

ULTRACET®

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN

Thành phần được chất: Mỗi viên nén bao phim chứa 37,5 mg tramadol hydrochloride và 325 mg paracetamol. Thành phần tá dược: Bột cellulose, tinh bột tiền gelatin hóa, tinh bột natri glycolate, tinh bột ngô, magnesium stearate, OPADRY màu vàng nhạt và sáp carnauba.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén thuốc dài, màu vàng nhạt có nhân màu trắng nhạt, dập chìm chữ "J-C" trên một mặt và chữ "T/P" trên mặt còn lại.

CHỈ ĐỊNH

Viên nén ULTRACET được chỉ định điều trị triệu chứng đau từ trung bình đến nặng.

Sử dụng ULTRACET nên giới hạn trên bệnh nhân đau từ mức độ trung bình đến nặng mà cần sử dụng phối hợp paracetamol và tramadol (xem **Đặc tính dược lý học**).

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Sử dụng ULTRACET nên giới hạn trên bệnh nhân đau từ mức độ trung bình đến nặng mà cần sử dụng phối hợp paracetamol và tramadol.

Nên chỉnh liều theo cường độ đau và mức độ nhạy cảm của từng bệnh nhân. Nhìn chung, nên chọn liều thấp nhất mà giảm đau có hiệu quả. Tổng liều mỗi ngày không được vượt quá 8 viên (tương đương với 300 mg tramadol hydrochloride và 2600 mg paracetamol). Khoảng cách giữa các liều không được ít hơn sáu giờ.

Liều dùng - người lớn và trẻ em từ 16 tuổi trở lên

Liều đơn tối đa của ULTRACET là 1 đến 2 viên nên mỗi 4 đến 6 giờ khi cần giảm đau có thể lên đến tối đa 8 viên nên trên ngày. Nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả trong khoảng thời gian ngắn nhất.

Khoảng cách giữa các liều không được ít hơn sáu giờ.

Trong các trường hợp thông thường, không nên sử dụng ULTRACET kéo dài hơn thời gian thực sự cần thiết (xem thêm mục **Cảnh báo và Thận trọng**). Nếu cần sử dụng liều lặp lại hoặc điều trị dài hạn với ULTRACET do bản chất, mức độ nặng của bệnh lý thì cần giám sát cẩn thận và thường xuyên (với những khoảng nghỉ điều trị khi có thể), để đánh giá có cần thiết tiếp tục dùng thuốc.

Đối tượng đặc biệt

Trẻ em dưới 16 tuổi

Chống chỉ định ULTRACET ở trẻ em dưới 12 tuổi (xem **Chống chỉ định**).

Chưa thiết lập được tính an toàn và hiệu quả của ULTRACET ở trẻ em từ 12 đến dưới 16 tuổi (xem **Chống chỉ định** và **Cảnh báo và Thận trọng** - Các yếu tố nguy cơ khác gây suy hô hấp đe dọa tính mạng ở trẻ em).

Người cao tuổi

Thông thường không cần chỉnh liều cho bệnh nhân từ 75 tuổi trở xuống khi không có các dấu hiệu lâm sàng của suy gan hoặc suy thận. Đối với người trên 75 tuổi, quá trình thanh thải thuốc có thể kéo dài. Do đó, nếu cần, có thể kéo dài khoảng cách giữa các liều tùy theo yêu cầu trên từng bệnh nhân.

Bệnh nhân suy thận/thâm thách

Sự thanh thải tramadol bị trì hoãn trên bệnh nhân suy thận. Nên xem xét cẩn thận việc kéo dài khoảng cách giữa các liều dùng ở nhóm bệnh nhân này tùy theo yêu cầu trên từng bệnh nhân.

Bệnh nhân suy gan

Sự thanh thải của tramadol bị trì hoãn trên bệnh nhân suy gan. Nên xem xét cẩn thận việc kéo dài khoảng cách giữa các liều dùng ở nhóm bệnh nhân này tùy theo yêu cầu trên từng bệnh nhân (xem mục **Cảnh báo và Thận trọng**). Do có chứa paracetamol, không nên sử dụng ULTRACET trên bệnh nhân suy gan nặng.

Cách dùng

Dùng đường uống.

Phải nuốt nguyên viên nén với đủ lượng nước. Không được bẻ hoặc nhai viên.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định ULTRACET:

- ở tất cả trẻ em dưới 12 tuổi.
- trong điều trị sau phẫu thuật ở trẻ em dưới 18 tuổi sau phẫu thuật cắt amidan và/ hoặc cắt VA
- ở bệnh nhân đã biết trước đó mẫn cảm với tramadol, paracetamol, bất kỳ thành phần nào khác của thuốc này hoặc các opioid.
- trong trường hợp ngộ độc cấp tính rượu, thuốc ngủ, thuốc gây nghiện, thuốc giảm đau trung ương, các opioid hoặc thuốc hướng thần.
- ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế monoamine oxidase (MAOI) đồng thời hoặc trong vòng 14 ngày trước đó.
- ở bệnh nhân bị suy hô hấp đáng kể (xem **Cảnh báo và Thận trọng**)

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Co giật

Đã có báo cáo co giật trên bệnh nhân dùng tramadol trong khoảng liều khuyến cáo. Các báo cáo tự phát sau khi lưu hành thuốc cho thấy nguy cơ co giật tăng khi liều tramadol lớn hơn khoảng liều khuyến cáo. Sử dụng đồng thời tramadol làm tăng nguy cơ co giật ở bệnh nhân đang dùng các thuốc tác dụng trên hệ serotonergic bao gồm: chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (thuốc chống trầm cảm hoặc thuốc giảm cảm giác thêm ăn loại SSRI), thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCA), và chất ba vòng khác (ví dụ cyclobenzaprine, promethazine, v.v.) hoặc các opioid.

Dùng tramadol có thể làm tăng nguy cơ co giật trên các bệnh nhân đang dùng: thuốc ức chế monoamine oxidase (MAOI), thuốc an thần kinh hay thuốc giảm ngưỡng co giật khác.

Có thể tăng nguy cơ co giật ở bệnh nhân động kinh, những người có tiền sử co giật, hay bệnh nhân nguy cơ co giật đã được nhận biết (như chấn thương đầu, rối loạn chuyển hóa, cai rượu và cai thuốc, nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương [CNS]). Trong trường hợp quá liều tramadol, dùng naloxone có thể tăng nguy cơ co giật.

Phản ứng phản vệ

Có thể tăng nguy cơ trên bệnh nhân có tiền sử phản ứng phản vệ với codeine và các opioid khác và do đó không nên dùng ULTRACET.

Đã có báo cáo phản ứng phản vệ nghiêm trọng và hiếm khi gây tử vong ở bệnh nhân đang điều trị tramadol.

Cần khuyến khích nhân tìm trợ giúp y tế ngay lập tức nếu họ gặp bất kỳ triệu chứng nào của phản ứng quá mẫn.

Suy hô hấp

Tăng nguy cơ suy hô hấp đe dọa tính mạng ở bệnh nhân suy hô hấp đáng kể (xem **Chống chỉ định**) hoặc hen phế quản cấp tính, nặng khi điều trị với các opioid.

Thận trọng khi dùng ULTRACET cho bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp.

Khi dùng liều cao tramadol với thuốc gây tê, gây mê hay rượu có thể gây suy hô hấp. Xử trí những trường hợp này tương tự dùng thuốc quá liều: **Phải thận trọng nếu dùng naloxone vì nó có thể thúc đẩy chứng co giật**.

