

DANH MỤC THUỐC NƯỚC NGOÀI ĐỢT 95  
TRẢ BỘ MẪU NHÃN / HDSĐ

Chuyên viên: Nguyễn Xuân Hòa

Ngày chuyển VP: 30/7/2019

LƯU

STT trả nhãn	STT	Đợt	Tên thuốc	Công ty đăng ký	Ghi chú
1	24	95	Proxybon	Công ty TNHH DP Tốt Đẹp	

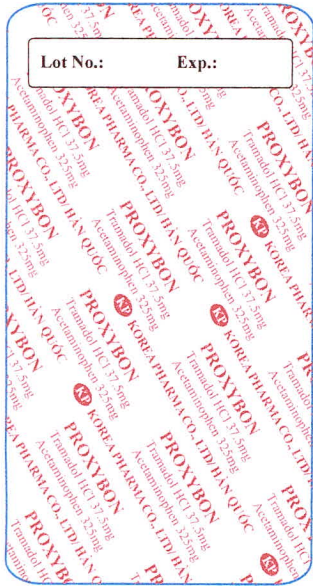
24/15

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 03/11/2016

**Thành phần:** Mỗi viên nén bao phim có chứa  
Tramadol HCl ..... 37.5mg  
Acetaminophen ..... 325mg  
**Chỉ định, chống chỉ định, Liều lượng & cách dùng, thận trọng, tác dụng ngoại ý và các thông tin khác:**  
Xin xem tờ hướng dẫn sử dụng  
**Bảo quản:** Bảo quản trong bao bì kín, tránh ẩm, ở nhiệt độ dưới 30°C.  
**Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS

**ĐỂ THUỐC XA TẦM TAY TRẺ EM  
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**



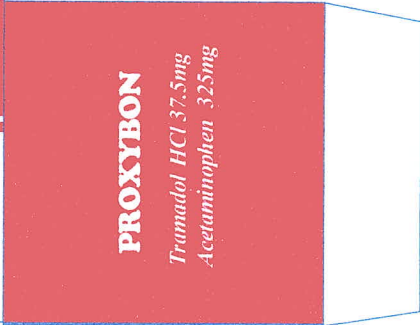
Rx Thuốc kê đơn

# PROXYBON

Tramadol HCl 37.5mg  
Acetaminophen 325mg

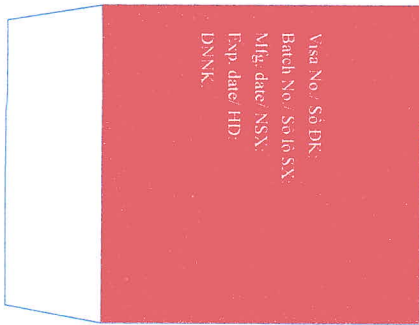
Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim

Sản xuất bởi:  
**KP KOREA PHARMA CO., LTD**  
87, Jeyakongdan 3-gil, Hyangnam-eup, Hwasong-si, Gyeonggi-do, Hàn Quốc



**Composition:** Each film-coated tablet contains:  
Tramadol HCl ..... 37.5mg  
Acetaminophen ..... 325mg  
**Indication, Contraindication, Dosage & Administration, Precaution, Side effect and other information:**  
Please see insert paper  
**Storage:** Store in tight container, protect from humidity at temperature under 30°C  
**Specification:** In-house

**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN  
READ CAREFULLY INSERT PAPER BEFORE USE**



Rx Prescription Drug

# PROXYBON

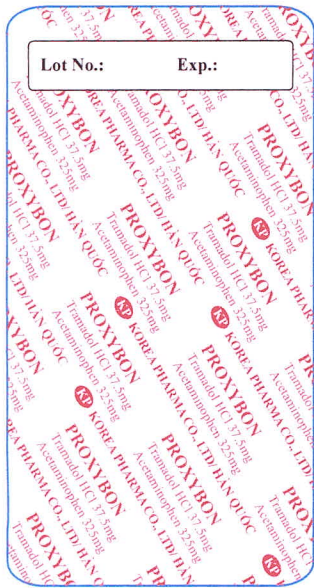
Tramadol HCl 37.5mg  
Acetaminophen 325mg

Box of 10 blis. x 10 tabs.

