



"生達"立除痛膜衣錠37.5毫克/325毫克 Utraphen F.C. Tablets 37.5mg/325mg "Standard" (Tramadol HCl + Acetaminophen)

衛署藥製字 第 057777 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-03-14

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Utraphen 口服錠含有tramadol hydrochloride 37.5mg及acetaminophen (N-acetyl-paminophenol) 325mg。

1.2 賦形劑

Microcrystalline Cellulose, Starch 1500, Sodium Starch Glycolate, Magnesium Stearate, Purified Water, Opadry 85F12347yellow)

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

淡黃色，膠囊狀膜衣錠，一面刻"STD"，另一面刻"755"。

2 適應症

使用非鴉片類止痛劑無效的中度至嚴重性疼痛。

3 用法及用量

3.1 用法用量

劑量—成人及16歲(含)以上兒童

本品最大單次劑量為每四至六小時服用一至兩錠，視需要減輕疼痛，一天最多服用八錠。

停止治療

戒除症狀可藉由逐漸減少藥物而緩解(參見警語及注意事項—停止治療)。

3.3 特殊族群用法用量

特殊族群

尚未確定12歲至未滿16歲兒童使用本品的安全性。

老年人(65歲(含)以上)未發現65歲和65歲以上的病人使用本品之安全性和藥物動力學與較年輕者有差異。

腎功能不全 肌酐廓清率小於30 mL/min的病人，建議增加Tramadol/Acetaminophen複方錠劑的給藥間隔，每12小時不要超

兩錠。

肝功能不全 Tramadol/Acetaminophen複方錠劑不建議用於嚴重肝功能不全的病人。

用法

Tramadol/Acetaminophen複方錠劑為口服使用。

Tramadol/Acetaminophen複方錠劑可與食物併服或不與食物併服。

4 禁忌

(依文獻刊載)

Tramadol/Acetaminophen複方錠劑禁用於：

- 之前曾對tramadol、acetaminophen、本品其它成份或鴉片過敏的病人。
- 發生酒精、助眠藥、麻醉藥、中樞作用止痛劑、鴉片或精神藥物急性中毒時。
- 同時或過去14天內使用單胺氧化酶抑制劑 (MAOIs) 的病人。
- 發生顯著呼吸抑制的病人。

5 警語及注意事項

(依文獻記載)

5.1 警語/注意事項

(1) 應謹慎使用於未滿12歲兒童，當臨床效益大於風險時方可考慮使用。

(2) 應謹慎使用於未滿18歲之扁桃腺及腺樣體切除術後止痛。

(3) 應謹慎使用於肥胖、具有阻塞型睡眠呼吸中止症、嚴重肺部疾病等情形之病人，因可能增加嚴重呼吸問題之風險。

(4) 用藥期間不建議哺乳，因可能對哺餵之嬰兒產生嚴重不良反應，包括：異常嗜睡、哺乳困難或嚴重呼吸問題。

(5) 兒童發生危及生命的呼吸抑制之其他風險因子：

使用tramadol的兒童曾發生危及生命的呼吸抑制和死亡。根據CYP2D6基因型，tramadol的代謝可能會受到影響，因而導致活性代謝物的暴露量增加。根據tramadol的上市後報告，年齡未滿12歲的兒童可能更容易受到tramadol的呼吸抑制作用影響。此外，有阻塞型睡眠呼吸中止症且使用鴉片類藥物治療扁桃腺/或腺樣體切除術後止痛的兒童，可能會對呼吸抑制作用特別敏感。

對於有其他風險因子而可能增加對tramadol呼吸抑制作用敏感度的未滿18歲青少年，因為有危及生命的呼吸抑制和死亡的風險，應避免使用。風險因子包括換氣不足相關狀況，如術後狀況、阻塞型睡眠呼吸中止症和併用其他會引發呼吸抑制的藥物。如同成人，為青少年處方鴉片類藥物時，醫療人員應選擇最低劑量並使用最短治療時間，告知病人和照顧者鴉片類藥物過量的相關風險和徵兆。

血清素症候群 (serotonin syndrome)

曾有併用opioid類藥品與作用於血清素系統之藥品，發生危及生命之血清素症候群之通報案例，且在建議劑量範圍內使用亦可能發生。作用於血清素系統之藥品包括：選擇性血清素回收抑制劑 (SSRIs)、血清素與正腎上腺素回收抑制劑 (SNRIs)、三環抗憂鬱劑 (TCAs)、triptan類藥品、5-HT₃ 受體拮抗劑、mirtazapine、trazodone、tramadol、單胺氧化酶抑制劑