Opioid có thể gây rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ như hội chứng ngưng thở khi ngủ (bao gồm ngưng thở khi ngủ trung ương [CSA] và thiếu ô-xy (bao gồm thiếu ô-xy liên quan đến giấc ngủ) (xem **Tác dụng không mong muốn**). Sử dụng opioid làm tăng nguy cơ mắc CSA phụ thuộc liều. Liên tục đánh giá bệnh nhân về khởi phát của ngưng thở khi ngủ mới xuất hiện, hay tình trạng nặng lên của ngưng thở khi ngủ hiện có. Cần nhắc giám hay ngưng điều trị opioid ở những bệnh nhân này nếu cần thiết, sử dụng biện pháp tốt nhất để giảm dần liều opioid. (xem **Cảnh báo và Thận trọng**, **Ngưng điều trị**).

Chuyển hóa cực nhanh CYP2D6 của tramadol

Bệnh nhân chuyển hóa cực nhanh CYP2D6 có thể biến đổi tramadol thành chất chuyển hóa có hoạt tính của nó (M1) nhanh hơn và hoàn toàn hơn các bệnh nhân khác. Sự biến đổi nhanh này có thể làm nồng độ M1 trong huyết thanh cao hơn dự kiến, dẫn đến tăng nguy cơ suy hô hấp (xem **Quá liều - Triệu chứng và dấu hiệu**, **Tramadol**). Thuốc thay thế, giảm liều và/hoặc tăng kiểm soát dấu hiệu quá liều tramadol như suy hô hấp được khuyến cáo cho bệnh nhân được biết chuyển hóa cực nhanh CYP2D6 (xem **Đặc tính dược động học**). Thậm chí ở chế độ liều ghi trên nhãn thuốc, người chuyển hóa cực nhanh có thể bị suy hô hấp đe dọa tính mạng hoặc tử vong, hoặc có dấu hiệu quá liều (như ngủ lì, lú lẫn hoặc thở nông) (xem **Quá liều-Triệu chứng và dấu hiệu**, **Tramadol**).

Các yếu tố nguy cơ khác gây suy hô hấp đe dọa tính mạng ở trẻ em

Suy hô hấp đe dọa tính mạng và tử vong đã xảy ra ở trẻ sử dụng tramadol. Tramadol dễ bị thay đổi trong quá trình chuyển hóa tùy theo kiểu gen CYP2D6, điều này có thể dẫn đến tăng nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính. Dựa trên các báo cáo sau khi lưu hành tramadol, trẻ em dưới 12 tuổi có thể nhạy cảm hơn với tác dụng gây ức chế hô hấp của tramadol (xem **Chống chỉ định**). Hơn nữa, trẻ em bị ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn được điều trị bằng opioid để giảm đau sau cắt amidan và/hoặc cắt VA có thể đặc biệt nhạy cảm với tác dụng ức chế hô hấp của thuốc (xem **Chống chỉ định**). Do nguy cơ suy hô hấp đe dọa tính mạng và tử vong nên tránh sử dụng ULTRACET ở thanh thiếu niên dưới 18 tuổi có các yếu tố nguy cơ khác có thể làm tăng sự nhạy cảm với tác dụng ức chế hô hấp của tramadol. Các yếu tố nguy cơ bao gồm các tình trạng liên quan đến giảm thông khí như tình trạng sau phẫu thuật, ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn và sử dụng đồng thời các thuốc gây suy hô hấp khác.

Giống như người lớn, khi kê đơn opioid cho thanh thiếu niên, các bác sĩ nên chọn liều thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất và thông báo cho bệnh nhân và người chăm sóc về những nguy cơ và các dấu hiệu của quá liều opioid (xem **Liều dùng và Cách dùng và Quá liều - Triệu chứng và dấu hiệu**, **Tramadol**).

Dùng với các thuốc ức chế thần kinh trung ương, bao gồm rượu

Sử dụng đồng thời tramadol làm tăng thành phần hoạt chất trong ULTRACET cùng với các chất ức chế

Táo bón	6,8	2,6
Khô miệng	3,2	0,5
Thiếu chảy	2,2	1,8
Khô tiêu	1,4	1,0
Đau bụng	1,4	1,0
Rối loạn da và mô dưới da		
Ngứa	3,7	0,8
Tăng tiết mồ hôi	2,3	0,4
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại vị trí đưa thuốc		
Mệt mỏi	2,9	0,9

Dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả được, đối chứng với thuốc so sánh và nhân mô - các phản ứng bất lợi được báo cáo ở ≥1% bệnh nhân được điều trị bằng ULTRACET

Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở ≥ 1% số bệnh nhân được điều trị bằng ULTRACET (N = 3.175) trong 21 thử nghiệm lâm sàng của ULTRACET chưa báo cáo trong Bảng 2 được thể hiện trong Bảng 3. Tất cả bệnh nhân dùng ít nhất một liều ULTRACET và cung cấp dữ liệu an toàn.

Bảng 3. Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở ≥1% số bệnh nhân được điều trị bằng ULTRACET trong 21 Thử nghiệm lâm sàng của ULTRACET chưa được liệt kê trong Bảng 2

Phân loại hệ cơ quan Phản ứng bất lợi	ULTRACET % (N=3.175)
Rối loạn tâm thần	
Trầm cảm	1,2
Rối loạn mạch	
Bốc hỏa	1,0
Rối loạn tiêu hóa	
Khó chịu vùng bụng	1,5
Đầy hơi	1,1
Rối loạn da và mô dưới da	
Phát ban	1,6

Dữ liệu từ các nghiên cứu có đối chứng giả được, đối chứng với thuốc so sánh và nhân mô - các phản ứng bất lợi được báo cáo với tỷ lệ <1% số bệnh nhân được điều trị bằng ULTRACET

Các phản ứng bất lợi chưa được báo cáo ở trên, được báo cáo ở <1% bệnh nhân được điều trị bằng ULTRACET (N = 3.175) trong bộ dữ liệu thử nghiệm lâm sàng ở trên được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4. Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở <1% số bệnh nhân được điều trị bằng ULTRACET trong 21 thử nghiệm lâm sàng của ULTRACET

Phân loại hệ cơ quan Phản ứng bất lợi	ULTRACET % (N=3.175)
Rối loạn hệ miễn dịch	
Mày dầy	0,31
Quá mẫn	0,19
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Hạ đường huyết	0,06
Rối loạn tâm thần	
Lo âu	0,88
Căng thẳng	0,79
Kích động	0,41
Tâm trạng hưng phấn	0,31
Giảm tỉnh dục	0,31
Rối loạn giấc ngủ	0,28
Trạng thái lú lẫn	0,22
Rối loạn định hướng	0,22
Kích thích	0,22
Giấc mơ bất thường*	0,38
Lạm dụng thuốc	0,03
Ảo giác	0,03
Hội chứng cai thuốc	0,03
Rối loạn hệ thần kinh	
Đau đầu migraine	0,82
Thờ ơ	0,76
Giảm cảm giác	0,69
Run	0,60
Dị cảm	0,47
Rối loạn tập trung	0,28
Ngất	0,28
Giảm trí nhớ	0,25
Tăng hoạt động tâm thần vận động	0,19
An thần	0,16
Mất trí nhớ	0,09
Rối loạn nhận thức	0,03
Co giật	0,03
Rối loạn mắt	
Nhìn mờ	0,35
Giảm thị lực	0,16
Co đồng tử	0,03
Rối loạn tai và mê đạo	
Chóng mặt	0,66
Ù tai	0,63
Khó chịu ở tai	0,16
Rối loạn tim	
Trống ngực	0,31
Nhịp tim nhanh	0,13
Rối loạn mạch	
Tăng huyết áp	0,91
Hạ huyết áp	0,06

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Khó thở	0,44
Khó hợng	0,16
Rối loạn gan mật	
Tăng men gan*	0,41
Rối loạn da và mô dưới da	
Ngứa toàn thân	0,76
Toát mồ hôi lạnh	0,22