Manufactured by:  
**KP KOREA PHARMA CO., LTD**  
87, Jeyakongdan 3-gil, Hyangnam-eup, Hwasong-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea



GIÁM ĐỐC  
Ds. HOÀNG HUY THỐNG



**Thành phần:** Mỗi viên nén bao phim có chứa  
Tramadol HCl ..... 37.5mg  
Acetaminophen ..... 325mg  
**Chỉ định, chống chỉ định, Liều lượng & cách dùng, thận trọng, tác dụng ngoại ý và các thông tin khác:**  
Xin xem tờ hướng dẫn sử dụng  
**Bảo quản:** Bảo quản trong bao bì kín, tránh ẩm, ở nhiệt độ dưới 30°C.  
**Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS

**ĐỀ THUỐC XA TẦM TAY TRẺ EM  
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**

Rx Thuốc kê đơn

# PROXYBYLON

Tramadol HCl 37.5mg  
Acetaminophen 325mg

Hộp 5 vỉ x 10 viên nén bao phim



Sản xuất bởi:  
**KOREA PHARMA CO., LTD**  
87, Jeyakongdan 3-gil, Hyangnam-eup, Hwasong-si, Gyeonggi-do, Hàn Quốc

**PROXYBYLON**

Tramadol HCl 37.5mg  
Acetaminophen 325mg

**Composition:** Each film-coated tablet contains:  
Tramadol HCl ..... 37.5mg  
Acetaminophen ..... 325mg  
**Indication, Contraindication, Dosage & Administration, Precaution, Side effect and other information:**  
Please see insert paper  
**Storage:** Store in tight container, protect from humidity at temperature under 30°C  
**Specification:** In-house

**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN  
READ CAREFULLY INSERT PAPER BEFORE USE**

Rx Prescription Drug

# PROXYBYLON

Tramadol HCl 37.5mg  
Acetaminophen 325mg

Box of 5 blis. x 10 tabs.



Manufactured by:  
**KOREA PHARMA CO., LTD**  
87, Jeyakongdan 3-gil, Hyangnam-eup, Hwasong-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea

Visa No. / Số ĐK:  
Batch No. / Số Lô SX:  
Mfg. date / NSX:  
Exp. date / HĐ:  
DNNK



**GIÁM ĐỐC  
Đs. HOÀNG HUY THỐNG**

**R<sub>x</sub> THUỐC KÊ ĐƠN**

**PROXYBON tablet**

(Tramadol HCl & Acetaminophen)

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ, dược sĩ.*

**[Thành phần]** Mỗi viên chứa :

Hoạt chất:

Tramadol HCl ..... 37,5 mg

Acetaminophen ..... 325,0 mg

Tá dược: Microcrystallin cellulose, lactose hydrat, pregelatinized starch, hydroxypropyl cellulose, natri starch glycolat, magnesi stearat, opadry orange 85F43040.

**[Dạng bào chế]** Viên nén bao phim.

**[Quy cách đóng gói]** Hộp 10 vỉ x 10 viên; Hộp 5 vỉ x 10 viên.

**[Chỉ định]**

PROXYBON được chỉ định trong các cơn đau cấp và mạn tính, với mức độ từ vừa đến nặng.

*Thuốc chỉ dùng khi có sự kê đơn của Bác sĩ.*

**[Liều lượng]**

- Với các cơn đau ngắn với mức độ cấp tính, liều chỉ định của PROXYBON là 2 viên mỗi 4 đến 6 giờ, không quá 8 viên trong một ngày.
- Với trường hợp bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30ml/phút, liều của PROXYBON không được vượt quá 2 viên sau mỗi 12 giờ.
- Liều cho bệnh nhân cao tuổi nên giảm xuống, do người già mẫn cảm hơn với các tác dụng phụ của thuốc.
- Không dùng cho bệnh nhân suy thận có độ thanh thải Cl<sub>cr</sub> nhỏ hơn 10ml/phút.

**[Chống chỉ định]**

- Các bệnh nhân có tiền sử mẫn cảm với tramadol, acetaminophen hoặc các opioid khác như codein hoặc bất kỳ thành phần nào khác của thuốc.
- Thuốc cũng chống chỉ định trong các trường hợp suy chức năng gan nặng và trong ngộ độc rượu cấp, ngộ độc thuốc ngủ, thuốc giảm đau trung ương, opioid hoặc thuốc hướng tâm thần. Vì PROXYBON có thể làm ức chế hệ thần kinh trung ương và suy hô hấp cho các bệnh nhân này.