(MAOIs)、linezolid及靜脈注射甲基藍 (methylene blue) 等。血清素症候群之症狀可能包括：精神狀態改變 (如：躁動、幻覺、昏迷)、自律神經失調 (如：心搏過速、血壓不穩、體溫過高)、神經肌肉系統異常 (如：反射過度、協調困難、僵直

)，可能伴隨胃腸道症狀 (如：噁心、嘔吐、腹瀉)。症狀通常發生於藥品併用後幾小時至幾天內，但也可能延後發生。若懷疑病人發生血清素症候群，應停用本藥。

腎上腺功能不全 (adrenal insufficiency)

曾有使用opioid類藥品發生腎上腺功能不全之通報案例，多數案例發生於使用opioid類藥品超過1個月後。腎上腺功能不全可能以非特異性的症狀表現，包括：噁心、嘔吐、厭食、疲倦、虛弱、

眩暈及低血壓等。若懷疑病人發生腎上腺功能不全，應儘速進行相關檢查，倘經確診，應停用原本的opioid類藥品並持續使用皮質類固醇治療直至腎上腺功能恢復。另可嘗試使用其他不同成分之opioid類藥品，因有些案例於更換其他不同成分之opioid類藥品後，未再出現腎上腺功能不全之情形。惟依現有資訊尚無法認定，是否有特定的opioid類藥品發生腎上腺功能不全的風險較高

併用benzodiazepine類藥品或其他中樞神經系統抑制劑Opioid類藥品與benzodiazepine類藥品或其他中樞神經系統抑制劑（包括酒精）併用，可能導致重度鎮靜（profound sedation）、呼吸抑制、昏迷及死亡之風險，故僅限於其他治療方式均無法達到預期效果時，方可考慮併用，且應使用最低有效劑量及最短治療時間，並嚴密監測病人是否有呼吸抑制及鎮靜等相關症狀。

肝毒性

Tramadol/Acetaminophen複方錠劑含有tramadol HCl和acetaminophen。使用acetaminophen（paracetamol）曾有發生急性肝衰竭的案例，並可能導致肝臟移植及死亡。大部分發生肝臟損害之病例係因使用超過每日4,000毫克的acetaminophen所致，且多涉及使用超過一種以上含acetaminophen成分之藥品。過量服用acetaminophen可能是一種故意自殘行為，也可能因想要獲得更大的疼痛緩解效果，或是在不知道的情況下同時使用了其他同樣含有acetaminophen成分之藥品，因而造成用藥過量。有潛在肝臟疾病的病人，以及於使用acetaminophen期間喝酒者，有較高發生急性肝衰竭的風險。醫療人員應囑咐病人，病人亦應注意藥品的標示中是否含有acetaminophen或paracetamol成分，不可同時使用超過一種以上含有acetaminophen成分之藥品。如果一天誤服超過4,000毫克的acetaminophen，即使並未感覺不適，也應立即就醫。

過敏/過敏性反應

在接受tramadol治療的病人中，曾有發生嚴重和極少數致死之過敏性反應的報告。這些事件通常都是發生於首次投藥之後。其他見於報告的過敏反應包括搔癢、蕁麻疹、支氣管痙攣、血管性水腫、毒性表皮壞死溶解症、以及StevensJohnson症候群。曾對codeine及其他鴉片類藥物發生類過敏反應的病人可能會有較高的風險，因此不可使用Tramadol/Acetaminophen複方錠劑。上市後曾有發生與使用acetaminophen相關之過敏及過敏性反應的報告。臨床表徵包括臉、口及喉嚨腫脹、呼吸窘迫、蕁麻疹、皮疹、搔癢以及嘔吐。偶有發生危及生命並須緊急送醫治療之過敏性反應的案例。醫療人員應提醒病人，如果發生這些症狀，應立即停藥並就醫治療。曾對acetaminophen過敏的病人，亦應主動告知醫療人員，切勿使用含該成分之藥品。