Rối loạn thận và tiết niệu

Rối loạn tiểu tiện*	0,85
---------------------	------

Rối loạn hệ sinh sản và vú

Rối loạn cương dương	0,38
----------------------	------

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại vị trí đưa thuốc

Suy nhược	0,94
Đau ngực	0,50
Cảm giác bất thường	0,47
Ớn lạnh	0,25
Khó chịu ở ngực	0,22
Khó chịu	0,22
Hội chứng cai thuốc	0,19
Khát	0,19
Cảm giác bứt rứt	0,13
Cảm giác nóng	0,09
Các xét nghiệm	
Giảm cân	0,50
Tăng creatinine máu	0,13

* Giấc mơ bất thường có thể bao gồm các biến cố bất lợi sau đây khi áp dụng: ác mộng, và/hoặc giấc mơ bất thường

Dùng với các thuốc ức chế thần kinh trung ương, bao gồm rượu

Sử dụng đồng thời tramadol (một thành phần hoạt chất trong ULTRACET) cùng với các chất ức chế thần kinh trung ương, bao gồm rượu, có thể gây tác dụng đồng cộng ức chế thần kinh trung ương, bao gồm an thần quá mức và ức chế hô hấp. Cần phải sử dụng thận trọng và giảm liều ULTRACET khi bệnh nhân đang sử dụng các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương. (xem *Tương tác thuốc*)

Tăng áp lực nội sọ hoặc chấn thương đầu

Nên thận trọng khi sử dụng ULTRACET cho bệnh nhân bị tăng áp lực nội sọ hoặc chấn thương đầu.

Phụ thuộc thuốc và tiềm năng lạm dụng

ULTRACET chứa tramadol là một thành phần hoạt chất. Một phần của tác dụng giảm đau của ULTRACET do sự liên kết của hoạt chất, tramadol, với thụ thể mu-opioid. Khi sử dụng opioid lặp lại, có thể xuất hiện sự dung nạp, sự phụ thuộc về thể chất và tâm lý, ngay cả ở liều khuyến cáo. Đánh giá từng bệnh nhân và nguy cơ phụ thuộc và lạm dụng opioid trước khi kê đơn ULTRACET và theo dõi tất cả các bệnh nhân đang sử dụng ULTRACET về sự xuất hiện các hành vi này. Nguy cơ gia tăng ở những bệnh nhân có tiền sử cá nhân hoặc gia đình lạm dụng chất gây nghiện (bao gồm lạm dụng hoặc nghiện rượu hoặc ma túy) hoặc có bệnh lý tâm thần (ví dụ, trầm cảm nặng). Không nên sử dụng ULTRACET cho các bệnh nhân nghiện opioid. Tramadol gây tái phụ thuộc về mặt thể chất cho một số bệnh nhân mà trước đó phụ thuộc opioid khác.

Nguy cơ độc tính trên gan tăng khi dùng với rượu

Với người nghiện rượu mạn tính nặng, nguy cơ nhiễm độc gan tăng khi dùng quá nhiều paracetamol.

Ngừng điều trị

Các triệu chứng cai thuốc có thể xảy ra nếu ngừng dùng ULTRACET đột ngột. Các cơn hoảng sợ, lo lắng thái quá, ảo giác, dị cảm, ù tai và các triệu chứng bất thường của hệ thần kinh trung ương rất hiếm được báo cáo khi ngừng dùng tramadol hydrochloride đột ngột. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy các triệu chứng cai thuốc có thể giảm bằng cách giảm liều từ từ.

Sử dụng với các thuốc tác dụng trên hệ serotonergic

Hết sức thận trọng khi sử dụng ULTRACET trên bệnh nhân dùng cùng các thuốc tác dụng trên hệ serotonergic bao gồm các thuốc SSRI. Sử dụng đồng thời tramadol với các thuốc tác dụng trên hệ serotonergic bao gồm thuốc SSRI làm tăng nguy cơ xảy ra các biến cố bất lợi, bao gồm chứng co giật và hội chứng serotonin (xem *Tương tác thuốc*).

Suy thận

ULTRACET chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận. Với bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 30 mL/phút khuyến cáo tăng khoảng cách giữa các liều ULTRACET không vượt quá 2 viên mỗi 12 giờ.

Suy gan

Không khuyến cáo dùng ULTRACET cho bệnh nhân suy gan nặng.

Các phản ứng trên da nghiêm trọng

Rất hiếm có báo cáo về các phản ứng trên da nghiêm trọng như hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hội tử thượng bì nhiễm độc (TEN) trên bệnh nhân dùng paracetamol. Nên thông báo cho bệnh nhân những dấu hiệu của các phản ứng trên da nghiêm trọng này, và nên ngừng dùng thuốc ngay khi thấy biểu hiện đầu tiên của phát ban hay bất kỳ dấu hiệu quá mẫn khác.

Giảm natri huyết

Hiếm có báo cáo về giảm natri huyết khi sử dụng ULTRACET, thường gặp ở bệnh nhân có sẵn yếu tố nguy cơ, như bệnh nhân cao tuổi và/hoặc bệnh nhân dùng các thuốc đồng thời mà có thể gây giảm natri huyết. Trong một số báo cáo, sự giảm natri huyết này dường như là do hội chứng tiết hormone chống lợi niệu không thích hợp (SIADH) và được giải quyết bằng cách ngừng sử dụng ULTRACET và điều trị thích hợp (ví dụ hạn chế dịch). Trong khi điều trị ULTRACET, khuyến cáo theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của giảm natri huyết đối với các bệnh nhân có sẵn yếu tố nguy cơ.

Thận trọng chung

Không nên dùng quá liều ULTRACET đã được khuyến cáo.

Không nên dùng ULTRACET cùng với các thuốc khác chứa tramadol hoặc paracetamol.

Phụ nữ cho con bú

Không khuyến cáo cho con bú khi đang điều trị với tramadol do các phản ứng bất lợi nghiêm trọng tiềm năng trên trẻ bú mẹ. Những phản ứng bất lợi này bao gồm: uế oải, ngủ nhiều, khó cho ăn hoặc các bệnh lý hô hấp nghiêm trọng, thậm chí là tử vong.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Dựa trên các đặc tính dược lực học và dược động học, tramadol và paracetamol thể hiện tiềm năng tương tác dược lực học và dược động học. Các loại tương tác khác nhau, các khuyến cáo chung có liên quan và danh sách các ví dụ được mô tả dưới đây. Danh sách các ví dụ này không đầy đủ, do đó khuyến cáo tham khảo tờ thông tin sản phẩm của từng loại thuốc được dùng cùng với tramadol và paracetamol để biết các thông tin liên quan đến các con đường tương tác, nguy cơ tiềm ẩn và các hành động cụ thể liên quan đến sử dụng đồng thời.

