



CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA (**SaViPharm J.S.C**)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

MẪU NHÃN ĐĂNG KÝ

SaViPamol Plus
(hộp 3 vỉ)

Mẫu hộp

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 08.../12.../2014

SaViPamol Plus

Sản xuất tại:
CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA
(**SaViPharm J.S.C**)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận,
Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

Rx Thuốc bán theo đơn

SaViPamol Plus

Paracetamol 325 mg Tramadol HCl 37,5 mg

Hộp 3 vỉ
x 10 viên nén dài bao phim



SaViPharm
TRÁCH NIỆM TRỌN VẸN GMP-WHO

Rx Prescription only medicine

SaViPamol Plus

Paracetamol 325 mg Tramadol HCl 37,5 mg

Box of 3 blisters
x 10 film-coated caplets



SaViPharm
SOCIAL RESPONSIBILITY WHO-GMP

SaViPamol Plus

Manufactured by:
SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co.
(**SaViPharm J.S.C**)
Lot No. Z.01-02-03a, Tan Thuan IZ/EPZ,
Dist. 7, Ho Chi Minh City

THÀNH PHẦN : Mỗi viên chứa :
Paracetamol 325 mg
Tramadol HCl 37,5 mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

**CHỈ ĐỊNH - CHỐNG CHỈ ĐỊNH - LIỀU LƯỢNG -
CÁCH DÙNG - TRẦN TRÙNG - TÁC DỤNG PHỤ :**
Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay của trẻ em**

ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỨC KHỎE :
Tiêu chuẩn : TCCS / SX / Rep. No.:

SaViPamol Plus

SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co.
TRÁCH NIỆM TRỌN VẸN

COMPOSITION : Each caplet contains :
Paracetamol 325 mg
Tramadol HCl 37,5 mg
Excipients q.s. for 1 caplet

**INDICATIONS - CONTRAINDICATIONS -
DOSAGE - ADMINISTRATION - PRECAUTIONS -
SIDE EFFECTS : See enclosed leaflet.**

Keep out of reach of children

**STORAGE : Keep in a dry place, do not
store above 30°C. Protect from light.**

**SPECIFICATION : Manufacturer's
Số lô SX / Batch No. :
Ngày SX / Mfg. Date :
Hạn dùng / Exp. Date :**

SaViPamol Plus

SOCIALLY RESPONSIBLE

COMPOSITION : Each caplet contains :
Paracetamol 325 mg
Tramadol HCl 37,5 mg
Excipients q.s. for 1 caplet

**INDICATIONS - CONTRAINDICATIONS -
DOSAGE - ADMINISTRATION - PRECAUTIONS -
SIDE EFFECTS : See enclosed leaflet.**

Keep out of reach of children

**STORAGE : Keep in a dry place, do not
store above 30°C. Protect from light.**

**SPECIFICATION : Manufacturer's
Số lô SX / Batch No. :
Ngày SX / Mfg. Date :
Hạn dùng / Exp. Date :**

SaViPamol Plus

SOCIALLY RESPONSIBLE

TP. Hồ Chí Minh, ngày 11 tháng 03 năm 2014
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



ĐS. NGUYỄN HỮU MINH



CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA (SaviPharm J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

MẪU NHÃN DẶNG KÝ

SaVi Pamol Plus (hộp 10 vỉ)

Mẫu hộp

SaVi Pamol Plus
Paracetamol 325 mg Tramadol HCl 37.5 mg

Rx Thuốc bán theo đơn

SaVi Pamol Plus
Paracetamol 325 mg Tramadol HCl 37.5 mg

Hộp 10 vỉ
x 10 viên nén dài bao phim

THÀNH PHẦN : Mỗi viên chứa :
Paracetamol 325 mg
Tramadol HCl 37.5 mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

CHỈ ĐỊNH - CHỐNG CHỈ ĐỊNH - LIỀU LƯỢNG - CÁCH DÙNG - THẬN TRỌNG - TÁC DỤNG PHỤ :
Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐIỀU QUẢN : Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay của trẻ em

TIÊU CHUẨN : TCCS

SDK / Reg. No. :
Sản xuất tại:
CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA
(SaviPharm J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận,
Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

SaViPharm
TRÁCH NIỆM TRỌN VẸN

GMP-WHO



SaVi Pamol Plus
Paracetamol 325 mg Tramadol HCl 37.5 mg

Rx Prescription only medicine

SaVi Pamol Plus
Paracetamol 325 mg Tramadol HCl 37.5 mg

Box of 10 blisters
x 10 film-coated caplets

COMPOSITION : Each caplet contains :
Paracetamol 325 mg
Tramadol HCl 37.5 mg
Excipients q.s. for 1 caplet

INDICATIONS - CONTRAINDICATIONS - DOSAGE - ADMINISTRATION - PRECAUTIONS - SIDE EFFECTS : See enclosed leaflet.

STORAGE : Keep in a dry place, do not store above 30°C. Protect from light.
Read carefully the leaflet before use
Keep out of reach of children

SPECIFICATION : Manufacturer's

Manufactured by:
SAVI PHARMACEUTICAL J.S.C
(SaviPharm J.S.C)
Lot No. Z.01-02-03a, Tân Thuận (Z)EPZ,
Dist. 7, Hồ Chí Minh City

SaViPharm
TRÁCH NIỆM TRỌN VẸN

WHO-GMP

SỐ LÔ SX / Batch No. :
Ngày SX / Mfg. Date :
Hạn dùng / Exp. Date :




Mẫu vỉ



TP. Hồ Chí Minh, ngày 11. tháng 03. năm 2014
KT. Tổng Giám Đốc
Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



TRẦN VĂN HỮU MINH



TRẠCH NIÊM TRUẬN VÊN

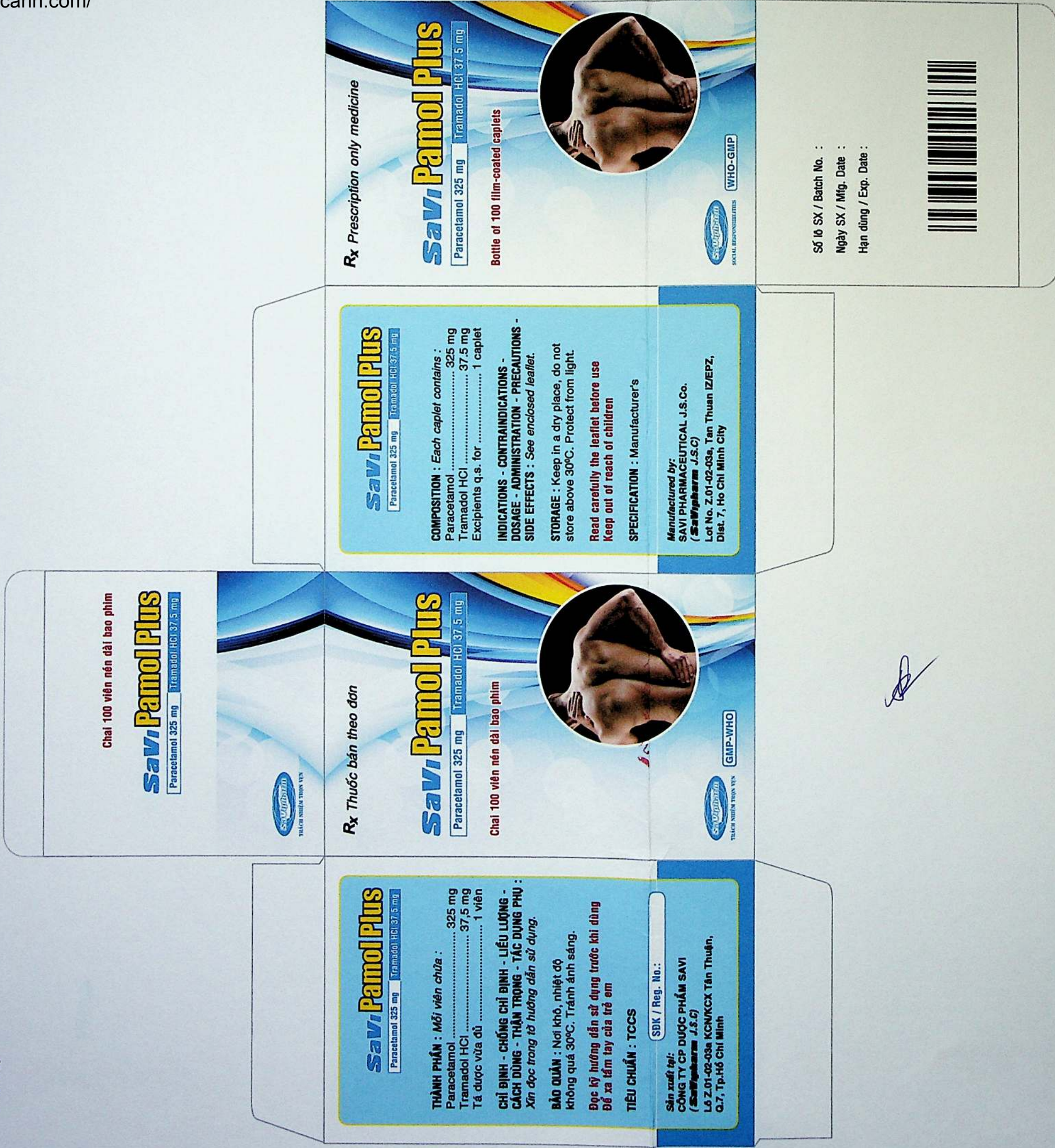
CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA (*Savipharma* J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q. 7, Tp.HCM
ĐT: (08) 37700142 - 143 - 144 Fax: (08) 37700145