- PROXYBON cũng không sử dụng cho bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế monoamin oxidase hoặc trong vòng 2 tuần ngừng thuốc trên.
- PROXYBON không dùng trong trị liệu cai nghiện ma túy.
- PROXYBON không dùng cho bệnh nhân suy giảm hô hấp đặc biệt khi có dấu hiệu tím tái và sự tiết phế quản quá mức.
- PROXYBON không dùng cho bệnh nhân tăng áp lực nội sọ hoặc suy giảm hệ thống thần kinh trung ương do chấn thương ở đầu hoặc bệnh não.
- Phụ nữ mang thai và đang cho con bú.
- Người thiếu hụt glucose-6-phosphat dehydrogenase
- Bệnh nhân đau bụng cấp tính không rõ nguyên nhân, không được uống PROXYBON.
- Trẻ em dưới 15 tuổi.
- Bệnh nhân động kinh chưa kiểm soát được.
- Người nghiện opioid.

#### [Thận trọng]

##### **Khi sử dụng Acetaminophen cần lưu ý:**

Acetaminophen tương đối không độc với liều điều trị. Đôi khi có những phản ứng da gồm ban dát sần ngứa và mày đay; những phản ứng mẫn cảm khác gồm phù thanh quản, phù mạch, và những phản ứng kiểu phản vệ có thể ít khi xảy ra. Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, và giảm toàn thể huyết cầu đã xảy ra với việc sử dụng những dẫn chất p-aminophenol, đặc biệt khi dùng kéo dài các liều lớn. Giảm bạch cầu trung tính và ban xuất huyết giảm tiểu cầu đã xảy ra khi dùng paracetamol. Hiếm gặp mất bạch cầu hạt ở người bệnh dùng paracetamol.

Người bị phenylceton-niệu (nghĩa là, thiếu hụt gen xác định tình trạng của phenylalanin hydroxylase) và người phải hạn chế lượng phenylalanin đưa vào cơ thể phải được cảnh báo là một số chế phẩm paracetamol chứa aspartam, sẽ chuyển hóa trong dạ dày-ruột thành phenylalanin sau khi uống.

Phải dùng paracetamol thận trọng ở người bệnh có thiếu máu từ trước, vì chứng xanh tím có thể không biểu lộ rõ, mặc dù có những nồng độ cao nguy hiểm của methemoglobin trong máu.

Uống nhiều rượu có thể gây tăng độc tính của gan của paracetamol; nên tránh hạn chế uống rượu.

Dùng thận trọng với người bị suy giảm chức năng gan hoặc thận.

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).

##### **Khi sử dụng tramadol cần lưu ý:**

Trong điều trị lâu dài nếu ngừng dùng thuốc đột ngột có thể gây nên hội chứng cai thuốc, biểu hiện: hốt hoảng, ra nhiều mồ hôi, mất ngủ, buồn nôn, run, ỉa chảy, đặng lờng. Trong một số trường hợp có thể xảy ra ảo giác, hoang tưởng. Do vậy, trong điều trị nên dùng tramadol liều thấp nhất có tác dụng, không nên dùng thuốc thường xuyên, dài ngày và không nên ngừng thuốc đột ngột mà phải giảm dần liều.

Ở liều điều trị thuốc có thể gây cơn co giật, do vậy phải hết sức thận trọng ở người có tiền sử động kinh hoặc người bị một số bệnh có nhiều nguy cơ gây co giật hoặc khi phối hợp với thuốc ức chế MAO, thuốc chống trầm cảm loại 3 vòng, thuốc an thần kinh.

Mặc dù thuốc không gây giải phóng histamin nhưng trong một số trường hợp khi dùng thuốc lần đầu tiên có thể gây nên sốc phản vệ nặng, tuy nhiên ít gặp tử vong. Những người có tiền sử sốc phản vệ với codein hoặc các opioid khác khi dùng tramadol dễ có nguy cơ sốc phản vệ.

Người có tiền sử lệ thuộc opioid, nếu dùng tramadol sẽ gây lệ thuộc thuốc trở lại, do vậy không dùng thuốc cho người có tiền sử lệ thuộc opioid.

Trường hợp cần thiết phải phối hợp với các thuốc ức chế thần kinh trung ương thì phải giảm liều tramadol.

Mặc dù tramadol gây ức chế hô hấp kém morphin nhưng khi dùng liều cao hoặc kết hợp với các thuốc gây mê, rượu sẽ làm tăng nguy cơ ức chế hô hấp.

Những người bệnh có biểu hiện của tăng áp lực nội sọ não hoặc chấn thương vùng đầu khi dùng tramadol cần phải theo dõi trạng thái tâm thần cẩn thận.