自殺風險

對有自殺傾向或成癮傾向的病人，切勿處方Tramadol/Acetaminophen複方錠劑。對正在使用鎮靜劑或抗憂鬱劑的病人，以及喝酒過量和患有情緒障礙或憂鬱症的病人，處方Tramadol/Acetaminophen複方錠劑時應謹慎。審慎處方tramadol乃是安全使用本藥的基礎。對有憂鬱症或自殺傾向的病人，應考慮使用非麻醉性鎮痛劑。在有情緒障礙或自殺念頭或意圖之過往病史的病人中，以及有濫用鎮靜劑、酒精及其他CNS活性藥物之病史的病人中，曾有發生與使用tramadol相關之死亡的病例。

癲癇

使用tramadol建議劑量的病人曾有癲癇發作的報告。自發性上市後報告指出癲癇發作的危險性會隨著tramadol劑量超過建議劑量而增加。服用選擇性serotonin再吸收抑制劑（SSRI抗鬱劑或食慾抑制劑）、三環抗鬱劑（TCAs）及其它三環化合物（如cyclobenzaprine、promethazine等）或鴉片的病人，併服tramadol會增加癲癇發作的危險性。服用MAO抑制劑、抗精神分裂症藥物（neuroleptics）或其它會降低癲癇發作閾值的藥物之病人，服用tramadol可能會增加癲癇發作的危險性。癲癇病人、曾有癲癇發作史的病人或診斷確定有癲癇發作危險（如頭部外傷、代謝異

常、戒除酒精及藥物、中樞神經系統[CNS]感染)的病人，發生癲癇發作的危險性也可能增加。Tramadol過量時，使用naloxone可能會增加癲癇發作的危險性。

類過敏性休克 (anaphylactoid) 反應

對codeine及其它鴉片類藥物曾有類過敏性休克反應的病人之危險性會增加，因此不能使用本品。

呼吸抑制

當有顯著呼吸抑制、或急性嚴重支氣管氣喘的病人以鴉片類藥物治療時，危及生命的呼吸抑制風險會增加。只有當此病人族群接受監測設置並且有急救設備可用的情形下，才能使用Tramadol/Acetaminophen複方錠劑。易發生呼吸抑制的病人使用本品要小心。併用大劑量tramadol與麻醉藥物或酒精可能會發生呼吸抑制。此類病例視同過量。若要給與naloxone，需小心使用因該藥可能會加劇癲癇發作。

Tramadol的CYP2D6超快速代謝 (ultra-rapid metabolism)

本身為CYP2D6超快速代謝者 (ultra-rapid metabolizer) 的病人，在轉化tramadol成其活性代謝物 (M1) 上，可能比其他病人更快速且完全。此快速轉化現象可能造成M1的血中濃度高於預期，而導致呼吸抑制的風險增加 (請參見過量 - 症狀與徵兆，Tramadol)。建議已知為CYP2D6超快速代謝者的病人選擇替代藥物、降低劑量和/或增加tramadol過量癥象 (如呼吸抑制) 的

監視 (請參見藥動學特性 - 代謝)。與中樞神經系統 (CNS) 抑制劑併用，包括酒精合併使用tramadol (Tramadol/Acetaminophen複方錠劑的一個活性成分) 和CNS抑制劑，包括酒精，可能引起加成CNS抑制效果，包括深層鎮靜和呼吸抑制。使用於服用CNS抑制劑的病人時，應小心使用Tramadol/Acetaminophen複方錠劑並且要降低劑量。(請參見交互作用)

顱內壓增加或頭部外傷

顱內壓增加或頭部受傷的病人使用本品要小心。

藥物依賴性與濫用的可能性

Tramadol/Acetaminophen複方錠劑含有一活性成分tramadol。Tramadol/Acetaminophen複方錠劑的止痛作用有一部分是歸因於活性成分 tramadol與mu-鴉片接受體結合。即使在建議劑量下，當重覆給予鴉片類藥物，可能產生耐受性、生理依賴性和心理依賴性。在處方Tramadol/Acetaminophen複方錠劑之前評估每位病人對鴉片類藥物依賴和濫用的風險，並監測所有使用Tramadol/Acetaminophen複方錠劑的病人發展這些行為的情形。有個人或家族物質濫用 (包括藥物或酒精濫用或成癮) 或精神疾病 (例如：嚴重抑鬱) 病史的病人，其風險會增加。本品不能用於依賴鴉片類藥物的病人。已證明tramadol對某些先前曾依賴其它鴉片類藥物的病人，會再引起其生理依賴性。

酒精併用與肝毒性風險增加

不得併服含酒精飲料，因為acetaminophen可能造成肝損害。慢性重度酒精濫用者亦可能會因過度使用acetaminophen而增加肝毒性危險，本品不應與酒精併用。