Mẫu hộp

MẪU NHÃN DẶNG KÝ

SaVi Pamol Plus
(chai 100 viên)

https://nhathuocngocanh.com/



Chai 100 viên nén dài bao phim

SaVi Pamol Plus

Paracetamol 325 mg Tramadol HCl 37,5 mg



Rx Thuốc bán theo đơn

SaVi Pamol Plus

Paracetamol 325 mg Tramadol HCl 37,5 mg

Chai 100 viên nén dài bao phim



SaVi Pamol Plus

Paracetamol 325 mg Tramadol HCl 37,5 mg

THÀNH PHẦN : Mỗi viên chứa :
Paracetamol 325 mg
Tramadol HCl 37,5 mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

CHỈ ĐỊNH - CHỐNG CHỈ ĐỊNH - LIỀU LƯỢNG - CÁCH DÙNG - THẬN TRỌNG - TÁC DỤNG PHỤ :
Xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng.

BẢO QUẢN : Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tầm tay của trẻ em

TIÊU CHUẨN : TCCS

SDK / Reg. No.:

Sản xuất tại:
CÔNG TY CP DƯỢC PHẨM SAVA
(*Savipharma* J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận,
Q.7, Tp.Hồ Chí Minh

SaVi Pamol Plus

Paracetamol 325 mg Tramadol HCl 37,5 mg

COMPOSITION : Each caplet contains :
Paracetamol 325 mg
Tramadol HCl 37,5 mg
Excipients q.s. for 1 caplet

INDICATIONS - CONTRAINDICATIONS - DOSAGE - ADMINISTRATION - PRECAUTIONS - SIDE EFFECTS : See enclosed leaflet.

STORAGE : Keep in a dry place, do not store above 30°C. Protect from light.

Read carefully the leaflet before use
Keep out of reach of children

SPECIFICATION : Manufacturer's

Manufactured by:
SAVI PHARMACEUTICAL J.S.Co.
(*Savipharma* J.S.C)
Lot No. Z.01-02-03a, Tân Thuận IZ/EPZ,
Dist. 7, Ho Chi Minh City

Rx Prescription only medicine

SaVi Pamol Plus

Paracetamol 325 mg Tramadol HCl 37,5 mg

Bottle of 100 film-coated caplets



Số lô SX / Batch No. :

Ngày SX / Mfg. Date :

Hạn dùng / Exp. Date :



Rx Thuốc bán theo đơn

Chai 100 viên nén dài bao phim

SaVi Pamol Plus

Paracetamol 325 mg Tramadol HCl 37,5 mg



Sản xuất tại CTY CP DƯỢC PHẨM SAVA
(*Savipharma* J.S.C)
Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q.7, Tp.HCM



Thành phần : Mỗi viên chứa :
Paracetamol 325 mg
Tramadol HCl 37,5 mg
Tá dược vừa đủ 1 viên

Chỉ định - Chống chỉ định - Liều lượng - Cách dùng - Thận trọng - Tác dụng phụ :
Xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Bảo quản : Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

Tiêu chuẩn : TCCS / SDK :

Số lô SX, Ngày SX, Hạn dùng :
Xem dưới đáy chai.

Mỗi vỉ 10 viên nén dài bao phim
Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

TP. Hồ Chí Minh, ngày 11... tháng 03. năm 2014

KT. Tổng Giám Đốc

Phó Tổng Giám Đốc (KH-CN)



Đ. TRẦN VĂN HỮU MINH

Mẫu nhãn trên chai

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

Thuốc bán theo đơn

Viên nén dài bao phim SaViPamol Plus

THÀNH PHẦN

- Paracetamol 325,00 mg
 - Tramadol HCl 37,50 mg
 - Tá dược vừa đủ 1 viên
- (Tinh bột tiền gelatin hóa, Cellulose vi tinh thể, Tinh bột natri glycolat, Silicon dioxyd dạng keo, Magnesi stearat, HPMC 606, HPMC 615, PEG 6000, Lactose monohydrat, Talc, Titan dioxyd, Oxyd sắt vàng)

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén dài bao phim.

DƯỢC LÝ & CƠ CHẾ TÁC DỤNG:

Các thông tin sau đây dựa trên các nghiên cứu riêng lẻ về tramadol hoặc paracetamol, ngoại trừ một số trường hợp có ghi chú khác.

Viên kết hợp có chứa tramadol và paracetamol.

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. Mặc dù cơ chế tác động của nó hiện chưa hoàn toàn hiểu rõ, nhưng từ các thử nghiệm trên động vật, ít nhất có hai cơ chế bổ sung lộ ra có thể giải thích: mỗi liên kết của tramadol và chất chuyển hóa M1 với thụ thể μ -opioid và sự ức chế yếu của tái hấp thu norepinephrine và sero-tonin. Hoạt tính opioid là do liên kết yếu của hợp chất gốc (tramadol) và mỗi liên kết mạnh hơn của chất chuyển hóa M1 O-demethylated đối với thụ thể μ -opioid. Trong các mô hình động vật, chất M1 có tác động làm giảm đau mạnh gấp 6 lần so với tramadol và gấp 200 lần mạnh hơn trong liên kết với μ -opioid.

a) Liên quan đến Paracetamol

- 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.

- 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 toàn thân, chỉ tác động đến cyclooxygenase/prostaglandin của hệ thần kinh trung ương. Paracetamol không có tác dụng trên tiểu cầu hoặc thời gian chảy máu.

- Khi dùng quá liều paracetamol một chất chuyển hóa là N-acetyl-benzoquinonimin gây độc nặng cho gan. Liều bình thường, paracetamol dung nạp tốt, không có nhiều tác dụng phụ của aspirin. Tuy vậy, quá liều cấp tính (trên 10 g) làm thương tổn gan gây chết người và những vụ ngộ độc và tử vẫn bằng paracetamol đã tăng lên một cách đáng lo ngại trong những năm gần đây. Ngoài ra, nhiều người trong đó có cả thầy thuốc, dường như không biết tác dụng chống viêm kém của paracetamol.

b) Liên quan đến Tramadol HCl

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 hoá O-desmethyltramadol (M1) của tramadol gắn vào thụ thể μ của neuron thần kinh và làm giảm sự tái hấp thu norepinephrin và serotonin vào tế bào nên có tác dụng giảm đau. Chất chuyển hoá M1 có ái lực với thụ thể μ 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, tramadol không gây giải phóng histamine, 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.

DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Tramadol được sử dụng ở dạng một hỗn hợp chất triển quang (racemic) và hai dạng đồng phân [-] và [+] của cả hai chất tramadol và M1 đã được phát hiện.

Trong tuần hoàn huyết: Dược động học của tramadol và paracetamol trong huyết tương sau khi uống một viên kết hợp được thể hiện ở bảng 1. Tramadol có độ hấp thụ chậm hơn và nửa đời huyết tương lâu hơn so với paracetamol.

Bảng 1. Tóm tắt tham số dược động học trung bình (\pm SD) của các đối hình (+) và (-) của tramadol của M1 và của paracetamol với các liều uống tương đương với liều uống của viên kết hợp tramadol/paracetamol (37,5 mg/325 mg) trên người tình nguyện

Thôn g số ^a	(+)- Tramadol		(-)- Tramadol		(+)-M1		(-)-M1		Paracetamol	
	C _{max} (ng/mL)	64.3	(9.3)	55.5	(8.1)	10.9	(5.7)	12.8	(4.2)	4.2
t _{max} (h)	1.8	(0.6)	1.8	(0.7)	2.1	(0.7)	2.2	(0.7)	0.9	(0.7)
CL/F (mL/min)	588	(266)	736	(244)	-	-	-	-	365	(84)
t _{1/2} (h)	5.1	(1.4)	4.7	(1.2)	7.8	(3.0)	6.2	(1.6)	2.5	(0.6)

^a: Với paracetamol, C_{max} được tính theo μ g/mL

Nghiên cứu dược động học của viên kết hợp với một liều duy nhất ở người tình nguyện cho thấy không có tương tác thuốc giữa tramadol và paracetamol. Sau khi dùng nhiều liều đường uống đến trạng thái ổn định, tuy nhiên, khả dụng sinh học của tramadol và chất chuyển hóa M1 ở các viên kết hợp thấp hơn so với tramadol không kết hợp. Sự giảm diện tích dưới đường cong AUC là 14% cho chất (+)-tramadol, 10,4% cho chất (-)-tramadol, 11,9% cho chất (+)-M1 và 24,2% cho chất (-)-M1. Nguyên nhân giảm sinh khả dụng này không rõ ràng. Sau một hoặc nhiều liều uống viên kết hợp, không có sự thay đổi đáng kể dược động học của paracetamol quan sát được khi so sánh với paracetamol dùng một mình.