Bảng 1. Tương tác thuốc với ULTRACET

Các chất ức chế CYP2D6	
<i>Cơ chế:</i>	Ức chế men dẫn đến giảm tốc độ chuyển hóa của tramadol.
<i>Ảnh hưởng lâm sàng:</i>	Sử dụng đồng thời ULTRACET và các chất ức chế CYP2D6 có thể dẫn đến sự gia tăng nồng độ tramadol trong huyết tương và giảm nồng độ M1 trong huyết tương, đặc biệt khi thêm chất ức chế sau khi đạt được liều ULTRACET ổn định. Vì M1 là một chất chủ vận μ-opioid mạnh hơn, giảm nồng độ M1 có thể dẫn đến giảm hiệu quả điều trị và các dấu hiệu và triệu chứng cai opioid ở bệnh nhân đã phụ thuộc về thể chất với tramadol. Tăng nồng độ tramadol có thể dẫn đến tăng hoặc kéo dài tác dụng điều trị và tăng nguy cơ đối với các biến cố bất lợi nghiêm trọng bao gồm co giật và hội chứng serotonin. Sau khi ngừng một chất ức chế CYP2D6, do tác dụng của chất ức chế giảm, nồng độ tramadol trong huyết tương sẽ giảm và nồng độ M1 trong huyết tương sẽ tăng lên, có thể dẫn đến tăng hoặc kéo dài tác dụng điều trị nhưng cũng tăng phản ứng bất lợi liên quan đến độc tính opioid và có thể gây ức chế hô hấp có khả năng dẫn đến tử vong (xem <i>Đặc tính dược lý – Đặc tính dược động học</i>).
<i>Cần thiếp:</i>	Nếu cần sử dụng đồng thời với một chất ức chế CYP2D6, theo dõi chặt chẽ bệnh nhân về các phản ứng bất lợi bao gồm các triệu chứng cai opioid, co giật và hội chứng serotonin (xem <i>Cảnh báo và Thận trọng – Chuyển hóa cực nhanh CYP2D6 của tramadol</i>). Nếu ngừng một chất ức chế CYP2D6, cần nhắc giảm liều ULTRACET cho đến khi đạt được hiệu quả ổn định của thuốc. Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về các biến cố bất lợi bao gồm suy hô hấp và an thần.
<i>Ví dụ</i>	Quinidine, fluoxetine, paroxetine, amitriptyline và bupropion.
Các chất ức chế CYP3A4	
<i>Cơ chế:</i>	Ức chế men dẫn đến giảm tốc độ chuyển hóa của tramadol.
<i>Ảnh hưởng lâm sàng:</i>	Sử dụng đồng thời ULTRACET và chất ức chế CYP3A4 có thể tăng nồng độ tramadol trong huyết tương và có thể dẫn đến một lượng thuốc lớn hơn chuyển hóa qua CYP2D6 và nồng độ M1 cao hơn. Sau khi ngừng chất ức chế CYP3A4, do tác dụng của chất ức chế giảm, nồng độ tramadol trong huyết tương sẽ giảm, dẫn đến giảm hiệu quả của opioid và có thể xuất hiện dấu hiệu và triệu chứng cai opioid ở bệnh nhân đã phụ thuộc thể chất với tramadol.
<i>Cần thiếp:</i>	Nếu cần sử dụng đồng thời, cần nhắc giảm liều ULTRACET cho đến khi đạt được hiệu quả ổn định của thuốc. Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về tăng nguy cơ các biến cố bất lợi nghiêm trọng bao gồm co giật và hội chứng serotonin, và các phản ứng bất lợi liên quan đến độc tính opioid bao gồm suy hô hấp có thể gây tử vong, đặc biệt khi thêm chất ức chế sau khi đạt được liều ULTRACET ổn định. Nếu ngừng một chất ức chế CYP3A4, cần nhắc tăng liều ULTRACET cho đến khi đạt được hiệu quả ổn định của thuốc và theo dõi bệnh nhân khi có dấu hiệu và triệu chứng cai opioid.
<i>Ví dụ</i>	Các kháng sinh nhóm macrolide (ví dụ erythromycin), các thuốc kháng nấm nhóm azole (ví dụ ketoconazole), các chất ức chế protease (ví dụ ritonavir).
Các chất gây cảm ứng CYP3A4	
<i>Cơ chế:</i>	Cảm ứng men dẫn đến tăng tốc độ chuyển hóa của tramadol.
<i>Ảnh hưởng lâm sàng:</i>	Sử dụng đồng thời ULTRACET với một chất gây cảm ứng CYP3A4 có thể giảm nồng độ tramadol trong huyết tương, dẫn đến giảm hiệu quả hoặc khởi phát hội chứng cai thuốc ở bệnh nhân phụ thuộc thể chất với tramadol. Sau khi ngừng một chất gây cảm ứng CYP3A4, do tác dụng của chất gây cảm ứng giảm xuống, nồng độ tramadol trong huyết tương sẽ tăng lên, có thể làm tăng hoặc kéo dài cả tác dụng điều trị và phản ứng bất lợi, và có thể gây suy hô hấp nghiêm trọng, co giật và hội chứng serotonin.
<i>Cần thiếp:</i>	Nếu cần sử dụng đồng thời, cần nhắc tăng liều ULTRACET cho đến khi đạt được hiệu quả ổn định của thuốc. Theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu cai opioid. Nếu ngừng sử dụng một chất gây cảm ứng CYP3A4, cần nhắc giảm liều ULTRACET và theo dõi các cơn co giật và hội chứng serotonin, và các dấu hiệu an thần và suy hô hấp. Bệnh nhân đang dùng carbamazepine, một chất cảm ứng CYP3A4, tác dụng giảm đau của tramadol có thể bị giảm đáng kể. Do carbamazepine làm tăng chuyển hóa tramadol và do nguy cơ co giật liên quan đến tramadol, không khuyến cáo dùng đồng thời ULTRACET và carbamazepine.
<i>Ví dụ</i>	Rifampin, carbamazepine, phenytoin.
Các benzodiazepine và các chất ức chế thần kinh trung ương khác (CNS), bao gồm cả rượu	
<i>Cơ chế:</i>	Tác dụng dược lực học hiệp đồng cộng hoặc hiệp đồng tăng cường.
<i>Ảnh hưởng lâm sàng:</i>	Sử dụng đồng thời tramadol với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, chẳng hạn như các benzodiazepine và thuốc an thần/gây ngủ khác, các thuốc gây mê, các phenothiazine, thuốc an thần, các opioid hoặc rượu, có thể gây ra tác dụng ức chế thần kinh trung ương cộng hợp, như an thần quá mức và suy hô hấp. Nếu cần thiết về mặt lâm sàng sử dụng đồng thời ULTRACET với một thuốc ức chế thần kinh trung ương, cần kê đơn liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian dùng thuốc tối thiểu với cả hai loại thuốc, và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về các dấu hiệu của suy hô hấp. Do tác dụng dược lực học hiệp đồng cộng, sử dụng đồng thời các thuốc nhóm benzodiazepine hoặc các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác, bao gồm rượu, có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, ức chế hô hấp, an thần quá mức, hôn mê và tử vong.
<i>Cần thiếp:</i>	Chỉ kê đơn đồng thời các loại thuốc này cho những bệnh nhân mà các lựa chọn điều trị thay thế là không đủ. Giới hạn liều lượng và thời gian đến mức tối thiểu cần thiết. Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về các dấu hiệu của suy hô hấp và an thần (xem <i>Cảnh báo và Thận trọng</i>).
<i>Ví dụ</i>	Các benzodiazepine và các thuốc an thần/gây ngủ khác, các thuốc an thần, thuốc giãn cơ, các thuốc gây mê toàn thân, các opioid khác, rượu.
Các thuốc tác dụng trên hệ serotonergic	
<i>Cơ chế:</i>	Tác dụng dược lực học hiệp đồng cộng hoặc hiệp đồng tăng cường.
<i>Ảnh hưởng lâm sàng:</i>	Sử dụng đồng thời tramadol với các thuốc tác dụng trên hệ serotonergic làm tăng nguy cơ hội chứng serotonin.

• Giấc mơ bất thường có thể bao gồm các biến cố bất lợi sau đây khi áp dụng: ác mộng, và/hoặc giấc mơ bất thường

• Tăng men gan có thể bao gồm các biến cố bất lợi sau đây khi áp dụng: tăng alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase, tăng men gan, bất thường alanine aminotransferase, và/hoặc bất thường men gan

• Rối loạn tiêu tiện có thể bao gồm các biến cố bất lợi sau đây khi áp dụng: tiêu khô, bí tiểu, tiêu dật và/hoặc giảm tần suất tiêu tiện.

