc an thần, các thuốc chống tăng huyết áp tác dụng trung ương, thalidomide và baclofen	Tăng tác dụng ức chế trung ương, làm giảm sự tỉnh táo và khả năng phản ứng, gây nguy hiểm khi lái xe và vận hành máy móc Tăng nguy cơ suy hô hấp có thể gây tử vong trong trường hợp quá liều
Các dẫn xuất Coumarin	Các báo cáo tăng INR: Cần định kỳ tiến hành đánh giá thời gian prothrombin
Các thuốc ức chế CYP3A4 (như	Có thể ức chế sự chuyển hóa của tramadol, tầm quan

ketoconazole và erythromycin)	trọng về mặt lâm sàng của tương tác này chưa được nghiên cứu
Các thuốc làm giảm ngưỡng cơn động kinh (như bupropion, các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrine (SNRIs), mirtazapine, tetrahydrocannabinol, các thuốc chống trầm cảm 3 vòng và các thuốc an thần)	Tăng nguy cơ co giật
Metoclopramide hoặc domperidone	Tốc độ hấp thu của paracetamol có thể tăng
Cholestyramine	Hấp thu của paracetamol giảm bởi cholestyramine
Ondansetron	Sử dụng trước hoặc sau phẫu thuật thuốc đối kháng 5-HT ₃ chống nôn ondansetron làm tăng nhu cầu tramadol ở các bệnh nhân đau sau phẫu thuật (số lượng các nghiên cứu còn hạn chế)

Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai:

Khi Paratramol chứa paracetamol kết hợp với một hoạt chất bao gồm tramadol, nó không được sử dụng cho phụ nữ đang mang thai.

Dữ liệu về paracetamol:

Các nghiên cứu về dịch tễ học cho thấy không có tác dụng có hại cho phụ nữ mang thai sử dụng paracetamol ở liều khuyến cáo.

Dữ liệu về tramadol:

Tramadol không được sử dụng cho phụ nữ mang thai vì chưa có các bằng chứng đầy đủ về tính an toàn của thuốc khi sử dụng cho phụ nữ mang thai. Sử dụng tramadol trước và trong khi sinh không ảnh hưởng đến việc co tử cung. Ở trẻ sơ sinh, thuốc có thể làm thay đổi nhịp hô hấp, thường không đáng kể về mặt lâm sàng. Điều trị lâu dài ở phụ nữ mang thai, có thể dẫn đến các triệu chứng cai thuốc ở trẻ sau khi sinh, kết quả của sự quen thuốc.

Phụ nữ đang cho con bú:

Khi Paratramol chứa paracetamol kết hợp với một hoạt chất bao gồm tramadol, không được sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.

Dữ liệu về paracetamol:

Paracetamol bài tiết vào sữa mẹ nhưng với một lượng không đáng kể về mặt lâm sàng. Theo các tài liệu có giá trị đã công bố, không chống chỉ định cho phụ nữ nuôi con bú sử dụng chế phẩm thuốc chỉ chứa đơn chất paracetamol.

Dữ liệu về tramadol:

Tramadol và các chất chuyển hóa của nó được tìm thấy một lượng nhỏ trong sữa mẹ. Trẻ bú mẹ có thể hấp thu khoảng 10% liều dùng cho bà mẹ. Không sử dụng tramadol cho phụ nữ nuôi con bú.

Ảnh hưởng trên khả năng sinh sản:

Các kết quả theo dõi hậu mãi không cho thấy ảnh hưởng của tramadol lên khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra bất kỳ ảnh hưởng nào của tramadol lên khả năng

sinh sản. Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành đối với thuốc phối hợp tramadol và paracetamol.

Tác dụng của thuốc khi lái xe và vận hành máy móc:

Tramadol có thể gây hoa mắt, chóng mặt. Tác dụng này có thể tăng khi sử dụng đồng thời với rượu hoặc các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác. Không được lái xe và vận hành máy móc khi sử dụng thuốc.

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Các phản ứng không mong muốn phổ biến nhất trong các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành với hợp chất paracetamol/tramadol là buồn nôn, hoa mắt, chóng mặt, ngủ gà, được quan sát thấy trên 10% bệnh nhân.

Các tác dụng không mong muốn liệt kê dưới đây được phân loại theo các hệ cơ quan và tần số xuất hiện.

Tần suất được định nghĩa như sau:

Rất phổ biến ($\geq 1/10$)
Phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)
Không phổ biến ($\geq 1/1,000$ đến $< 1/100$)
Hiếm ($\geq 1/10,000$ đến $< 1/1,000$)
Rất hiếm ($< 1/10,000$)
Không biết (không thể dự đoán từ các tài liệu sẵn có)



Các rối loạn tim:

Không phổ biến: đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim.

Các rối loạn mạch:

Không phổ biến: tăng huyết áp, bốc hỏa.