Sinh khả dụng tuyệt đối của tramadol từ viên kết hợp tramadol+paracetamol chưa được xác định. Tramadol HCl có khả dụng sinh học trung bình khoảng 75% sau khi uống một liều 100 mg duy nhất. Nồng độ đỉnh huyết tương trung bình của racemic tramadol và M1 sau khi uống hai viên kết hợp đạt được khoảng 2 đến 3 giờ, tương ứng, sau liều.

Nồng độ đỉnh huyết tương của paracetamol đạt được trong vòng 1 giờ và không bị ảnh hưởng do dùng chung với tramadol. Độ hấp thụ qua đường uống của paracetamol xảy ra chủ yếu ở ruột non.

Ảnh hưởng của thực phẩm

Khi viên kết hợp paracetamol+tramadol được dùng chung với thức ăn, thời gian để nồng độ đỉnh trong huyết tương đã bị trì hoãn khoảng 35 phút đối với tramadol và gần một giờ đối với paracetamol. Tuy vậy, nồng độ đỉnh trong huyết tương và mức độ hấp thụ của tramadol và paracetamol không bị ảnh hưởng. Ý nghĩa lâm sàng của sự khác biệt này hiện chưa rõ.

Dược động học của những trường hợp đặc biệt

- Suy thận

Dược động học của viên kết hợp paracetamol+tramadol ở bệnh nhân suy thận chưa được nghiên cứu. Dựa trên các nghiên cứu khi sử dụng tramadol đơn trị và sự bài tiết của tramadol và chất chuyển hóa M1 (O-Desmethyltramaol) bị giảm ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine ít hơn 30ml/phút, do đó cần điều chỉnh chế độ dùng thuốc ở nhóm bệnh nhân này. Tổng số lượng tramadol và M1 được loại bỏ trong thời gian lọc máu sau 4 giờ ít hơn 7% của liều dùng dựa trên các nghiên cứu sử dụng tramadol đơn trị.

- Suy gan

Dược động học và khả năng dung nạp của viên kết hợp paracetamol+tramadol ở những bệnh nhân suy giảm chức



(Handwritten signature)

năng gan chưa được nghiên cứu. Do tramadol và paracetamol được chuyển hóa phần lớn ở gan, nên việc sử dụng viên kết hợp paracetamol+tramadol ở bệnh nhân suy gan không được khuyến khích.

- Sử dụng trong lão khoa

Một phân tích các dữ liệu được động học thu được từ thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân đau mạn tính được điều trị với viên kết hợp paracetamol+tramadol, trong đó có 55 bệnh nhân tuổi từ 65 và 75 tuổi và 19 bệnh nhân trên 75 tuổi, cho thấy không có thay đổi đáng kể về dược động học của tramadol và paracetamol ở những bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận và gan bình thường.

- Giới tính

Tramadol có độ thanh thải cao hơn 20% ở các đối tượng nữ so với đối tượng nam trong bốn nghiên cứu phase I của viên kết hợp paracetamol+tramadol với 50 nam và 34 đối tượng nữ khỏe mạnh. Ý nghĩa lâm sàng của sự khác biệt này hiện chưa rõ.

- Bệnh nhi

Dược động học của viên kết hợp chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi dưới 16 tuổi

a) Liên quan đến Paracetamol

Hấp thu

Paracetamol được hấp thu nhanh chóng và hầu như hoàn toàn qua đường tiêu hóa. Thức ăn có thể làm chậm hấp thu một phần và thức ăn giàu carbon hydrat làm giảm tỷ lệ hấp thu của paracetamol. 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 thương tổn gan.

- Sau liều điều trị, có thể tìm 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 hoá 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-benzoquinonimine, 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.

b) Liên quan đến Tramadol HCl

Tramadol được hấp thu tốt qua đường tiêu hoá nhưng có sự chuyển hoá 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 hoá. Tramadol có nồng độ tối đa trong máu sau khi dùng 2 giờ, còn sản phẩm chuyển hoá M1 (O-desmethyltramadol) 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 hoá 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 hoá thành O-desmethyltramadol (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. Tỷ lệ có hoạt tính enzym yếu chiếm khoảng 7%. Ngoài sự chuyển hoá qua pha I, tramadol và chất chuyển hoá còn bị chuyển hoá 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 hoá chiếm tỉ lệ 30% và đã chuyển hoá 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.

Được 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 creatinine. Nửa đời khoảng 12 giờ. Ở người suy gan, độ thanh thải tramadol giảm tùy theo mức độ nặng của suy gan.

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Chất sinh ung thư, gây đột biến gen, suy giảm khả năng sinh sản

Chưa có các nghiên cứu trên động vật hoặc trong phòng thí nghiệm để đánh giá tính sinh ung thư, gây đột biến gen hoặc suy giảm khả năng sinh sản đối với các sản phẩm kết hợp (tramadol và paracetamol).

Đã quan sát thấy trong một nghiên cứu gây ung thư ở chuột nhắt, đặc biệt ở những con chuột già, có sự gia tăng nhẹ, nhưng có ý nghĩa thống kê với hai loại khối u phổ biến ở phổi và gan của chuột nhắt. Các con chuột này được định liều cho uống lên đến 30mg/kg (90mg/m² hoặc gấp 0,5 lần liều tramadol tối đa hàng ngày của người, 185 mg/m²) dùng trong khoảng hai năm, mặc dù nghiên cứu không được thực hiện với liều tối đa dung nạp. Phát hiện này cho thấy không có khả năng tạo nguy cơ ở người. Đã không phát hiện điều tương tự như vậy xảy ra trong một nghiên cứu gây ung thư ở chuột cống (dùng thuốc đường uống lên đến 30 mg/kg, tức 180 mg/m² hoặc gấp 1 lần liều tối đa hàng ngày của tramadol cho người).

Tramadol không gây đột biến gen trong xét nghiệm sau đây: Xét nghiệm Ames kích hoạt vi thể Salmonella, xét nghiệm tế bào động vật có vú CHO/HPRT, khảo nghiệm tế bào lymphoma chuột nhắt (trong trường hợp không kích hoạt chuyển hóa), xét nghiệm đột biến chi phổi gây tử vong ở chuột nhắt, thử nghiệm quang sai nhiễm sắc thể ở chuột túi má Trung Quốc và thử nghiệm trên tế bào vi nhân tủy xương của chuột nhắt và chuột túi má Trung Quốc. Kết quả gây đột biến gen xảy ra một cách yếu ớt khi có sự hiện diện của các tác động trao đổi chất trong các xét nghiệm bệnh u lympho ở chuột nhắt và thử nghiệm vi nhân ở chuột cống. Nhìn chung, các bằng chứng có trọng lượng từ các thử nghiệm này cho thấy tramadol không tạo ra nguy cơ độc tính gen đối với người.

Không thấy có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản quan sát được ở mức độ liều uống tramadol đến 50 mg/kg (tức 350 mg/m²) ở chuột cống đực và 75 mg/kg (450 mg/m²) ở chuột cống cái.

Những liều lượng này cao gấp 1,6 và 2,4 lần liều tối đa tramadol hàng ngày của người: 185mg/m²

CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Viên nén bao phim SaViPamol Plus là viên kết hợp giữa paracetamol (325mg) và tramadol (37,5mg) được chỉ định cho việc điều trị ngắn hạn các cơn đau cấp tính (năm ngày hoặc ít hơn) và điều trị đau cấp mức độ vừa đến nặng.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống.

Liều lượng:

Liều thông thường :

Đối với đợt điều trị (năm ngày hoặc ít hơn) ngắn hạn các cơn đau cấp tính, liều khuyến cáo của viên kết hợp paracetamol+tramadol là 2 viên mỗi 4-6 giờ khi cần thiết để giảm đau. Liều tối đa là 8 viên mỗi ngày.