Phản ứng bất lợi chỉ được báo cáo với tramadol

Bảng 5 liệt kê các phản ứng bất lợi liên quan đến một thành phần hoạt chất, tramadol, được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc kinh nghiệm sau khi lưu hành tramadol nhưng không được báo cáo bởi bất kỳ bệnh nhân nào được điều trị bằng ULTRACET trong các thử nghiệm lâm sàng của ULTRACET.

Bảng 5. Phản ứng bất lợi được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc kinh nghiệm sau khi lưu hành Tramadol

Phản loại hệ cơ quan	
Phản ứng bất lợi	
Rối loạn hệ miễn dịch	
Phản ứng phản vệ	
Hội chứng Stevens-Johnson	
Hoại tử thượng bì nhiễm độc	
Rối loạn tâm thần	
Cảm xúc không ổn định	
Mê sảng	
Ý định tự sát	
Rối loạn hệ thần kinh	
Tăng trương lực cơ	
Rối loạn vận động	
Hội chứng serotonin	
Rối loạn lời nói	
Rối loạn mắt	
Giãn đồng tử	
Rối loạn mạch	
Hạ huyết áp tư thế	
Rối loạn gan mật	
Viêm gan	
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại vị trí đưa thuốc	
Rối loạn dáng đi	
Các xét nghiệm	
Kéo dài thời gian prothrombin	

Dữ liệu sau khi lưu hành thuốc

Ngoài các phản ứng bất lợi được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và được liệt kê ở trên, các phản ứng bất lợi sau đây đã được báo cáo theo kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc (Bảng 6). Các tần suất được đưa ra theo quy ước sau:

Rất thường gặp	≥1/10
Thường gặp	≥1/100 và <1/10
Ít gặp	≥1/1000 và <1/100
Hiếm gặp	≥1/10000 và <1/1000
Rất hiếm gặp	<1/10000
Chưa rõ	(không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)

Trong Bảng 6, các phản ứng bất lợi được trình bày theo phân loại tần suất dựa trên tỷ lệ báo cáo tự phát.

Bảng 6. Các phản ứng bất lợi được xác định trong giai đoạn sau khi lưu hành ULTRACET theo phân loại tần suất được ước tính từ tỷ lệ báo cáo tự phát

Phản loại hệ cơ quan	
Tần suất: Phản ứng bất lợi	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Chưa rõ, Hạ natri máu/hội chứng tiết hormone chống lợi niệu không thích hợp	
Rối loạn hệ miễn dịch	
Rất hiếm gặp, Hồng ban nhiễm sắc cố định	

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng bất lợi gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

Vô tình uống thuốc

Vô tình uống tramadol có thể dẫn đến suy hô hấp và co giật do dùng quá liều tramadol. Đã có báo cáo suy hô hấp và co giật ở một trẻ em sau khi uống một viên duy nhất.

Tử vong do quá liều tramadol cũng đã được báo cáo.

Triệu chứng và dấu hiệu

ULTRACET là thuốc phối hợp. Biểu hiện lâm sàng của dùng thuốc quá liều có thể bao gồm các dấu hiệu và triệu chứng của độc tính tramadol, độc tính paracetamol hay cả hai. Triệu chứng đầu tiên khi dùng quá liều tramadol có thể bao gồm suy hô hấp và/hoặc co giật. Triệu chứng đầu tiên xuất hiện trong vòng 24 giờ đầu khi dùng quá liều paracetamol có thể bao gồm: kích ứng đường tiêu hóa, chán ăn, buồn nôn, nôn, khó chịu, nhợt nhạt và toát mồ hôi.

Tramadol

Hậu quả nghiêm trọng của dùng tramadol quá liều là suy hô hấp, ngủ lịm, hôn mê, co giật, ngừng tim và tử vong.

Ngoài ra, đã có báo cáo các trường hợp kéo dài QT khi quá liều.

Paracetamol

Dùng liều rất cao paracetamol có thể gây độc cho gan trên một số bệnh nhân. Các triệu chứng sớm có thể xảy ra sau khi gan bị tổn thương do quá liều paracetamol gồm: kích ứng đường tiêu hóa, chán ăn, buồn nôn, nôn, khó chịu, nhợt nhạt, và toát mồ hôi. Các triệu chứng nhiễm độc gan trên lâm sàng và cận lâm sàng có thể xuất hiện 48 đến 72 giờ sau khi uống thuốc.

Điều trị

Quá đơn hoặc đa liều ULTRACET có thể gây tử vong do quá liều nhiều thuốc, vì thế nếu có thể, khuyến cáo có hội chẩn của các chuyên gia.

Mặc dù naloxone giải quyết được một số, nhưng không phải tất cả, các triệu chứng do dùng quá liều tramadol, nguy cơ co giật cũng tăng lên khi dùng naloxone. Dựa vào kinh nghiệm khi sử dụng tramadol, lọc máu dự kiến không hiệu quả trong xử trí quá liều vì nó thải trừ dưới 7% lượng thuốc uống vào trong vòng 4 giờ lọc.

Khi điều trị quá liều ULTRACET, trước hết phải đảm bảo thông khí đầy đủ song song với các điều trị hỗ trợ chung khác. Do các chiến lược kiểm soát quá liều liên tục phát triển, nên liên hệ với trung tâm chống độc (nếu có) để xác định các khuyến cáo mới nhất về điều trị quá liều. Nguyên nhân y khoa gây hạ huyết áp thường là giảm thể tích máu và cần bù sung dịch đầy đủ. Nên sử dụng các thuốc gây co mạch và các biện pháp hỗ trợ khác nếu có chỉ định. Khi cần thiết, nên đặt ống thông nội khí quản để hỗ trợ hô hấp.

Trên bệnh nhân người lớn và trẻ em, bất cứ trường hợp nào đã uống một lượng chưa biết rõ paracetamol hoặc nghi ngờ hay không chắc chắn về thời gian dùng thuốc, nên xác định nồng độ paracetamol trong huyết tương và điều trị bằng acetylcysteine. Nếu không thể định lượng được nồng độ và ước tính đã uống paracetamol vượt quá 7,5 đến 10 g ở người lớn và thanh thiếu niên, hoặc 150 mg/kg ở trẻ em thì nên bắt đầu điều trị với N-acetylcysteine và tiếp tục cho đến khi hoàn tất liệu trình điều trị.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Tên hóa học

Tramadol hydrochloride

(±)cis-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol hydrochloride.

Paracetamol

N-acetyl-p-aminophenol (4-hydroxyacetanilide).

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: Thuốc giảm đau, opioid kết hợp với thuốc giảm đau không opioid.

Mã ATC: N02AJ13

Tác dụng dược lực học

Tramadol là thuốc giảm đau trung ương. Ít nhất hai cơ chế bổ sung dường như phù hợp: gắn kết của chất gốc và chất chuyển hóa M1 với thụ thể μ-opioid và ức chế nhẹ sự tái hấp thu của norepinephrine và serotonin.

Paracetamol là thuốc giảm đau trung ương khác. Chưa xác định rõ cơ chế và vị trí tác dụng giảm đau chính xác của thuốc này.

Khi đánh giá trên mô hình động vật tiêu chuẩn, sự phối hợp tramadol và paracetamol cho thấy có tác dụng hiệp đồng tăng cường.

Đặc tính dược động học

Tính chất chung

Tramadol được dùng ở dạng racemic và các dạng [-] và [+] của cả tramadol và M1 được tìm thấy trong hệ tuần hoàn. Dược động học của tramadol và paracetamol trong huyết tương sau khi uống một viên ULTRACET được chỉ ra trong Bảng 7. Tramadol hấp thu chậm hơn và thời gian bán thải dài hơn so với paracetamol.