Các rối loạn hệ thần kinh:

Rất phổ biến: hoa mắt, chóng mặt, ngủ gà.

Phổ biến: đau đầu, run.

Không phổ biến: co cơ không chủ ý, dị cảm.

Hiếm: mất điều hòa, co giật, ngất.

Rối loạn tai và mê đạo:

Không phổ biến: ù tai.

Rối loạn tâm thần:

Phổ biến: lẫn lộn, thay đổi tính tình (lo âu, bồn chồn, phờn phợt), rối loạn giấc ngủ.

Không phổ biến: trầm cảm, ảo giác, ác mộng, quên.

Hiếm: phụ thuộc thuốc.

Rất hiếm: lạm dụng thuốc (theo dõi quá trình lưu hành).

Rối loạn mắt:

Hiếm: nhìn mờ.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:

Không phổ biến: khó thở.

Rối loạn dạ dày ruột:

Rất phổ biến: buồn nôn.

Phổ biến: nôn, táo bón, khô miệng, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu, đầy hơi.
Không phổ biến: khó nuốt, phân đen.

Rối loạn gan mật:

Không phổ biến: tăng transaminase gan.

Rối loạn trao đổi chất và dinh dưỡng:

Chưa biết: hạ đường huyết.

Rối loạn da và mô dưới da:

Phổ biến: toát mồ hôi, ngứa.

Không phổ biến: các phản ứng trên da (như ban da, mề đay).

Rối loạn thận và tiết niệu:

Không phổ biến: abumin niệu, rối loạn tiểu tiện (tiểu khó, bí tiểu).

Các rối loạn chung và tình trạng vị trí sử dụng:

Không phổ biến: rùng mình, nóng bừng, đau ngực.

Mặc dù không quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng, không thể loại trừ các phản ứng không mong muốn được biết có liên quan đến việc sử dụng paracetamol hoặc tramadol:

Tramadol:

Hạ huyết áp thể đứng, nhịp tim chậm, sốc.

Theo dõi quá trình lưu hành cho thấy hiếm khi thay đổi tác dụng của warfarin, bao gồm làm tăng thời gian prothrombin.

Hiếm: các phản ứng dị ứng với các triệu chứng về hô hấp (ví dụ: khó thở, co thắt phế quản, thở khô khè, phù thân kinh mạch) và các phản ứng phản vệ.

Hiếm: thay đổi sự thèm ăn, vận động yếu, và suy hô hấp.

Làm trầm trọng hơn tình trạng hen đã được báo cáo mặc dù nguyên nhân liên quan chưa được xác định.

Rối loạn tâm thần có thể xảy ra sau khi sử dụng tramadol với các mức độ và tính chất khác nhau (tùy thuộc vào từng bệnh nhân và thời gian sử dụng thuốc), bao gồm thay đổi tính tình (thường phấn chấn, đôi khi khó chịu), thay đổi hoạt động (thường giảm hoạt động, đôi khi tăng hoạt động), thay đổi nhận thức và khả năng của các giác quan (ví dụ: các rối loạn hành vi và tri giác).

Làm trầm trọng thêm tình trạng hen phế quản đã được báo cáo (không nhất thiết liên quan đến nguyên nhân).

Các triệu chứng của phản ứng ngưng thuốc, tương tự sau khi ngừng sử dụng các opioid có thể xảy ra như sau: bối rối, lo lắng, bồn chồn, mất ngủ, tăng động, run và các triệu chứng trên dạ dày ruột. Các triệu chứng khác rất hiếm khi gặp khi ngừng đột ngột tramadol bao gồm: hoảng sợ, lo lắng trầm trọng, ảo giác, dị cảm, ù tai và hiếm khi là các triệu chứng trên hệ thần kinh trung ương.

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).

Đã có báo cáo về chứng loạn thể tạng máu bao gồm giảm tiểu cầu và mất bạch cầu hạt, nhưng không chắc chắn liên quan đến việc sử dụng paracetamol.

Đã có các báo cáo đưa ra giả thuyết paracetamol có thể gây ra giảm prothrombin huyết khi sử dụng cùng với các chế phẩm giống warfarin. Trong các nghiên cứu khác, thời gian prothrombin không đổi.

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

Sử dụng quá liều:

Paracetamol là dạng kết hợp của hai hoạt chất. Trong trường hợp quá liều, các triệu chứng có thể bao gồm các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm độc tramadol hoặc paracetamol hoặc cả hai hoạt chất này.

Các triệu chứng quá liều tramadol:

Nói chung, khi nhiễm độc tramadol, các triệu chứng tương tự như các thuốc giảm đau tác dụng trung ương khác (các opioid) đã được dự đoán. Cụ thể, chúng bao gồm: hẹp đồng tử, nôn, trụy tim mạch, rối loạn ý thức đến hôn mê, co giật và suy hô hấp đến ngừng thở.