Các bệnh nhân đặc biệt

- Bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinine dưới 30 ml/phút, liều khuyến cáo là khoảng cách thời gian dùng thuốc được tăng lên và không vượt quá 2 viên mỗi 12 giờ.
- Bệnh nhân suy gan : do chưa được nghiên cứu nên chống chỉ định ở trường hợp này.
- Liều lựa chọn cho bệnh nhân cao tuổi cần phải thận trọng do nhóm bệnh nhân này có khả năng nhạy cảm hơn đối với các tác dụng phụ bất lợi.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Viên kết hợp paracetamol+tramadol không nên dùng cho bệnh nhân có tiền sử đã được chứng minh quá mẫn cảm với tramadol, paracetamol hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc hoặc với opioid.
- Viên kết hợp paracetamol+tramadol chống chỉ định trong bất kỳ các tình huống chống chỉ định của opioids, bao gồm nhiễm độc cấp tính với các sự kiện sau : rượu, thuốc ngủ, chất gây nghiện (narcotics), thuốc giảm đau tác động lên hệ thần kinh trung ương, thuốc phiện (opioids) hoặc thuốc hướng thần.
- Viên kết hợp paracetamol+tramadol có thể gây trầm trọng thêm cho hệ thống thần kinh trung ương và ức chế hô hấp ở những bệnh nhân này.
- Người bệnh nhiều lần thiếu máu hoặc có bệnh tim, phổi, thận hoặc gan.
- Người bệnh thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase
- Người đang dùng hoặc mới dùng thuốc ức chế MAO (ngừng thuốc chưa đến 15 ngày).
- Suy hô hấp nặng.
- Suy gan nặng.
- Trẻ em dưới 15 tuổi.
- Phụ nữ đang cho con bú.
- Động kinh chưa kiểm soát được bằng điều trị.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Cảnh báo :

- Nhiễm độc gan

* Paracetamol cho thấy đã có liên quan tới các trường hợp suy gan cấp tính dẫn đến phải ghép gan và tử vong. Hầu hết các trường hợp tổn thương gan có liên quan tới việc sử dụng paracetamol với liều vượt quá 4.000 mg mỗi ngày và thường liên quan nhiều hơn đến sản phẩm có chứa paracetamol. Quá liều paracetamol có thể xảy ra do cố ý hoặc vô tình khi bệnh nhân cố gắng mong muốn được giảm đau nhiều hơn hoặc vô tình khi sử dụng thêm các sản phẩm khác cũng có chứa paracetamol.

* Nguy cơ suy gan cấp tính xảy ra cao hơn ở những người đã bị bệnh gan và ở các người uống rượu trong khi đang dùng paracetamol.

* Hướng dẫn bệnh nhân xem xét và tìm các tên như paracetamol hoặc APAP (tên viết tắt của N-acetyl-p-aminophenol) hoặc acetaminophen trên nhãn bao bì thương phẩm và không sử dụng nhiều hơn một sản phẩm có chứa paracetamol.

Hướng dẫn bệnh nhân tìm kiếm sự chăm sóc y tế ngay lập tức (nhập viện) khi uống nhiều hơn 4.000 mg paracetamol mỗi ngày, ngay cả khi họ cảm thấy sức khỏe có tốt hơn.

- Phản ứng trên da

Bác sĩ cần cảnh báo bệnh nhân về các dấu hiệu của phản ứng trên da nghiêm trọng khi dùng viên kết hợp paracetamol+tramadol 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).

- Nguy cơ về cơn động kinh

Các cơn động kinh đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng tramadol trong phạm vi liều lượng khuyến cáo. Một số báo cáo sau khi bán thuốc ra thị trường (hậu tiếp thị) chỉ ra rằng rủi ro về các cơn động kinh tăng lên khi liều tramadol vượt trên phạm vi liều đề nghị.

Sử dụng đồng thời với 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 [Selective Serotonin Reuptake Inhibitor] hoặc thuốc gây chán ăn, anorectics)

- Thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCAs, tricyclic antidepressants), và các hợp chất ba vòng khác (ví dụ như cyclo-benzaprine, promethazine ...vv) hoặc

- Các chất opioids khác.

Dùng đồng thời với tramadol có thể làm tăng nguy cơ co giật ở bệnh nhân đang dùng :

- Các chất ức chế MAO

- Thuốc an thần kinh, hoặc

- Các thuốc làm giảm ngưỡng động kinh khác.

Nguy cơ co giật cũng có thể tăng ở những bệnh nhân đã bị động kinh, những người có tiền sử co giật hoặc ở những bệnh nhân có nguy cơ được xác nhận co giật (chẳng hạn như chấn thương đầu, rối loạn chuyển hóa, rượu và cai nghiện hoặc nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương). Khi quá liều tramadol, dùng naloxone có thể làm tăng nguy cơ động kinh.

- Nguy cơ tự sát

- Không nên kê đơn viên kết hợp paracetamol+tramadol cho bệnh nhân có khuynh hướng tự tử hoặc dễ bị nghiện.

- Kê đơn viên kết hợp paracetamol+tramadol thận trọng cho bệnh nhân đang dùng thuốc an thần hoặc thuốc chống trầm cảm hoặc các bệnh nhân uống nhiều rượu và những người bị rối loạn về cảm xúc hoặc trầm cảm.

Việc kê đơn đúng đắn tramadol là điều cần thiết để sử dụng an toàn thuốc này. Với những bệnh nhân bị trầm cảm hoặc dễ tự tử, cần xem xét đến việc sử dụng thuốc giảm đau không gây nghiện.

Các ca tử vong liên quan đến tramadol đã xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn cảm xúc hoặc có ý định tự sát hoặc có tiền sử lạm dụng thuốc an thần, rượu và các thuốc tác động đến hệ thần kinh trung ương khác.

- Nguy cơ hội chứng Serotonin

Sự phát triển của hội chứng serotonin có khả năng đe dọa tính mạng có thể xảy ra với việc sử dụng các sản phẩm tramadol, bao gồm kết hợp paracetamol+tramadol, đặc biệt là với việc sử dụng đồng thời với các thuốc gây gia tăng quá độ serotonin (serotonergics) như SSRIs (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : thuốc ức chế tái hấp thu Serotonin, như Fluoxetine, Sertraline), SNRIs (Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors : thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và Noradrenaline), TCAs (tricyclic antidepressants), MAOIs (Monoamine Oxidase Inhibitors, như Phenelzine, Tranylcypromine), triptans (Sumatriptan, Frovatriptan, Zolmitriptan) với các thuốc làm giảm quá trình trao đổi chất của serotonin (bao gồm MAOIs) và với các thuốc làm giảm trao đổi chất của tramadol (chất ức chế CYP2D6 và CYP3A4). Điều này có thể xảy ra trong các liều được đề nghị.

Hội chứng Serotonin có thể bao gồm các thay đổi trạng thái tinh thần (ví dụ : kích động, ảo giác, hôn mê), không ổn định hệ thần kinh tự trị (ví dụ như nhịp tim nhanh, bất ổn định huyết áp, tăng thân nhiệt), thần kinh cơ bất thường (ví dụ tăng phản xạ, mất phối hợp) và/hoặc các triệu chứng tiêu hóa (ví dụ : buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy).

- Phản ứng quá mẫn / Sốc phản vệ

Phản ứng phản vệ nghiêm trọng và hiếm khi gây tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị với tramadol. Những sự kiện này thường xảy ra sau liều đầu tiên. Các báo cáo về phản ứng dị ứng bao gồm ngứa, nổi mề đay, co thắt phế quản, phù mạch, hoại tử biểu bì độc và hội chứng Stevens-Johnson. Bệnh nhân có tiền sử phản ứng phản vệ với opioid codeine và các chất có thể có nguy cơ cao không nên dùng viên kết hợp paracetamol+tramadol.

Đã có báo cáo sau tiếp thị về phản ứng quá mẫn và sốc phản vệ liên quan đến việc sử dụng paracetamol. Triệu chứng lâm sàng bao gồm sưng mắt, sưng miệng và cổ họng, suy hô hấp, phát ban, nổi mề đay, ngứa và nôn mửa. Có báo cáo không thường xuyên về phản ứng phản vệ đe dọa tính mạng đòi hỏi sự chăm sóc khẩn cấp y tế. Hướng dẫn bệnh nhân ngưng dùng viên kết hợp paracetamol+tramadol ngay lập tức và nhập viện để được chăm sóc y tế nếu họ gặp những triệu chứng này. Không kê đơn viên kết hợp paracetamol+tramadol cho bệnh nhân bị dị ứng với paracetamol.

- Suy hô hấp

Viên kết hợp paracetamol+tramadol cần dùng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp. Ở những bệnh nhân này, nên xem xét việc thay thế bằng các thuốc giảm đau không opioid. Khi dùng liều lớn tramadol cùng với các thuốc gây mê hoặc uống rượu, có thể gây ra suy hô hấp. Điều trị ức chế hô hấp tương tự như khi quá liều. Nếu naloxone được sử dụng, nên dùng thận trọng vì nó có thể gây co giật.

- Tương tác với hệ thần kinh trung ương (CNS) gây trầm cảm

Viên kết hợp paracetamol+tramadol cần được sử dụng thận trọng và giảm liều khi dùng cho những bệnh nhân đang có trầm cảm hệ thần kinh trung ương do tác động của việc uống rượu, opioid, thuốc gây mê, chất gây nghiện, các phenothiazine, thuốc an thần, thuốc ngủ an thần. Tramadol làm tăng nguy cơ trầm cảm hệ thần kinh trung ương và ức chế hô hấp ở những bệnh nhân này.

- Tương tác với rượu và lạm dụng thuốc

Tramadol được dự kiến sẽ có hiệu ứng phụ khi sử dụng kết hợp với rượu, opioid khác hoặc các loại thuốc bị cấm gây ra trầm cảm hệ thần kinh trung ương.