Sau khi uống một liều đơn viên phối hợp Tramadol/Paracetamol (37,5 mg/325 mg), nồng độ đỉnh trong huyết tương của [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] là 64,3/55,5 ng/mL đạt được sau 1,8 giờ và của paracetamol là 4,2 mcg/mL đạt được sau 0,9 giờ. Thời gian bán thải t_{1/2} trung bình của [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] là 5,1/4,7 giờ và của paracetamol là 2,5 giờ.

Nghiên cứu dược động học trên người tình nguyện khi uống đơn hay đa liều ULTRACET cho thấy không có sự tương tác thuốc đáng kể giữa tramadol và paracetamol.

Bảng 7. Tóm tắt các thông số dược động học trung bình (±SD) của các đồng phân (+) và (-) của Tramadol và M1 và paracetamol trên người tình nguyện sau khi uống đơn liều một viên nén phối hợp Tramadol/Paracetamol (37,5 mg/325 mg)

Thông số*	(+) - 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 (0,8)
t _{max} (giờ)	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 _{1/2} (giờ)	5,1 (1,4)	4,7 (1,2)	7,8 (3,0)	6,2 (1,6)	2,5 (0,6)

* Với Paracetamol, C_{max} được tính theo mcg/mL

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của tramadol hydrochloride khoảng 75% sau khi uống đơn liều 100 mg viên nén tramadol. Nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình của racemic tramadol và M1 sau khi uống hai viên nén ULTRACET ở người lớn khỏe mạnh đạt được lần lượt sau khoảng 2 và 3 giờ.

	của tramadol có thể bị giảm đáng kể. Do carbamazepine làm tăng chuyển hóa tramadol và do nguy cơ có giải liên quan đến tramadol, không khuyến cáo dùng đồng thời ULTRACET và carbamazepine.
Ví dụ	Ritampin, carbamazepine, phenytoin.
Các benzodiazepine và các chất ức chế thần kinh trung ương khác (CNS), bao gồm cả rượu	
Cơ chế	Tác dụng được lực học hiệp đồng cộng hoặc hiệp đồng tăng cường.
Ảnh hưởng lâm sàng	Sử dụng đồng thời tramadol với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, chẳng hạn như các benzodiazepine và thuốc an thần/gây ngủ khác, các thuốc gây mê, các phenothiazine, thuốc an thần, các opioid hoặc rượu, có thể gây ra tác dụng ức chế thần kinh trung ương cộng hợp, như an thần quá mức và suy hô hấp. Nếu cần thiết và một tâm sáng sử dụng đồng thời ULTRACET với một thuốc ức chế thần kinh trung ương, cần kê đơn liều thấp nhất có hiệu quả và thời gian dùng thuốc tối thiểu với cả hai loại thuốc, và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về các dấu hiệu của suy hô hấp.
	Do tác dụng được lực học hiệp đồng cộng, sử dụng đồng thời các thuốc nhóm benzodiazepine hoặc các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác, bao gồm rượu, có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, ức chế hô hấp, an thần quá mức, hôn mê và tử vong.
Cần thiết:	Chỉ kê đơn đồng thời các loại thuốc này cho những bệnh nhân mà các lựa chọn điều trị thay thế là không đủ. Giới hạn liều lượng và thời gian dùng thuốc tối thiểu cần thiết. Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về các dấu hiệu của suy hô hấp và an thần (xem Cảnh báo và Thận trọng).
Ví dụ	Các benzodiazepine and các thuốc an thần/gây ngủ khác, các thuốc an thần, thuốc giãn cơ, các thuốc gây mê toàn thân, các opioid khác, rượu.
Các thuốc tác dụng trên hệ serotonergic	
Cơ chế	Tác dụng được lực học hiệp đồng cộng hoặc hiệp đồng tăng cường.
Ảnh hưởng lâm sàng:	Sử dụng đồng thời tramadol với các thuốc tác dụng trên hệ serotonergic làm tăng nguy cơ gặp biến cố bất lợi, bao gồm co giật và hội chứng serotonin.
Cần thiết:	Thận trọng khi dùng ULTRACET ở các bệnh nhân đang dùng thuốc tác dụng trên hệ serotonergic và theo dõi các dấu hiệu của biến cố bất lợi. Ngừng sử dụng ULTRACET nếu nghi ngờ hội chứng serotonin.
Ví dụ	Các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI), các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrine (SNRI), các thuốc chống trầm cảm ba vòng (TCA), các triptan, các thuốc đối kháng thụ thể 5-HT ₃ , các thuốc tác động trên hệ dẫn truyền thần kinh serotonin (ví dụ, mirtazapine và trazodone) và một số thuốc giãn cơ (ví dụ, cyclobenzaprine, metaxalone).
Các thuốc ức chế Monoamine Oxidase (MAOI)	
Cơ chế:	Tác dụng được lực học hiệp đồng cộng hoặc hiệp đồng tăng cường.
Ảnh hưởng lâm sàng:	Chống chỉ định sử dụng đồng thời ULTRACET với MAOI, hoặc sử dụng trong vòng 14 ngày sau khi ngừng sử dụng các thuốc này, do tăng nguy cơ co giật và hội chứng serotonin (xem Chống chỉ định).
	Tương tác của MAOI với opioid có thể biểu hiện dưới dạng hội chứng serotonin (xem Cảnh báo và Thận trọng - sử dụng với các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin) hoặc độc tính của opioid (ví dụ, suy hô hấp, hôn mê) (xem Cảnh báo và Thận trọng - Suy hô hấp).
Cần thiết:	Không sử dụng đồng thời ULTRACET ở bệnh nhân đang dùng các thuốc MAOI, hoặc trong vòng 14 ngày sau khi ngừng sử dụng các thuốc này.
Ví dụ	Phenelzine, tranylcypromine, linezolid.
Warfarin	
Ảnh hưởng lâm sàng:	Khi thích hợp về mặt y khoa, nên đánh giá định kỳ thời gian prothrombin khi dùng đồng thời ULTRACET và những thuốc này do có báo cáo về tăng INR (International Normalized Ratio-chỉ số bình thường hóa quốc tế) ở một số bệnh nhân.
	Giám sát sau khi lưu hành tramadol cho thấy hiếm có các báo cáo về thay đổi tác dụng của warfarin, bao gồm cả tăng thời gian prothrombin.
	Đã có một số báo cáo cho thấy paracetamol có thể gây giảm prothrombin máu khi dùng với các chất giống như warfarin.
Cần thiết:	Giám sát thời gian prothrombin của các bệnh nhân đang sử dụng warfarin và các dấu hiệu của tương tác và điều chỉnh liều của warfarin nếu cần.
Cimetidine	
Ảnh hưởng lâm sàng:	Sử dụng đồng thời tramadol và cimetidine không làm thay đổi đáng kể được động học của tramadol về mặt lâm sàng.

PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có thai

Tramadol đi qua nhau thai.

Không có nghiên cứu đầy đủ và có đối chứng trên phụ nữ có thai.

Chưa xác định được tính an toàn khi sử dụng cho phụ nữ có thai.

Sử dụng opioid trong quá trình sinh con có thể gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh.

Sử dụng kéo dài ULTRACET hoặc các opioid khác trong thai kỳ có thể dẫn đến hội chứng cai opioid ở trẻ sơ sinh. Nguy cơ này đặc biệt tăng lên trong ba tháng cuối của thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

Khuyến cáo không dùng ULTRACET cho phụ nữ cho con bú vì tính an toàn đối với trẻ nhỏ và trẻ sơ sinh vẫn chưa được nghiên cứu.