Người có chức năng gan, thận giảm cần phải giảm liều tramadol.

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

Cần thận trọng khi dùng tramadol vì thuốc có tiềm năng gây nghiện kiểu morphin. Người bệnh thèm thuốc, tìm kiếm thuốc, và tăng liều do nhờn thuốc. Tránh dùng thuốc kéo dài và đặc biệt cho người có tiền sử nghiện opioid.

- Không dùng quá liều chỉ định.
- Không được kê PROXYBON cùng với các sản phẩm khác có chứa acetaminophen hoặc tramadol, các thuốc giảm đau trung ương hay giảm đau nhóm NSAIDS.
- Sử dụng thận trọng cho người cao tuổi vì họ có thể nhạy cảm hơn với những ảnh hưởng của thuốc.

#### [Tác dụng phụ]

Bảng dưới đây là báo cáo về các trường hợp gặp phải tác dụng phụ khi sử dụng PROXYBON (bệnh nhân trung bình sử dụng 6 viên một ngày).

**Bảng 1: Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng PROXYBON**

Các triệu chứng	% mắc phải (N=142)
-----------------	--------------------

Táo bón	6
Ỉa chảy	3
Nôn	3
Khô miệng	2
Tình trạng ngủ gà	6
Chán ăn	3
Mất ngủ	2
Chóng mặt	3
Tăng tiết mồ hôi	4
Ngứa	2

Ngoài ra còn có các tác dụng phụ khác nhưng xảy ra với tỷ lệ thấp hơn như: khó tiểu (nam), đau ngực, đau đầu dữ dội, nhìn mờ, ù tai, sự ngất choáng, loạn nhịp tim, bất thường hành vi, khó nuốt, phân đen, thay đổi tâm tính.

Nếu bệnh nhân không có bệnh về gan, liều tối đa của acetaminophen là 4 g/ngày. Nếu sử dụng nhiều hơn liều tối đa sẽ có thể gây ra các bệnh nghiêm trọng cho gan thậm chí gây ảnh hưởng đến tính mạng. Các triệu chứng liên quan đến tổn hại đến gan như: nôn dữ dội, vàng mắt và da, nước tiểu sẫm màu, đau dạ dày, kiệt sức.

Phản ứng dị ứng thuốc hiếm khi xảy ra. Các triệu chứng của phản ứng dị ứng như phát ban, chóng mặt dữ dội, ngứa, sưng tấy, khó thở.

#### **Các tác dụng phụ sau đã gặp khi sử dụng Paracetamol:**

Ban da và những phản ứng dị ứng khác thỉnh thoảng xảy ra. Thường là ban đỏ hoặc mề đay, nhưng đôi khi nặng hơn và có thể kèm theo sốt do thuốc và thương tổn niêm mạc. Người bệnh mẫn cảm với salicylat hiếm mẫn cảm với paracetamol và những thuốc có liên quan. Trong một số ít trường hợp riêng lẻ, paracetamol đã gây giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và giảm toàn thể huyết cầu.

*Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100*

Da: ban

Dạ dày-ruột: buồn nôn, nôn

Huyết học: loạn tạo máu (giảm bạch cầu trung tính, giảm toàn thể huyết cầu, giảm bạch cầu), thiếu máu.

Thận: Bệnh thận, độc tính thận khi lạm dụng dài ngày.

*Hiếm gặp, ADR < 1/1000*

Phản ứng dị ứng thuốc hiếm khi xảy ra. Các triệu chứng của phản ứng dị ứng như phát ban, chóng mặt dữ dội, ngứa, sưng tấy, khó thở. Rất hiếm nhưng các phản ứng phụ nghiêm trọng sau có thể xảy ra khi sử dụng acetaminophen, bao gồm hội chứng Steven-Johnson (SJS), hội chứng hoại tử da nhiễm độc (TEN-toxic epidermal necrolysis) hay hội chứng Lyell, hội chứng ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP-acute generalized exanthematous pustulosis).

### **Các phản ứng phụ sau đã gặp khi sử dụng Tramadol:**

*Thường gặp, ADR > 1/100*

Toàn thân: Khó chịu.

Tim mạch: Giãn mạch (hạ huyết áp)

Hệ thần kinh: Lo lắng, bồn chồn, lú lẫn, rối loạn phối hợp, sáng khoái, căng thẳng thần kinh, rối loạn giấc ngủ.