- Tăng áp nội sọ hoặc chấn thương đầu

Viên kết hợp paracetamol+tramadol cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị chứng tăng áp lực nội sọ hoặc chấn thương đầu. Các tác động trầm cảm hô hấp của opioid bao gồm lưu giữ carbon dioxide và độ tăng áp lực dịch não tủy thứ phát, có thể được khuếch đại rõ rệt ở những bệnh nhân này. Ngoài ra, sự co đồng tử (miosis) do tramadol có thể che khuất sự tồn tại, mức độ hoặc quá trình bệnh lý nội sọ. Bác sĩ lâm sàng cũng nên duy trì cao sự nghi ngờ về các phản ứng phụ của thuốc khi đánh giá thay đổi tình trạng tâm thần ở những bệnh nhân này nếu họ đang nhận được viên kết hợp paracetamol+tramadol.

- Sử dụng với các chất ức chế MAO và các chất ức chế tái hấp thu serotonin

Sử dụng viên kết hợp paracetamol+tramadol phải rất thận trọng ở bệnh nhân đang dùng các thuốc ức chế monoamine oxidase MAOIs). Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có sự gia tăng tỷ lệ tử vong khi cho dùng kết hợp các thuốc ức chế MAO với tramadol. Sử dụng đồng thời tramadol với chất ức chế MAO hoặc SSRI làm tăng nguy cơ các phản ứng bất lợi bao gồm động kinh và hội chứng serotonin.

- Sử dụng với rượu

Viên kết hợp paracetamol+tramadol không nên dùng đồng thời với rượu. Không khuyến khích việc sử dụng kết hợp paracetamol+tramadol ở những bệnh nhân bị bệnh gan.

- Sử dụng với sản phẩm khác có chứa paracetamol (acetaminophen)

Do khả năng nhiễm độc gan của paracetamol ở liều cao hơn liều được đề nghị, Viên kết hợp paracetamol+tramadol không nên sử dụng đồng thời với các sản phẩm khác có chứa paracetamol (acetaminophen).

- Sử dụng sai mục đích, lạm dụng

Tramadol có tác động chủ vận μ -opioid. Viên kết hợp paracetamol+tramadol là sản phẩm có chứa tramadol nên có thể được tìm kiếm để sử dụng sai mục đích bởi người nghiện ma túy và người có rối loạn nghiện, họ là các đối tượng có thể bị xem xét về mặt hình sự. Khả năng sử dụng sai mục đích hoặc bất hợp pháp cần được xem xét khi kê đơn hoặc cấp phát viên kết hợp paracetamol+tramadol trong tình huống mà các bác sĩ hoặc dược sĩ có liên quan đến tăng nguy cơ sử dụng sai mục đích hoặc lạm dụng. Sử dụng sai hoặc lạm dụng đặt ra một nguy cơ đáng kể cho kẻ sử dụng, có thể dẫn đến quá liều và tử vong. Những lo ngại về lạm dụng và nghiện không nên là lý do để ngăn chặn việc điều trị thích hợp chứng đau. Hiếm có báo cáo về sự phát triển thành chứng nghiện của thuốc giảm đau opioid ở những bệnh nhân được điều trị đau. Tuy nhiên, không có sẵn các dữ liệu về tỷ lệ thực sự của nghiện ở những bệnh nhân đau mạn tính.

- Nguy cơ về quá liều

Bệnh nhân dùng tramadol phải được cảnh báo là không nên dùng vượt quá liều khuyến cáo của bác sĩ điều trị. Các sản phẩm chứa tramadol với liều lượng quá lớn, hoặc dùng đơn trị hoặc kết hợp, khi dùng đồng thời với các thuốc gây trầm cảm hệ thần kinh trung ương khác bao gồm rượu, là nguyên nhân của các ca tử vong liên quan đến thuốc. Bệnh nhân cần được cảnh báo về việc sử dụng đồng thời các thuốc có chứa tramadol với rượu do có tác dụng phụ nghiêm trọng gây ra cho hệ thần kinh trung ương. Với các hiệu ứng trầm cảm gia tăng, tramadol cần được kê đơn thận trọng cho những bệnh nhân đang được chăm sóc y tế có yêu cầu dùng đồng thời với các thuốc an thần giảm đau gây ngủ, thuốc an thần kinh, thuốc giãn cơ, thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc các loại thuốc trầm cảm hệ thần kinh trung ương khác. Bệnh nhân phải được thông báo về các hiệu ứng phụ trầm cảm của những kết hợp này.

Hậu quả nghiêm trọng tiềm ẩn của quá liều với tramadol là hệ thần kinh trung ương bị trầm cảm, ức chế hô hấp và tử vong. Một số trường hợp tử vong đã xảy ra như là hậu quả của uống tình cờ một lượng quá nhiều tramadol đơn trị hoặc kết hợp với các thuốc khác. Trong điều trị quá liều, điều đầu tiên cần chú ý đến là duy trì thông hơi (hô hấp) đầy đủ cùng với điều trị hỗ trợ nói chung.

Hậu quả nghiêm trọng tiềm ẩn của quá liều paracetamol là hoại tử gan (thuộc trung tâm tiểu thùy, centrilobular), dẫn đến suy gan và tử vong. Cần phải tìm kiếm giúp đỡ khẩn cấp ngay lập tức (nhập viện) và bắt đầu điều trị ngay nếu nghi ngờ quá liều, thậm chí ngay cả khi các triệu chứng không rõ ràng.

- Triệu chứng cai nghiện

Triệu chứng cai nghiện có thể xảy ra nếu ngưng đột ngột viên kết hợp paracetamol+tramadol (xem Lạm dụng và phụ thuộc thuốc). Triệu chứng được báo cáo bao gồm lo lắng, đổ mồ hôi, mất ngủ, rùng mình, đau, buồn nôn, run rẩy, tiêu chảy, các triệu chứng đường hô hấp trên, dựng lông (piloerection) và hiếm khi ảo giác. Các triệu chứng khác đã được báo cáo ít thường gặp hơn bao gồm: cơn hoảng loạn, lo lắng nghiêm trọng và dị cảm. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy các triệu chứng cai có thể tránh được bằng cách giảm dần viên kết hợp paracetamol+ tramadol trước thời điểm ngưng thuốc.

Thận trọng :

- Chung

Không được vượt quá liều lượng khuyến cáo của viên kết hợp paracetamol+tramadol.

Không dùng đồng thời viên kết hợp paracetamol+tramadol với chế phẩm khác có chứa tramadol hoặc có chứa paracetamol (acetaminophen).

- Dùng cho nhi khoa

Sự an toàn và hiệu quả của viên kết hợp paracetamol+tramadol chưa được nghiên cứu ở trẻ em.

- Dùng cho lão khoa

Nói chung nên thận trọng lựa chọn liều dùng cho bệnh nhân cao tuổi do phản ánh tần số lớn về suy giảm chức năng của gan, thận, tim, có đồng thời nhiều bệnh và được điều trị bằng nhiều loại thuốc.

- Tình trạng đau bụng cấp tính

Dùng viên kết hợp paracetamol+tramadol có thể làm phức tạp việc đánh giá lâm sàng ở những bệnh nhân đang bị đau bụng cấp tính.

- Sử dụng cho bệnh nhân suy thận

Viên kết hợp paracetamol+tramadol chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận. Kinh nghiệm sử dụng tramadol ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận cho thấy xảy ra sự giảm tốc độ và mức độ bài tiết tramadol và chất chuyển hóa có hoạt tính M1 (O-Desmethyltramadol). Ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30 mL/min, phải khuyến cáo khoảng cách dùng các viên kết hợp paracetamol+tramadol được tăng lên và không vượt quá 2 viên mỗi 12 giờ.

- Sử dụng cho bệnh nhân suy gan

Viên kết hợp paracetamol+tramadol chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân có chức năng gan suy giảm. Việc sử dụng viên kết hợp paracetamol+tramadol ở bệnh nhân suy gan không được khuyến cáo.

- Thông tin cho bệnh nhân

• Không dùng viên kết hợp paracetamol+tramadol nếu bị dị ứng với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

• Nếu phát hiện các dấu hiệu của dị ứng như phát ban hoặc khó thở, ngưng dùng viên kết hợp paracetamol+tramadol, cần thông báo cho bác sĩ điều trị và nhập viện ngay lập tức.

• Không dùng quá 4.000 mg paracetamol mỗi ngày.

Tham vấn bác sĩ của bạn nếu bạn lỡ uống nhiều hơn liều được đề nghị.

• Không dùng viên kết hợp paracetamol+tramadol kết hợp với sản phẩm khác có chứa tramadol hoặc paracetamol, kể cả các sản phẩm không kê đơn (OTC).

• Viên kết hợp paracetamol+tramadol có thể gây co giật và/hoặc hội chứng serotonin khi sử dụng đồng thời với các tác nhân gây tăng serotonin (SSRI, SNRIs, và triptans; xem *Nguy cơ hội chứng serotonin*) hoặc thuốc làm giảm đáng kể độ thanh thải trao đổi chất của tramadol.

• Viên kết hợp paracetamol+tramadol có thể làm giảm khả năng tỉnh táo về tâm thần hoặc thể chất cần thiết cho việc thực hiện các nhiệm vụ tiềm ẩn nguy hiểm như lái xe hay vận hành máy móc.

• Khi đang điều trị với viên kết hợp paracetamol+tramadol, không được uống các thức uống có chứa cồn.