Tramadol chịu sự chuyển hóa đa hình giống như codeine, với những người chuyển hóa cực nhanh các cơ chất của CYP2D6 sẽ có khả năng bị phơi nhiễm với nồng độ đe dọa tính mạng của O-desmethyltramadol (M1). Ít nhất một trường hợp tử vong đã được báo cáo ở một trẻ bú sữa mẹ, bị phơi nhiễm với nồng độ morphine cao trong sữa mẹ vì người mẹ là một người chuyển hóa cực nhanh codeine. Trẻ bú sữa từ mẹ chuyển hóa cực nhanh đang sử dụng ULTRACET, có khả năng bị phơi nhiễm với nồng độ cao của M1 và bị suy hô hấp đe dọa tính mạng. Vì lý do này, khuyến cáo không cho con bú trong quá trình điều trị với ULTRACET.

Khả năng sinh sản

Chưa đánh giá được ảnh hưởng của tramadol hoặc phối hợp tramadol/paracetamol trên khả năng sinh sản ở người.

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

Tramadol có thể gây buồn ngủ hoặc chóng mặt, những triệu chứng này có thể bị tăng cường bởi rượu hoặc các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác. Nếu bị ảnh hưởng, bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc. Thuốc này có thể làm suy giảm chức năng nhận thức và có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe an toàn của bệnh nhân. Khi được kê đơn thuốc này, bệnh nhân cần được thông báo:

- Thuốc có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe
- Không lái xe cho đến khi bạn biết thuốc này ảnh hưởng đến bạn như thế nào
- Lái xe trong khi chịu ảnh hưởng của thuốc này là một sự vi phạm
- Tuy nhiên, bạn sẽ không vi phạm (được gọi là "bảo vệ theo luật") nếu:
 - Thuốc đã được kê đơn để điều trị một vấn đề y tế hoặc nhà khoa và
 - Bạn đã uống theo hướng dẫn của người kê đơn và tờ thông tin kèm theo thuốc và
 - Nó không ảnh hưởng đến khả năng lái xe an toàn của bạn.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Trong suốt phần này, các phản ứng bất lợi được trình bày. Phản ứng bất lợi là những biến cố bất lợi đã được coi là có liên quan hợp lý đến sử dụng tramadol hydrochloride/paracetamol dựa trên đánh giá toàn diện về thông tin biến cố bất lợi hiện có. Mỗi quan hệ nhân quả với tramadol hydrochloride/paracetamol không thể được thiết lập một cách đáng tin cậy trong các trường hợp riêng lẻ. Hơn nữa, vì các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện khác nhau, tỷ lệ phản ứng bất lợi quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể được so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực hành lâm sàng.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng

Tính an toàn của ULTRACET được đánh giá trên 3.175 bệnh nhân, từ 16 đến 90 tuổi, tham gia vào tổng số 21 thử nghiệm lâm sàng trong đó 20 thử nghiệm mù đôi, có đối chứng (nghĩa là, đối chứng với giả dược hoặc thuốc có hoạt tính hoặc cả hai) và 1 thử nghiệm là nhân mô không có nhóm chứng. Hai mươi thử nghiệm mù đôi, có đối chứng này bao gồm 11 thử nghiệm dùng đa liều và 9 thử nghiệm dùng đơn liều. Thời gian điều trị trong khoảng từ một liều đến 23 tháng. Tất cả bệnh nhân dùng ít nhất một liều ULTRACET và cung cấp dữ liệu an toàn.

Dữ liệu mù đôi có đối chứng giả dược - các phản ứng bất lợi được báo cáo với tần suất ≥ 1%.

Mười sáu trong số 21 thử nghiệm lâm sàng là mù đôi, đối chứng giả dược với thời gian điều trị trong khoảng từ một liều đến 91 ngày. Các phản ứng bất lợi được xác định từ tất cả 21 thử nghiệm lâm sàng và được báo cáo trong 16 thử nghiệm lâm sàng mù đôi có đối chứng giả dược ở ≥1% bệnh nhân điều trị bằng ULTRACET (N = 1.669) và có tỷ lệ mắc cao hơn tỷ lệ ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (N = 1.531), được thể hiện trong Bảng 2. Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất từ 16 thử nghiệm đối chứng giả dược (> 5% bệnh nhân) là buồn nôn, chóng mặt, nôn, đau đầu, buồn ngủ và táo bón.

Bảng 2. Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở ≥1% số bệnh nhân được điều trị bằng ULTRACET và có tỷ lệ mắc cao hơn so với giả dược trong 16 thử nghiệm lâm sàng mù đôi, đối chứng với giả dược của ULTRACET

	ULTRACET % (N=1.669)	Giả dược % (N=1.531)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		
Giảm thêm ăn	1,4	0,3
Rối loạn tâm thần		
Mất ngủ	2,0	1,0
Rối loạn hệ thần kinh trung ương		
Chóng mặt	9,5	3,3
Đau đầu	8,1	7,5
Buồn ngủ	7,3	2,2
Rối loạn tiêu hóa		
Buồn nôn	17,7	7,9
Nôn	8,5	3,9

Tính chất chung

Tramadol được dùng ở dạng racemic và các dạng [-] và [+] của cả tramadol và M1 được tìm thấy trong hệ tuần hoàn. Được động học của tramadol và paracetamol trong huyết tương sau khi uống một viên ULTRACET được chỉ ra trong Bảng 7. Tramadol hấp thu chậm hơn và thời gian bán thải dài hơn so với paracetamol.

Sau khi uống một liều đơn viên phối hợp Tramadol/Paracetamol (37,5 mg/325 mg), nồng độ đỉnh trong huyết tương của [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] là 64,3/55,5 ng/mL, đạt được sau 1,8 giờ và của paracetamol là 4,2 mg/mL, đạt được sau 0,9 giờ. Thời gian bán thải t_{1/2} trung bình của [(+)-Tramadol/(-)-Tramadol] là 5,1/4,7 giờ và của paracetamol là 2,5 giờ.

Nghiên cứu được động học trên người tình nguyện khi uống đơn hay đa liều ULTRACET cho thấy không có sự tương tác thuốc đáng kể giữa tramadol và paracetamol.

Bảng 7. Tóm tắt các thông số được động học trung bình (±SD) của các đồng phân (+) và (-) của Tramadol và M1 và paracetamol trên người tình nguyện sau khi uống đơn liều một viên nén phối hợp Tramadol/Paracetamol (37,5 mg/325 mg)

Thông 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 (0,8)
t _{max} (giờ)	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 _{1/2} (giờ)	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 mg/mL.

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của tramadol hydrochloride khoảng 75% sau khi uống đơn liều 100 mg viên nén tramadol. Nồng độ đỉnh trong huyết tương trung bình của racemic tramadol và M1 sau khi uống hai viên nén ULTRACET ở người lớn khỏe mạnh đạt được lần lượt sau khoảng 2 và 3 giờ.

Hấp thu của paracetamol sau khi uống ULTRACET là nhanh, gần như hoàn toàn và xảy ra chủ yếu ở ruột non. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của paracetamol đạt được trong vòng 1 giờ và không bị ảnh hưởng khi uống cùng tramadol.

Ảnh hưởng của thức ăn

Uống ULTRACET cùng với thức ăn không có ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ đỉnh trong huyết tương hay mức độ hấp thu của tramadol hoặc paracetamol, vì vậy có thể uống ULTRACET không phụ thuộc vào bữa ăn.

Phân bố

Thể tích phân bố của tramadol sau khi tiêm tĩnh mạch liều 100 mg trên nam và nữ tương ứng là 2,6 và 2,9 L/kg. Khoảng 20% tramadol gắn kết với protein trong huyết tương người.

Paracetamol dường như phân bố rộng, hầu hết trong các mô của cơ thể trừ mô mỡ. Thể tích phân bố biểu kiến khoảng 0,9 L/kg.