Hệ tiêu hóa: Nôn, buồn nôn, đau bụng, chán ăn, trướng bụng, táo bón.

Hệ cơ-xương: Tăng trương lực.

Da: Phát ban.

Cơ quan cảm giác: Rối loạn sự nhìn.

Hệ tiết niệu-sinh dục: Triệu chứng tiền mãn kinh, đái dầm, bí đái.

Ít gặp, bí đái:

*Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100*

Toàn thân: Có thể xảy ra tai nạn, dị ứng, sốc phản vệ, có xu hướng nghiện, giảm cân.

Tim mạch: Hạ huyết áp tư thế đứng, ngất, tim đập nhanh.

Hệ thần kinh: Dáng đi bất thường, mất trí nhớ, rối loạn nhận thức, trầm cảm, khó tập trung, ảo giác, dị cảm, co giật, run.

Hô hấp: Khó thở.

Da: Hội chứng Stevens-Johnson, viêm da biểu bì hoại tử nhiễm độc, mày đay, phỏng nước.

Cơ quan cảm giác: Loạn vị giác.

Hệ tiết niệu-sinh dục: Khó tiểu tiện, rối loạn kinh nguyệt.

*Hiếm gặp ADR < 1/1000*

Có một số tác dụng không mong muốn rất ít gặp và không tìm thấy có mối liên quan đến việc sử dụng tramadol.

Tim mạch: Rối loạn điện tim và huyết áp, nhồi máu cơ tim, ngoại tâm thu, phù phổi, đôi khi tăng huyết áp.

Hệ thần kinh: Con đau nửa đầu, rối loạn giọng nói, hội chứng serotonin gồm: sốt, kích thích, rét run.

Đường tiêu hóa: Chảy máu đường tiêu hóa, viêm gan, viêm miệng.

Các chỉ số xét nghiệm: Tăng creatinin, tăng enzym gan, giảm hemoglobin, protein niệu.

Cơ quan cảm giác: Đục thủy tinh thể, điếc, ù tai.

Tác dụng không mong muốn của tramadol phụ thuộc rõ rệt vào thời gian dùng thuốc và liều lượng thuốc. Thuốc càng dùng dài ngày thì tỉ lệ các tác dụng không mong muốn càng tăng cao. Khi dùng thuốc liên tục từ 7 ngày trở lên thì tỉ lệ các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa và thần kinh chiếm từ 5-33,5%.

***Thông báo ngay cho bác sỹ khi gặp phải các tác dụng không mong muốn của thuốc.***



## [Tương tác thuốc]

### ***Tương tác của tramadol***

#### *Với carbamazepin*

Sử dụng cùng với carbamazepin có thể làm giảm tác dụng giảm đau của tramadol vì carbamazepin làm tăng chuyển hoá tramadol và làm tăng nguy cơ động kinh. Vì vậy không nên kết hợp chúng với nhau.

#### *Với quinidin*

Tramadol bị chuyển hoá thành M1 bởi CYP2D6. Quinidin là chất ức chế chọn lọc đối với isoenzym này. Kết quả của sự phối hợp của quinidin và tramadol là làm tăng nồng độ của tramadol và làm giảm nồng độ của M1. Hệ quả lâm sàng của điều này không được biết rõ. Các nghiên cứu invitro về tương tác thuốc trên các tiểu thể gan người đã chỉ ra rằng tramadol không ảnh hưởng đến chuyển hoá của quinidin.

#### *Với các chất ức chế CYP2D6*

Các nghiên cứu invitro về tương tác thuốc trên các tiểu thể gan người đã chỉ ra rằng sự kết hợp với các chất ức chế CYP2D6 như: fluoxetin, paroxetin, và amitriptylin có thể dẫn đến ức chế chuyển hoá tramadol.

*Với các chất ức chế MAO:* khi kết hợp tramadol và thuốc ức chế MAO làm tăng các tác dụng không mong muốn trong đó có tăng sự lên cơn và hội chứng serotonin.

*Với Digoxin:* Tramadol có thể làm tăng độc tính của digoxin

*Với các thuốc chống đông máu cùng nhóm với warfarin:* có thể gây kéo dài thời gian prothrombin.

Các thuốc ức chế CYP3A4, như ketoconazol và erythromycin có thể ức chế chuyển hóa tramadol cũng như chuyển hóa của chất chuyển hóa O-demethylated có hoạt tính. Tính quan trọng mặt lâm sàng của tương tác này vẫn chưa được nghiên cứu.