• Viên kết hợp paracetamol+tramadol nên được dùng thận trọng khi đang dùng các thuốc như thuốc an thần, thuốc ngủ, thuốc giảm đau có chứa thuốc phiện khác.

• Thông báo cho bác sĩ nếu bạn đang mang thai, nghi ngờ có thể mang thai hoặc đang cố gắng mong muốn mang thai.

• Phải hiểu rõ được giới hạn của liều duy nhất và liều 24 giờ và khoảng cách thời gian giữa các liều, vì khi vượt quá các liều được đề xuất này có thể dẫn đến suy hô hấp, co giật, gây độc cho gan và tử vong.

• Viên kết hợp Paracetamol+Tramadol có thể gây phản ứng phụ nghiêm trọng trên da mặc dù tỷ lệ mắc phải là không cao nhưng nghiêm trọng, thậm chí đe dọa tính mạng bao gồm hội chứng Steven-Johnson (SJS), hội chứng hoại tử da nhiễm

độc (toxic epidermal necrolysis : TEN) hay hội chứng Lyell, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (acute generalized exanthematous pustulosis : AGEP).

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

* Hội chứng Steven-Johnson (SJS) : là dị ứng thuốc thể bong nước, bong nước khu trú ở quanh các hốc tự nhiên : mắt, mũi, miệng, tai, bộ phận sinh dục và hậu môn. Ngoài ra có thể kèm sốt cao, viêm phổi, rối loạn chức năng thận. Chẩn đoán hội chứng Steven-Johnson (SJS) khi có ít nhất 2 hốc tự nhiên bị tổn thương.

* Hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN) : là thể dị ứng thuốc nặng nhất, gồm :

+ Các tổn thương da dạng ở da : ban dạng sởi, ban dạng tinh hồng nhiệt, hồng ban hoặc các bong nước bồng nhùng, các tổn thương nhanh chóng lan tỏa khắp người.

+ Tổn thương niêm mạc mắt : viêm giác mạc, viêm kết mạc mù, loét giác mạc.

+ Tổn thương niêm mạc đường tiêu hóa : viêm miệng, trợt niêm mạc miệng, loét hầu, họng thực quản, dạ dày, ruột.

+ Tổn thương niêm mạc đường sinh dục, tiết niệu.

+ Ngoài ra còn có các triệu chứng toàn thân trầm trọng như sốt, xuất huyết đường tiêu hóa, viêm phổi, viêm cầu thận, viêm gan ... tỷ lệ tử vong cao 15 - 30%.

* Hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) : mụn mủ vô trùng nhỏ phát sinh trên nền hồng ban lan rộng. Tổn thương thường xuất hiện ở các nếp gấp như nách, bẹn và mặt, sau đó có thể lan rộng toàn thân. Triệu chứng toàn thân thường có là sốt, xét nghiệm máu bạch cầu mủ trung tính tăng cao.

Khi phát hiện những dấu hiệu phát ban trên da đầu tiên hoặc bất kỳ dấu hiệu phản ứng quá mẫn nào khác, bệnh nhân cần phải ngưng sử dụng thuốc. Người đã từng bị các phản ứng trên da nghiêm trọng do paracetamol gây ra thì không được dùng thuốc trở lại và khi đến khám chữa bệnh cần phải thông báo cho nhân viên y tế biết về vấn đề này.

TƯƠNG TÁC THUỐC

- Sử dụng với các chất ức chế men CYP2D6 và CYP3A4

Dùng đồng thời chất ức chế CYP2D6 và/hoặc CYP3A4 như *quinidine, fluoxetine, paroxetine* và *amitriptyline* (chất ức chế CYP2D6) và *ketoconazole, erythromycin* (chất ức chế CYP3A4) có thể làm giảm độ thanh thải trao đổi chất của tramadol, làm tăng nguy cơ các tác dụng phụ nghiêm trọng bao gồm các cơn động kinh và hội chứng serotonin.

- Thuốc gây tăng serotonin (serotonergic)

Sau khi đưa thuốc ra thị trường đã có báo cáo về hội chứng serotonin xảy ra khi sử dụng tramadol với SSRIs/SNRIs hoặc MAOIs và thuốc chẹn α 2-adrenergic.

Cần thận trọng khi dùng chung viên kết hợp paracetamol+tramadol với các thuốc khác có thể ảnh hưởng đến hệ thống các chất dẫn truyền thần kinh serotonin, chẳng hạn như SSRIs, MAOIs, triptans, linezolid (một kháng sinh hồi phục không chọn lọc MAOI), lithium, hoặc vi thuốc nọc sởi (Wort St John, *Hypericum perforatum*). Nếu điều trị đồng thời viên kết hợp paracetamol+tramadol với một thuốc ảnh hưởng đến hệ thống chất dẫn truyền thần kinh serotonin, cần phải theo dõi lâm sàng, quan sát cẩn thận bệnh nhân, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều.

- Sử dụng với Triptans

Cần chú ý vào cơ chế hoạt động của tramadol và tiềm năng gây hội chứng serotonin, cần thận trọng khi dùng chung viên kết hợp paracetamol+tramadol với một triptan. Nếu cần điều trị đồng thời viên kết hợp paracetamol+tramadol với một triptan, cần phải theo dõi lâm sàng, quan sát cẩn thận bệnh nhân, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị và khi tăng liều.

- Sử dụng với Carbamazepine

Bệnh nhân dùng đồng thời với carbamazepine có thể xảy ra hiệu ứng làm giảm đáng kể tác dụng giảm đau của tramadol. Vì carbamazepine làm tăng quá trình trao đổi chất của tramadol và vì nguy cơ cơn động kinh liên quan với tramadol, nên việc dùng đồng thời viên kết hợp paracetamol+tramadol với carbamazepine không được khuyến cáo.

- Sử dụng với Quinidine

Tramadol được chuyển hóa bởi CYP2D6 để cho ra chất M1 (O-Desmethyltramadol). Quinidine là chất ức chế chọn lọc của isoenzyme này, nên nếu dùng đồng thời tramadol với quinidine sẽ cho kết quả tăng nồng độ tramadol và giảm nồng độ của M1. Hệ quả lâm sàng của những phát hiện này chưa được biết. Trong nghiên cứu tương tác thuốc *in vitro* với microsomes tế bào gan người chỉ ra rằng tramadol đã không ảnh hưởng đến quá trình trao đổi chất của quinidine.

- Khả năng ảnh hưởng của các thuốc khác đến tramadol

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc *in vitro* với microsomes tế bào gan người cho thấy khi dùng đồng thời với các chất ức chế CYP2D6 như fluoxetine, paroxetine và amitriptyline có thể dẫn đến một số ức chế chuyển hóa của tramadol. Sử dụng chất ức chế CYP3A4 như ketoconazole và erythromycin hoặc chất kích hoạt (cảm ứng) như rifampin và vị thuốc nọc sởi (*Hypericum perforatum*) với viên kết hợp paracetamol+tramadol có thể ảnh hưởng đến sự trao đổi chất của tramadol, dẫn đến làm thay đổi phơi nhiễm với tramadol.

- Khả năng Tramadol ảnh hưởng đến các thuốc khác

Trong các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tramadol không có khả năng ức chế sự trao đổi chất của các loại thuốc khác qua trung gian CYP3 A4 khi dùng đồng thời với tramadol ở liều điều trị. Ở người tramadol không gây cảm ứng trong quá trình trao đổi chất riêng của mình khi quan sát thấy nồng độ huyết tương tối đa đạt được sau khi uống nhiều liều cao hơn dự kiến so với các dữ liệu khi dùng liều duy nhất. Tramadol là chất cảm ứng nhẹ do ở động vật trong quá trình trao đổi chất.

- Sử dụng với Cimetidine

Dùng đồng thời viên kết hợp paracetamol+tramadol với cimetidine chưa được nghiên cứu. Dùng đồng thời tramadol và cimetidine không dẫn đến sự thay đổi đáng kể về mặt dược động học lâm sàng của tramadol. Vì vậy, không cần thay đổi liều lượng viên kết hợp paracetamol+tramadol.

- Sử dụng với Digoxin

Các khảo sát sau tiếp thị của tramadol cho thấy hiếm có báo cáo về ngộ độc với digoxin.

- Sử dụng đồng thời với các hợp chất tương tự Warfarin

Khảo sát sau tiếp thị của các sản phẩm có chứa riêng tramadol hoặc paracetamol cho thấy hiếm có sự thay đổi hiệu lực của warfarin bao gồm tăng thời gian prothrombin. Tuy nhiên, cần thực hiện việc đánh giá định kỳ thời gian prothrombin khi dùng đồng thời viên kết hợp paracetamol+tramadol với các hợp chất giống như warfarin.

TRƯỜNG HỢP CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Trường hợp có thai

Không thấy có hiệu ứng gây quái thai liên quan đến thuốc được quan sát thấy trong các thể hệ con cháu của chuột cống được điều trị bằng đường miệng với tramadol và paracetamol. Sản phẩm kết hợp tramadol+paracetamol đã thể hiện có độc tính trên phôi (embryotoxic) và trên thai (fetotoxic) ở chuột cống với liều gây độc hại cho chuột mẹ : 50/434 mg/kg tramadol/paracetamol (tức 300/ 2604 mg/m² hoặc gấp 1,6 lần liều tối đa hàng ngày của người paracetamol/tramadol 185/ 1591mg/ m²), nhưng không gây quái thai ở mức độ liều nói trên. Độc tính phôi và độc tính thai bao gồm giảm trọng lượng của thai nhi và tăng dư xương sườn.