Một tỷ lệ nhỏ tương đối (khoảng 20%) paracetamol gắn kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Dữ liệu nồng độ trong huyết tương của tramadol và chất chuyển hóa M1 của nó đo được sau khi người tình nguyện uống ULTRACET cho thấy không khác nhau đáng kể so với khi uống một viên tramadol.

Khoảng 30% liều được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không thay đổi, trong khi đó khoảng 60% liều được thải trừ dưới dạng các chất chuyển hóa. Con đường chuyển hóa chủ yếu dường như là khử nhóm methyl ở vị trí N- và O- và phản ứng liên hợp glucuronide hoặc sulfat ở gan. Tramadol được chuyển hóa mạnh qua nhiều con đường, bao gồm qua CYP2D6. Bệnh nhân chuyển hóa cực nhanh CYP2D6 có thể chuyển đổi tramadol thành chất chuyển hóa có hoạt tính (M1) nhanh hơn và hoàn toàn hơn những bệnh nhân khác (xem **Cảnh báo và Thận trọng: Chuyển hóa cực nhanh CYP2D6 của Tramadol**). Sự phổ biến của kiểu gen CYP2D6 này khác nhau trong quần thể và đã được báo cáo trong tài liệu khoa học với phạm vi từ 1% đến 10% ở người Mỹ gốc Phi, người Mỹ da trắng, người Châu Á và Châu Âu (bao gồm những nghiên cứu riêng biệt ở Hy Lạp, Hungary và Bắc Âu) đạt tới 29% ở người Châu Phi/Ethiopi.

Paracetamol được chuyển hóa chủ yếu ở gan bằng cơ chế động học bậc nhất và theo ba con đường chính riêng biệt:

- liên hợp với glucuronide;
- liên hợp với sulfat; và
- oxy hóa thông qua men cytochrom P450

Thải trừ

Tramadol và chất chuyển hóa của nó thải trừ chủ yếu qua thận. Thời gian bán thải trong huyết tương của racemic tramadol và M1 tương ứng khoảng 6 và 7 giờ. Thời gian bán thải trong huyết tương của racemic tramadol từ khoảng 6 giờ đến 7 giờ khi dùng ULTRACET đa liều.

Thời gian bán thải của paracetamol khoảng 2 đến 3 giờ ở người lớn. Thời gian bán thải ngắn hơn một ít ở trẻ em và dài hơn một ít ở bệnh nhân xơ gan và trẻ sơ sinh. Paracetamol được thải trừ khỏi cơ thể chủ yếu qua liên hợp với glucuronide và sulfat tùy thuộc vào liều uống. Dưới 9% paracetamol được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

THÔNG TIN PHI LÂM SÀNG

Phối hợp Tramadol/ Paracetamol

Chưa có nghiên cứu trong phòng thí nghiệm hoặc trên động vật được tiến hành với thuốc phối hợp (tramadol và paracetamol) để đánh giá về tính gây ung thư, đột biến gen hay ảnh hưởng đến khả năng sinh sản.

Không quan sát thấy tác dụng gây quái thai liên quan đến thuốc khi thử trên chuột cống uống phối hợp tramadol và paracetamol. Thuốc phối hợp tramadol và paracetamol được chứng minh gây độc với phôi và bào thai trên chuột cống ở liều độc trên mẹ (50/434 mg/kg tramadol/ paracetamol), liều gấp 8,3 lần liều tối đa của người, nhưng không gây quái thai ở mức liều này. Độc tính trên phôi thai và bào thai bao gồm giảm khối lượng bào thai và tăng thừa xương sườn. Liều độc tính trên mẹ thấp hơn và ít nghiêm trọng hơn (10/87 và 25/217 mg/kg tramadol/ paracetamol) không gây độc trên phôi thai hoặc bào thai.

Tramadol Hydrochloride

Tính gây ung thư và đột biến gen

Tăng không đáng kể nhưng có ý nghĩa thống kê ở 2 loại khối u phổ biến ở chuột, phổi và gan, được quan sát trong một nghiên cứu về tính gây ung thư trên chuột nhắt, đặc biệt ở chuột nhắt già (dùng liều uống lên đến 30 mg/kg trong khoảng 2 năm, mặc dù nghiên cứu không dùng liều dung nạp tối đa). Sự phát hiện này không được cho là có nguy cơ trên người. Không có phát hiện tương tự trong các nghiên cứu gây ung thư trên chuột cống.

Tramadol không gây đột biến gen trong các thử nghiệm hoạt hóa microsom trên Ames *Salmonella*, định lượng tế bào CHO/HPRT trên động vật có vú, định lượng u bạch huyết trên chuột nhắt (trong điều kiện không có sự xúc tác chuyển hóa), thử nghiệm đột biến gen trội gây chết trên chuột nhắt, thử nghiệm về sự thay đổi nhiễm sắc thể trên chuột gặm nhấm Trung Quốc, thử nghiệm về nhân tế bào tủy xương trên chuột nhắt và chuột gặm nhấm hamster Trung Quốc.

Kết quả gây đột biến gen yếu đi xảy ra khi có sự hiện diện của chất xúc tác cho quá trình chuyển hóa khi định lượng u bạch huyết ở chuột nhắt và thử nghiệm nhân tế bào của chuột cống. Nhìn chung, từ giá trị của bảng chứng của các thử nghiệm này cho thấy liều tramadol không có nguy cơ gây độc gen ở người.

Khả năng sinh sản

Không quan sát thấy ảnh hưởng đến khả năng sinh sản khi dùng tramadol với liều uống lên đến 50 mg/kg cho chuột cống đực và 75 mg/kg cho chuột cống cái.

Tác dụng lên sự sinh sản

Tramadol được đánh giá trong các nghiên cứu chu sinh và sau sinh trên chuột cống. Chuột con giảm cân khi chuột mẹ uống liều 50 mg/kg hoặc cao hơn (bảng ông thống đa dạng), và sự sống còn của chuột con giảm sớm trong thời kỳ bú mẹ khi chuột mẹ uống liều 80 mg/kg (gấp 6 đến 10 lần liều tối đa của người). Không quan sát thấy độc tính trên chuột con khi chuột mẹ uống liều 8, 10, 20, 25 hay 40 mg/kg. Độc tính trên chuột mẹ được quan sát thấy ở tất cả mức liều của tramadol trong nghiên cứu này, nhưng chỉ ảnh hưởng rõ ràng đến chuột con ở liều cao hơn, liều mà độc tính trên chuột mẹ nghiêm trọng hơn nhiều.

TÍNH TƯƠNG KÝ

Chưa được biết.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

Do có nguy cơ liên quan đến uống nhầm, sử dụng sai và lạm dụng thuốc, khuyến bệnh nhân bảo quản ULTRACET an toàn, ở nơi không dễ tiếp cận bởi người khác.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Ví chứa 10 viên nén bao phim; Hộp chứa 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 6 vỉ.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG, XỬ LÝ VÀ HỦY BỎ

Thuốc ULTRACET này không được sử dụng nên được xử lý phù hợp với yêu cầu của địa phương.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại: Janssen Cilag S.P.A.

Via C. Janssen (loc. Borgo S. Michele)-04100 Latina (LT), Ý.

Cơ sở đăng ký: JANSSEN-CILAG Ltd., Thái Lan

Mọi câu hỏi/Báo cáo tác dụng ngoại ý/ Than phiền chất lượng sản phẩm xin liên hệ:

VPDD Janssen-Cilag Ltd., TP Hồ Chí Minh

ĐT: +84 28 38214828

E-mail: jacvndrugsafety@its.jti.com

Tài liệu tham khảo: CCDS 11Jul2019 & UK SmPC 01Oct2019 & công văn DAV số 5410/QLĐ-DK, ngày 16/04/2019

Phiên bản: PI_Ultracet (Italy site)_CCDS 11Jul2019_v1

Ngày sửa đổi: 10/04/2020

Janssen