### ***Tương tác của paracetamol***

#### *Với coumarin và dẫn chất indandion*

Uống dài ngày liều cao paracetamol làm tăng nhẹ tác dụng chống đông của coumarin và dẫn chất indandion. Tác dụng này có vẻ ít hoặc không quan trọng về lâm sàng, 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.

#### *Với phenothiazin*

Cần phải chú ý đến khả năng gây hạ sốt nghiêm trọng ở người bệnh dùng đồng thời phenothiazin và liệu pháp hạ nhiệt.

#### *Với rượu*

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

#### *Với thuốc chống co giật (gồm phenytoin, barbiturat, carbamazepin)*

Thuốc chống co giật gây cảm ứng enzym ở microsom thể gan, có thể làm tăng tính độc hại gan của

paracetamol do tăng chuyển hóa thuốc thành những chất độc hại với gan.

#### *Với isoniazid*

Dùng đồng thời isoniazid với paracetamol cũng có thể dẫn đến tăng nguy cơ độc tính với gan, nhưng chưa xác định được cơ chế chính xác của tương tác này. Nguy cơ paracetamol gây độc tính gan gia tăng đáng kể ở người bệnh uống liều paracetamol lớn hơn liều khuyến dùng trong khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid. Thường không cần giảm liều ở người bệnh dùng đồng thời liều điều trị paracetamol và thuốc chống co giật; tuy vậy, người bệnh phải hạn chế tự dùng paracetamol khi đang dùng thuốc chống co giật hoặc isoniazid.

### **[Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú]**

#### *Phụ nữ có thai*

Nghiên cứu ở chuột cho thấy: Khi uống tramadol và acetaminophen ở liều thông thường không làm ảnh hưởng đến bào thai chuột.

Sản phẩm kết hợp của tramadol và acetaminophen có thể gây độc tính cho phôi thai và thai nhi như làm giảm cân nặng của bào thai ở chuột với liều 50mg tramadol/ 434mg acetaminophen/kg nhưng không gây quái thai.

Chưa có những nghiên cứu đầy đủ về tác dụng của thuốc đối với phụ nữ mang thai. Độc tính khi sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai là: có thể dẫn đến tình trạng phụ thuộc thuốc và các triệu chứng cai nghiện thời kỳ hậu sản. Tramadol có thể qua được nhau thai và gây ra các tác dụng không mong muốn cho trẻ. Vì vậy, chống chỉ định đối với đối tượng này.

#### *Phụ nữ cho con bú*

Từ các nghiên cứu trên thế giới cho thấy sau khi tiêm tĩnh mạch 100mg tramadol, sau 16 giờ nồng độ của tramadol trong sữa là 100µg và 27µg M1 (chất chuyển hóa của tramadol). Do đó phụ nữ cho con bú, nếu thực sự phải sử dụng PROXYBON thì phải ngừng cho con bú trong giai đoạn dùng thuốc. Sau khi ngừng thuốc cần chờ thêm 2 ngày rồi mới cho trẻ bú lại.

### **[Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc]**

Tramadol có thể gây ra hoa mắt và chóng mặt và những tình trạng này sẽ càng nặng nề hơn nếu sử dụng đồng thời với rượu và các chất ức chế thần kinh trung ương. Vì vậy, không nên lái xe và vận hành máy móc khi dùng thuốc.

### **[Đặc tính dược lực học]**

#### *Tramadol*

Tramadol là thuốc giảm đau tổng hợp loại opioid có tác dụng giảm đau theo cơ chế trung ương. Thuốc và chất chuyển hóa O-desmethyltramadol (M1) của tramadol gắn vào thụ thể µ của noron thần kinh và làm giảm sự tái nhập norepinephrin và serotonin vào tế bào nên có tác dụng giảm đau.

Chất chuyển hóa M1 có tái lực với thụ thể  $\mu$  cao gấp 200 lần và tác dụng giảm đau cao gấp 6 lần tramadol. Tramadol không phải là thuốc chống viêm phi steroid và không làm tăng nguy cơ loét dạ dày và chảy máu trong.

#### Acetaminophen

Acetaminophen (hay tên khác là paracetamol) là một chất giảm đau-hạ sốt hữu hiệu, so với các thuốc NSAIDS, paracetamol có rất ít tác dụng phụ. Cơ chế tác dụng của thuốc được cho là ức chế tổng hợp prostaglandin, chủ yếu tại thần kinh trung ương.