Hiệu ứng không gây quái thai:

Tramadol sử dụng đơn trị đã được đánh giá trong nghiên cứu ở chuột cống giai đoạn gần sinh đẻ và sau khi sinh. Thể hệ con cháu của các con chuột mẹ đã được nhận mức độ liều theo đường ống vào dạ dày (gavage) lên đến 50 mg / kg (tức 300 mg/m² hoặc gấp 1,6 lần liều tối đa hàng ngày tramadol cho người) hoặc liều cao hơn đã xảy ra việc giảm trọng lượng cơ thể và sự sống sót của các con mới sinh bị giảm do bị mất sữa sớm ở liều 80 mg / kg (tức 480 mg/m² hoặc gấp 2,6 lần liều tối đa tramadol hàng ngày của người).

Chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát ở phụ nữ mang thai. Viên kết hợp tramadol+paracetamol chỉ nên sử dụng trong thời kỳ mang thai khi lợi ích biện minh cho những nguy cơ tiềm ẩn gây ra cho thai nhi. Đã có báo cáo về các cơn co giật ở trẻ sơ sinh, hội chứng cai nghiện ở trẻ sơ sinh, thai chết và chết non xảy ra với tramadol hydrochloride trong quá trình khảo sát hậu tiếp thị.

Quá trình mang thai và sinh nở

Viên kết hợp tramadol+paracetamol không được sử dụng ở phụ nữ đang mang thai hoặc trong quá trình sinh nở, trừ khi những lợi ích tiềm năng lớn hơn những rủi ro. Sử dụng an toàn trong thai kỳ chưa được thiết lập. Sử dụng thường xuyên trong thời kỳ mang thai có thể dẫn đến sự nghiện thuốc và các triệu chứng cai nghiện ở trẻ sơ sinh sau khi sinh.

Tramadol được chứng minh đi qua nhau thai. Tỷ lệ trung bình của tramadol trong huyết thanh ở tĩnh mạch rốn so với các tĩnh mạch mẹ là 0,83 khi cho 40 phụ nữ mang thai uống tramadol. Ảnh hưởng của viên kết hợp tramadol+paracetamol, nếu có trên sự tăng trưởng, phát triển và trưởng thành của các chức năng của đứa trẻ hiện chưa được biết.

Trường hợp cho con bú

Viên kết hợp tramadol+paracetamol không được khuyến cáo dùng để giảm đau cho các sản phụ phải sinh mổ vì với các bà mẹ nuôi con bú độ an toàn của trẻ nhỏ và trẻ mới sinh chưa được nghiên cứu. Sau khi liều tiêm duy nhất 100mg tramadol đã có sự bài tiết lũy vào sữa mẹ trong vòng 16 giờ sau liều là 100 mcg tramadol (tức 0,1% liều bà mẹ) và 27 mcg M1 (O-Desmethyltramadol).

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC KHI LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Tramadol làm giảm sự tỉnh táo và nhanh nhạy, do đó không dùng thuốc này khi lái tàu xe, vận hành máy móc và làm việc trên cao.

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

- Tỷ lệ tác dụng phụ ≥2.0%

Đã có báo cáo về tỷ lệ cấp cứu khẩn cấp do các tác dụng phụ bất lợi sau hơn năm ngày kể từ ngày sử dụng viên kết hợp tramadol+paracetamol trong các thử nghiệm lâm sàng (trung bình mỗi đối tượng dùng ít nhất là 6 viên mỗi ngày). Xem bảng 2

Bảng 2: Tỷ lệ mắc cấp cứu khẩn cấp do các tác dụng phụ bất lợi (≥2.0%)

Cơ quan bị ảnh hưởng	Viên kết hợp Tramadol+Paracetamol (N=142) (%)
Rối loạn Hệ thống Tiêu hóa	
Táo bón	6
Tiêu chảy	3
Buồn nôn	3
Khô miệng	2

Rối loạn Tâm thần	
Tình trạng mơ màng	6
Biếng ăn	3
Mất ngủ	2
Hệ TK trung ương và ngoại biên	
Chóng mặt	3
Da và phần phụ	
Đỏ mề hôi tăng	4
Ngứa	2
Rối loạn sinh sản, Nam *	
Rối loạn tuyến tiền liệt	2
(*) Nam giới = 62 đối tượng	

- Tỷ lệ tác dụng phụ ít nhất $\geq 1\%$ với mỗi quan hệ nhân quả có thể có hoặc cao hơn.

Danh sách sau đây là các phản ứng bất lợi xảy ra với một tỷ lệ ít nhất là 1% trong thử nghiệm lâm sàng với liều duy nhất hoặc liều lặp lại của viên kết hợp tramadol+paracetamol.

Toàn thân : Suy nhược, mệt mỏi, nóng bừng mặt

Hệ thần kinh trung ương và ngoại biên : Chóng mặt, nhức đầu, run rẩy

Hệ tiêu hóa : Đau bụng, táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, khô miệng, buồn nôn, nôn mửa

Rối loạn tâm thần : Biếng ăn, lo âu, lẫn lộn, hưng phấn, mất ngủ, căng thẳng, buồn ngủ

Da và phần phụ : Ngứa, phát ban, tăng tiết mồ hôi

- Tỷ lệ tác dụng phụ xảy ra ít hơn 1%.

Sau đây là danh sách các phản ứng bất lợi xảy ra với tỷ lệ ít hơn 1% trong các thử nghiệm lâm sàng với viên kết hợp tramadol+paracetamol

Toàn thân : Đau ngực, rùng mình, ngất xỉu, hội chứng cai nghiện

Rối loạn tim mạch : Cao huyết áp, tăng nặng huyết áp trầm trọng, hạ huyết áp

Hệ thần kinh trung ương và ngoại vi : Mất điều hòa, co giật, tăng trương lực (hypertonia), đau nửa đầu, đau nửa đầu trầm trọng hơn, các cơn co thắt cơ bắp không tự nguyện, dị cảm, choáng váng, chóng mặt

Hệ tiêu hóa : Nuốt khó, phân đen, phù lưỡi

Rối loạn thính giác và tiền đình : U tai

Rối loạn nhịp tim và tim : Chứng loạn nhịp tim, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh

Gan và hệ thống mật : chức năng gan bất thường

Rối loạn trao đổi chất và dinh dưỡng : Thở trọng giảm

Rối loạn tâm thần : Mất trí nhớ (amnesia), mất nhân cách, trầm cảm, nghiện (lạm dụng ma túy), rối loạn cảm xúc, ảo giác, bất lực, ác mộng (paroniria), suy nghĩ bất thường

Rối loạn tế bào máu đỏ : Thiếu máu

Hệ hô hấp : Khó thở

Hệ tiết niệu : Albumin niệu, rối loạn tiểu tiện, thiếu niệu, tiểu sót

Rối loạn tầm nhìn : Tầm nhìn bất thường

Các kinh nghiệm tác dụng ngoại ý đáng kể về mặt lâm sàng được báo cáo trước đây với tramadol hydrochloride : Các sự kiện khác đã được báo cáo trong việc sử dụng các sản phẩm tramadol với mỗi quan hệ nhân quả chưa được xác định bao gồm : giãn mạch, hạ huyết áp tư thế đứng, thiếu máu cục bộ cơ tim, phù phổi, phản ứng dị ứng (bao gồm cả sốc phản vệ, nổi mề đay, hội chứng Stevens-Johnson / hội chứng hoại tử biểu bì nhiễm độc [TENS, Toxic Epidermal Necrolysis Syndrome]), rối loạn chức năng nhận thức, khó tập trung, trầm cảm, xu hướng tự tử, viêm gan, suy gan và xuất huyết tiêu hóa.

Các báo cáo về bất thường trong xét nghiệm bao gồm tăng cao creatinine và bất thường trong xét nghiệm chức năng gan. Hội chứng serotonin (với các triệu chứng có thể bao gồm

thay đổi trạng thái tâm thần, tăng phản xạ, sốt, run rẩy, co giật run, kích động, chảy mồ hôi và hôn mê) đã được báo cáo với tramadol khi dùng đồng thời với các tác nhân gây tăng serotonin khác như SSRIs và MAOIs. Các kinh nghiệm về tác dụng phụ đáng kể trên lâm sàng được báo cáo trước đây với paracetamol : Phản ứng dị ứng (chủ yếu là phát ban da) hoặc rất hiếm các báo cáo về độ mẫn cảm siêu thứ cấp của paracetamol và thường kiểm soát được khi ngưng thuốc và khi cần thiết chỉ cần điều trị triệu chứng.