Các triệu chứng quá liều paracetamol:

Quá liều đặc biệt liên quan đến trẻ em. Các triệu chứng quá liều trong 24 giờ đầu là tái nhợt, buồn nôn, nôn, chán ăn, đau bụng. Tổn thương gan có thể xuất hiện 12 đến 48 giờ sau khi uống thuốc. Bất thường trong chuyển hóa glucose và nhiễm acid chuyển hóa có thể xảy ra. Khi nhiễm độc nặng, suy gan có thể tiến triển đến bệnh não, hôn mê và chết. Suy thận cấp kèm theo hoại tử ống thận cấp có thể xảy ra ngay cả khi không xuất hiện tổn thương gan nặng. Loạn nhịp tim và viêm tụy đã được báo cáo.

Tổn thương gan có thể xảy ra ở người lớn sử dụng 7,5 – 10 g hoặc hơn 10 g paracetamol. Lưu ý rằng lượng vượt quá chất chuyển hóa độc hại (thường được khử độc thỏa đáng bằng glutathion khi sử dụng liều thông thường paracetamol) sẽ gắn kết không thể đảo ngược với mô gan.

Điều trị cấp cứu

- Chuyển ngay bệnh nhân đến đơn vị chuyên môn.
- Duy trì đường thở và chức năng tuần hoàn.
- Trước khi điều trị, lấy mẫu máu càng sớm càng tốt ngay sau khi quá liều để xác định nồng độ paracetamol và tramadol trong huyết tương và để tiến hành các xét nghiệm gan.
- Tiến hành xét nghiệm gan khi bắt đầu quá liều và nhắc lại mỗi 24 giờ. Tăng men gan (SGOT/AST, SGPT/ALT) thường được quan sát thấy, và trở lại bình thường sau 1 đến 2 tuần.
- Làm rỗng dạ dày bằng cách gây nôn cho bệnh nhân (khi bệnh nhân còn tỉnh táo) thông qua sự kích thích hoặc rửa dạ dày.
- Các biện pháp hỗ trợ như duy trì đường thở và duy trì chức năng tim mạch phải được tiến hành, nên sử dụng naloxon để khắc phục tình trạng suy hô hấp. Các cơn động kinh có thể được kiểm soát bằng diazepam.
- Tramadol được thải trừ một lượng nhỏ từ huyết thanh bằng thẩm tách máu và thẩm tách màng bụng. Do đó, việc điều trị nhiễm độc cấp paracetamol chỉ bằng phương pháp thẩm tách máu và thẩm tách màng bụng để giải độc là không phù hợp.

Việc điều trị ngay lập tức là cần thiết để kiểm soát tình trạng quá liều paracetamol. Mặc dù rất ít các triệu chứng sớm, bệnh nhân phải được chuyển gấp đến bệnh viện để được chăm sóc y tế ngay và bất cứ người lớn hay thanh thiếu niên uống khoảng 7,5 g hoặc hơn 7,5 g paracetamol trước 4 giờ hoặc bất cứ trẻ em nào uống từ 150 mg/ kg trước 4 giờ đều phải tiến hành rửa dạ dày. Nồng độ paracetamol trong máu phải được đo sau 4 giờ quá liều để đánh giá nguy cơ tổn thương gan (qua toán đồ quá liều paracetamol). Sử dụng NAC tiêm tĩnh mạch hiệu quả nhất

khi bắt đầu trong vòng 8 giờ sử dụng thuốc quá liều. Tuy nhiên, NAC vẫn nên được sử dụng khi thời gian vượt quá 8 giờ sau khi quá liều và tiếp tục sử dụng đầy đủ cho hết đợt điều trị. Việc điều trị với NAC phải được tiến hành ngay sau khi nghi ngờ sử dụng quá liều. Các biện pháp hỗ trợ chung phải được tiến hành.

Bất chấp lượng gián tiếp paracetamol sử dụng, thuốc giải độc cho paracetamol - NAC phải được sử dụng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch ngay lập tức trong vòng 8 giờ sau khi sử dụng quá liều.

Tương kỵ:
Không có.

Điều kiện bảo quản:
Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, nơi khô ráo, thoáng mát. Để xa tầm tay trẻ em.

Hạn dùng:
24 tháng kể từ ngày sản xuất.
Không sử dụng thuốc quá hạn ghi trên nhãn.

Đóng gói:
Hộp 1 vỉ x 10 viên, 2 vỉ x 10 viên, 3 vỉ x 10 viên, 6 vỉ x 10 viên.

Tiêu chuẩn chất lượng:
Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

Nhà sản xuất:
Pharmaceutical Works Polpharma S.A
19 Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland.

Ngày: 24.01.2014

Giám đốc công ty đăng ký
(Họ tên, ký tên, đóng dấu)
Regulatory Affairs Expert
Pawel Thiede
Pawel Thiede



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