#### [Đặc tính dược động học]

Tramadol bị chuyển hoá thành M1 bởi CYP2D6. Tramadol là một chất racemic và các dạng đồng phân tả tuyến và hữu tuyến của tramadol và M1 được tìm thấy trong quá trình lưu thông.

Dược động học của tramadol và acetaminophen khi uống một viên nén PROXYBON được mô tả trong bảng 2. Tramadol có độ hấp thu và thời gian bán thải nhỏ hơn acetaminophen.

**Bảng 2: Bảng tổng kết các thông số dược động học trung bình của các dạng đồng phân quang học của tramadol, M1 và của acetaminophen khi uống một viên nén Tramadol/acetaminophen kết hợp (37,5 mg/325 mg) ở những người tình nguyện.**

Thông số	(+)-Tramadol	(-)-Tramadol	(+)-M1	(-)-M1	Acetaminophen
C <sub>max</sub> (ng/mL)	64,3 (9,3)	55,5 (8,1)	10,9 (5,7)	12,8 (4,2)	4,2 (0,8)
t <sub>max</sub> (h)	1,8 (0,6)	1,8 (0,7)	2,1 (0,7)	2,2 (0,7)	0,9 (0,7)
CL/F (mL/phút)	588 (226)	736 (244)	-	-	365 (84)
t <sub>1/2</sub> (h)	5,1 (1,4)	4,7 (1,2)	7,8 (3,0)	6,2 (1,6)	2,5 (0,6)

Với acetaminophen, C<sub>max</sub> được tính theo đơn vị  $\mu\text{g/mL}$

Một nghiên cứu dược động học cho một liều đơn PROXYBON được tiến hành trên những người tình nguyện đã chỉ ra rằng không có sự tương tác giữa tramadol và acetaminophen. Tuy nhiên, sinh khả dụng của tramadol và chất chuyển hoá M1 ở dạng viên nén kết hợp thấp hơn ở dạng đơn chất. Diện tích dưới đường cong bị giảm 14% đối với (+)-tramadol, 10.4% đối với (-)-tramadol, 11.9% đối với (+)-M1 and 24.2% đối với (-)-M1. Nguyên nhân của việc giảm sinh khả dụng chưa được biết một cách rõ ràng.

Không có dấu hiệu thay đổi về dược động học của acetaminophen ở dạng phối hợp và ở dạng đơn.

HẤP THU:

- Sinh khả dụng tuyệt đối của Tramadol HCl khi uống liều đơn PROXYBON 100mg vào khoảng 75%. Nồng độ trong huyết tương sau khi uống liều 2 viên nén PROXYBON của tramadol đạt cực đại sau 2 giờ và của M1 là 3 giờ.
- Trong huyết tương, nồng độ của acetaminophen đạt đỉnh trong vòng 1 giờ và không bị ảnh hưởng bởi tramadol. Khi uống acetaminophen được hấp thu chủ yếu ở ruột non.
- Những ảnh hưởng của thức ăn:
  - Khi PROXYBON được uống cùng thức ăn, thời gian để đạt nồng độ cực đại bị chậm hơn khoảng 35 phút đối với tramadol và gần như một giờ đối với acetaminophen. Tuy nhiên, nồng độ cực đại và mức độ hấp thu của tramadol và acetaminophen thì không bị ảnh hưởng.

#### PHÂN BỐ:

- Thể tích phân bố của tramadol khi tiêm tĩnh mạch liều 100mg là 2,6 L/kg ở nam và 2,9 L/kg ở nữ.
- Liên kết của tramadol với protein huyết tương vào khoảng 20% và liên kết này chỉ hình thành khi nồng độ đạt được 10 µg/mL.
- Acetaminophen phân bố rộng vào hầu hết các mô của cơ thể ngoại trừ mô mỡ. Thể tích phân bố vào khoảng 0,9 L/kg. Một tỷ lệ nhỏ (khoảng 20%) acetaminophen liên kết với protein huyết tương.