Lạm dụng và sự lệ thuộc thuốc

Lạm dụng thuốc

Tramadol có hoạt động chủ vận μ -opioid. Viên kết hợp tramadol+ paracetamol là một sản phẩm có chứa tramadol nên có thể bị lạm dụng và có thể là đối tượng gây ra tội hình sự (tội phạm ma túy).

Nghiện chủ yếu là một bệnh học thần kinh, mãn tính với các yếu tố di truyền, tâm lý xã hội, môi trường và ảnh hưởng đến phát triển và biểu hiện của nó. Nghiện ma túy được đặc trưng bởi hành vi bao gồm một hoặc nhiều các hành động sau : suy giảm kiểm soát sử dụng thuốc, ép buộc sử dụng, sử dụng không cho mục đích y tế, tiếp tục sử dụng mặc dù biết có tác hại hoặc có nguy cơ gây tổn hại và các cơn thèm thuốc. Nghiện ma túy là một bệnh có thể điều trị được, sử dụng cách tiếp cận đa ngành, nhưng tái phát là phổ biến.

Mỗi quan tâm về lạm dụng và nghiện không thể ngăn cản việc sử dụng làm thuốc giảm đau thích hợp. Tuy nhiên, tất cả bệnh nhân được điều trị với các opioids được yêu cầu phải theo dõi cẩn thận các dấu hiệu của sự lạm dụng và nghiện ngập, vì việc sử dụng sản phẩm thuốc giảm đau opioid mang nguy cơ mắc nghiện ngay cả trong sử dụng y tế thích hợp. Việc đánh giá lại bệnh nhân và định kỳ đánh giá lại hiệu quả điều trị là những biện pháp thích hợp giúp hạn chế khả năng lạm dụng sản phẩm này.

Viên SaViPamol Plus kết hợp tramadol+paracetamol được thiết kế để sử dụng theo đường uống.

Sự lệ thuộc thuốc

Độ dung nạp là điều cần thiết khi phải tăng liều để duy trì hiệu lực đã xác định như thuốc giảm đau (với điều kiện không có sự tiến triển của bệnh hoặc các yếu tố bên ngoài khác tác động). Sự lệ thuộc thuốc được biểu hiện bằng các triệu chứng cai nghiện sau khi ngưng đột ngột một loại thuốc hoặc khi dùng đồng thời với một chất đối kháng nó.

Cai opioid hoặc hội chứng cai nghiện được đặc trưng bởi một số hoặc tất cả những điểm sau đây: Bồn chồn, chảy nước mắt, sổ mũi, ngáp, đổ mồ hôi, ớn lạnh, đau cơ, giãn đồng tử. Các triệu chứng khác cũng có thể phát triển bao gồm : Khó chịu toàn thân, lo lắng, đau lưng, đau khớp, suy nhược, đau bụng, mất ngủ, buồn nôn, chán ăn, nôn mửa, tiêu chảy hoặc tăng huyết áp, thay đổi nhịp hô hấp hay nhịp tim.

Nói chung, tình trạng dung nạp và/hoặc cai nghiện nhiều khả năng xảy ra với bệnh nhân vẫn còn điều trị liên tục với viên kết hợp tramadol+paracetamol.

Hướng dẫn cách xử trí ADR :

Ngưng dùng thuốc ngay và tham khảo ý kiến của thầy thuốc nếu xảy ra các tác dụng phụ bất lợi.

QUÁ LIỀU:

Viên bao phim SaViPamol Plus là sản phẩm kết hợp tramadol+paracetamol. Biểu hiện lâm sàng của quá liều có thể bao gồm các dấu hiệu và triệu chứng ngộ độc của tramadol, của paraceta mol hoặc của cả hai.

Các triệu chứng ban đầu của quá liều tramadol có thể bao gồm sự ức chế hô hấp và/hoặc co giật.

Các triệu chứng ban đầu nhìn thấy trong vòng 24 giờ đầu tiên sau một quá liều paracetamol là : chán ăn, buồn nôn, nôn mửa, mệt mỏi, xanh xao và toát mồ hôi (diaphoresis).

Quá liều viên kết hợp tramadol+paracetamol có thể là một quá liều đa chất có khả năng gây chết người, cần tham khảo ý kiến của trung tâm kiểm soát chất độc khu vực, nếu được.

Liên quan tới Tramadol

Quá liều cấp tính với tramadol có thể được biểu hiện bằng suy hô hấp, buồn ngủ tiến triển đến sững sờ hoặc hôn mê, yếu cơ xương, da lạnh và ẩm, thu hẹp đồng tử, co giật, nhịp tim chậm, hạ huyết áp, tim ngừng đập và tử vong.

Trường hợp tử vong do dùng quá liều đã được báo cáo khi lạm dụng và sử dụng sai tramadol.

Xem xét các trường hợp báo cáo đã chỉ ra rằng nguy cơ quá liều gây tử vong tiếp tục tăng lên khi tramadol bị lạm dụng đồng thời với rượu hoặc với chất làm trầm cảm hệ thần kinh trung ương khác, bao gồm cả các opioid khác.

Trong điều trị quá liều tramadol, sự chú ý ban đầu là cần thiết lập một đường hô hấp thông suốt và tổ chức hỗ trợ thông khí có kiểm soát. Các biện pháp hỗ trợ (bao gồm oxy và sử dụng chất co mạch) cần được áp dụng trong trường hợp bị sốc tuần hoàn và phù phổi đi kèm quá liều như đã chỉ ra. Để giữ nhịp tim hoặc rối loạn nhịp tim có thể yêu cầu xoa bóp tim hay khử rung tim. Sử dụng naloxone chỉ giúp cải thiện các triệu chứng do quá liều với tramadol ở một số người nhưng không phải tất cả và nguy cơ co giật cũng tăng lên khi dùng naloxone. Ở động vật, co giật sau khi dùng liều gây độc của viên kết hợp tramadol+paracetamol có thể bị ức chế bởi các loại thuốc an thần hoặc benzodiazepines nhưng cũng bị tăng lên với naloxone. Dùng naloxone không cải thiện được độc tính gây chết ở chuột nhất khi quá liều.

Chạy thận nhân tạo không mang lợi ích trong quá liều vì chỉ loại bỏ được không quá 7% liều dùng trong thời gian lọc máu là 4 giờ.

Liên quan tới Paracetamol/Acetaminophen

Trong quá liều paracetamol, hoại tử gan có khả năng gây tử vong là ảnh hưởng xấu nghiêm trọng nhất và phụ thuộc vào liều đã uống. Hoại tử ống thận, hôn mê hạ đường huyết và khuyết tật đông máu cũng có thể xảy ra. Các triệu chứng sớm sau khi quá liều có khả năng gây độc cho gan có thể bao gồm : buồn nôn, nôn mửa, đổ mồ hôi (diaphoresis) và khó chịu toàn thân. Bằng chứng về lâm sàng và phòng thí nghiệm cho thấy các triệu chứng của độc tính gan có thể không rõ ràng và chỉ rõ rệt từ 48-72 giờ sau khi uống.

Trong điều trị quá liều paracetamol, khử phơi nhiễm ở dạ dày với than hoạt tính nên được sử dụng ngay trước khi dùng

N-acetylcysteine (NAC) để làm giảm hấp thu nếu đã biết hoặc nghi ngờ đã uống paracetamol xảy ra trong vòng vài giờ trước đó. Nồng độ paracetamol huyết thanh cần được xác định ngay nếu bệnh nhân có các biểu hiện ngộ độc sau 4 hoặc nhiều giờ, để đánh giá rủi ro tiềm ẩn của nhiễm độc gan, mức độ paracetamol rút ra trước 4 giờ sau khi uống có thể gây chẩn đoán sai. Để có thể có được kết quả tốt nhất, NAC chỉ nên được sử dụng ngay khi tổn thương gan có thể sắp xảy ra hoặc nghi ngờ tiến triển. Tiêm tĩnh mạch NAC có thể được sử dụng khi bệnh nhân không thể dùng đường uống.

Cần áp dụng liệu pháp hỗ trợ mạnh mẽ trong nhiễm độc nặng. Thủ thuật để hạn chế sự hấp thu của thuốc phải được thực hiện dễ dàng sau khi chấn thương gan (phụ thuộc vào liều) và phải được thực hiện sớm nhất trong quá trình nhiễm độc.

DÓNG GÓI :

Hộp 3 vi và hộp 10 vi – Vi 10 viên
Hộp 1 chai 100 viên

BẢO QUẢN :

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng

TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG :

Tiêu chuẩn cơ sở.

HẠN DÙNG :

36 tháng kể từ ngày sản xuất.



TRÁCH NHIỆM TRON VEN

Để xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến Bác sĩ.

Sản xuất tại:

CTY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM SAVI (**Savipharm J.S.C**)

Lô Z.01-02-03a KCN/KCX Tân Thuận, Q.7, TP.HCM

Điện thoại : (84.8) 37700142-143-144

Fax : (84.8) 37700145

Tp. HCM, ngày 03 tháng 11 năm 2014

KHOẢNG GIÁM ĐỐC
PHÒNG LÔNG GIÁM ĐỐC (KH-CN)



DR. NGUYỄN HỮU MINH



PHÓ CỤC TRƯỞNG

Nguyễn Việt Hưng