#### CHUYỂN HOÁ:

- Tramadol bị chuyển hoá bởi CYP2D6 và CYP3A4. Khoảng 30% của liều thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi và 60% liều bài tiết dưới dạng chuyển hoá. Các cách chuyển hoá chính là xuất hiện các liên kết N-, O-, loại methyl, kết hợp với acid glucuronic hoặc sulfat ở gan. Chất chuyển hoá M1 (O-desmethyltramadol) là hoạt chất có hoạt tính sinh học. Sự hình thành M1 phụ thuộc vào CYP2D6 cũng như các chất ức chế có ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị.
  - Acetaminophen bị chuyển hoá chủ yếu ở gan bằng ba con đường chính:
    - Liên kết với acid glucuronic.
    - Liên kết với sulfat.
    - Oxy hoá qua cytochrom P450
  - Ở người lớn, acetaminophen bị chuyển hoá chủ yếu do kết hợp với acid glucuronic và một phần nhỏ hơn kết hợp với sulfat. Sự kết hợp này tạo thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính sinh học.
- Ở trẻ em, trẻ sơ sinh, trẻ sinh non, sự kết hợp với sulfat chiếm ưu thế.

#### THẢI TRỪ:

- Tramadol được thải trừ chủ yếu nhờ sự chuyển hoá ở gan và các chất chuyển hoá này được thải trừ chủ yếu qua thận. Sau khi uống PROXYBON, thời gian bán thải của tramadol trong huyết tương là 5-6 giờ và của M1 là 7 giờ. Thời gian bán thải của tramadol trong huyết tương tăng lên 7-9 giờ khi uống liều tiếp theo của PROXYBON.

- Ở người lớn, thời gian bán thải của acetaminophen vào khoảng 2 đến 3 giờ và có phần ngắn hơn đối với trẻ em và dài hơn ở trẻ sơ sinh và ở bệnh nhân xơ gan. Acetaminophen thải trừ chủ yếu nhờ sự hình thành các liên kết với acid glucuronic và sulfat. Khoảng 9% acetaminophen thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không chuyển hoá.

#### ĐỐI VỚI BỆNH NHÂN SUY THẬN

- Dược động học của PROXYBON trên bệnh nhân suy thận chưa được nghiên cứu. Theo những nghiên cứu khi sử dụng tramadol ở dạng không kết hợp, sự thải trừ của tramadol và chất chuyển hoá M1 bị giảm ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin nhỏ hơn 30 mL/phút. Vì vậy, cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

#### ĐỐI VỚI BỆNH NHÂN SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN

- Dược động học của PROXYBON trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan chưa được nghiên cứu. Do tramadol và acetaminophen đều được chuyển hoá chủ yếu bởi gan, vì vậy không nên chỉ định PROXYBON cho bệnh nhân suy gan.

#### ĐỐI VỚI NGƯỜI GIÀ

- Một số kết quả nghiên cứu thu được cho thấy không có những thay đổi đáng kể về dược động học của tramadol và acetaminophen ở người già có chức năng gan và thận bình thường.

#### [Quá liều]

PROXYBON là một sản phẩm kết hợp, vì vậy các biểu hiện lâm sàng của tình trạng quá liều có thể bao gồm các dấu hiệu và triệu chứng của ngộ độc tramadol hoặc ngộ độc acetaminophen hoặc cả hai. Các triệu chứng ban đầu của quá liều tramadol có thể là: suy hô hấp và/ hoặc bất thường về hành vi. Hậu quả nghiêm trọng của việc quá liều tramadol là gây ức chế hệ thần kinh trung ương, suy hô hấp và tử vong. Để điều trị tình trạng quá liều, cùng với các phương pháp điều trị hỗ trợ nói chung, cần chú ý duy trì đầy đủ lượng oxy cho quá trình lọc máu bằng oxy.

Các triệu chứng ban đầu được phát hiện trong vòng 24 giờ sau khi quá liều acetaminophen là: chán ăn, buồn nôn, nôn, phiền muộn, xanh xao và toát mồ hôi. Hậu quả nghiêm trọng của quá liều acetaminophen là hoại tử gan, dẫn đến suy gan và tử vong. Nếu có nghi ngờ quá liều thì phải tiến hành điều trị ngay lập tức ngay cả khi các triệu chứng quá liều chưa xuất hiện.

#### [Bảo quản]

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ẩm, ở nhiệt độ dưới 30°C.

#### [Tiêu chuẩn] NSX

[Hạn dùng] 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**ĐỀ THUỐC TRÁNH XA TÀM TAY TRẺ EM.**

**Nhà sản xuất**

**Korea Pharma Co., Ltd**

87, Jeyakgongdan 3-gil, Hyangnam-Eup, Hwaseong-Si, Gyeonggi-Do, Korea.



**GIÁM ĐỐC**  
**Đs. HOÀNG HUY THỐNG**



**TU. CỤC TRƯỞNG**  
**P. TRƯỞNG PHÒNG**  
*Phạm Thị Vân Hạnh*