停止治療

突然停用本品可能會發生戒除症狀。突然停用tramadol hydrochloride亦極罕有發生恐慌、嚴重焦慮、幻覺、感覺異常、耳鳴及不尋常中樞神經系統症狀的報告。臨床經驗建議逐漸減少劑量可減輕戒除症狀。

與Serotonin再吸收抑制劑併用

Tramadol/Acetaminophen複方錠劑用於正接受SSRIs (選擇性Serotonin再吸收抑制劑) 的病人要非常小心。Tramadol與SSRI併用會增加不良反應的危險性，包括癲癇發作及serotonin症狀。

腎功能不全

腎功能不全病人使用本品之情形未有研究。肌酐廓清率小於30mL/min的病人，建議增加本品

的給藥間隔，每12小時不要超

過兩錠。

肝功能不全

不建議本品用於嚴重肝功能不全病人。

嚴重皮膚反應

使用acetaminophen的病人中，曾有少數發生嚴重且可能致命之皮膚反應的報告，如急性全身發疹性膿疱病 (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP)、史蒂文生氏-強生症候群 (Stevens-Johnson Syndrome, SJS) 和毒性表皮壞死溶解症 (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)。病人應瞭解並被告知嚴重皮膚反應的症狀，以及出現皮疹或其他過敏症狀時，應停止使用本藥。

低血鈉症

服用Tramadol/Acetaminophen複方錠劑的病人，曾有很罕見的低血鈉症的病例報告，通常在有誘發風險因子的病人 (例如老年人和/或合併使用可能造成低血鈉症的藥物) 才可能會造成低血鈉症。在某些案例報告，低血鈉症的出現是由於抗利尿激素分泌失調症候群 (SIADH)，可經由停用Tramadol/Acetaminophen複方錠劑和適當治療處置 (如液體限制) 解決。在Tramadol/Acetaminophen複方錠劑治療過程中，建議監測有誘發風險因子的病人是否有低血鈉症症狀及癥象。

一般注意事項

不要超過本品的建議劑量。

本品不要與其它含有tramadol或acetaminophen的藥品一起服用。

5.3 操作機械能力

本品可能會減弱病人從事有潛在危險的工作 (如駕車或操作機械) 所需的心智或生理能力。

6 特殊族群注意事項

(依文獻記載)

6.1 懷孕

已證明tramadol會穿過胎盤。未對懷孕婦女作過充份且完善對照的研究。懷孕期間的使用安全性尚未確定。在懷孕期間延長使用Tramadol/Acetaminophen複方錠劑或其他鴉片類藥物，可能導致新生兒鴉片類藥物戒斷症狀。特別在懷孕的最後三個月時會增加此風險。

6.2 哺乳

因未曾研究本品用於嬰兒及新生兒的安全性，故不建議哺乳的母親使用本品。

6.3 有生育能力的女性與男性

尚未評估tramadol或tramadol/acetaminophen合併使用對人類生育的影響。

7 交互作用

(依文獻刊載)

併用MAO抑制劑

Tramadol/Acetaminophen複方錠劑與MAO抑制劑不可合併使用、亦不可在其停藥的14天內使用，因為會增加癲癇及serotonin症狀的風險。(請參見禁忌症)

併用Serotonin再吸收抑制劑合併使用tramadol和SSRI (選擇性Serotonin再吸收抑制劑) 會增加不良反應風險，包括癲癇和serotonin症狀。服用SSRIs的病人需小心使用Tramadol/Acetaminophen複方錠劑，並監測不良事件的徵兆。

中樞神經系統 (CNS) 抑制劑，包括酒精合併使用tramadol和中樞神經系統抑制劑，例如 benzodiazepines 和其他鎮靜劑/安眠藥、麻醉劑、phenothiazines、安神劑、鴉片類藥物或酒精，可能產生加成CNS抑制效果，例如深層鎮靜和呼吸抑制。如果臨床上必須合併使用 Tramadol/Acetaminophen複方錠和CNS抑制劑，兩種藥物應處方最低有效劑量和最少併用時間，並密切追蹤病人的呼吸抑制徵兆。

併用Carbamazepine

Tramadol hydrochloride併用carbamazepine會顯著增加tramadol的代謝。正在服用 carbamazepine的病人併用本品，可能會顯著降低本品主成份之一tramadol之止痛效果。

併用Quinidine

Tramadol會被CYP2D6代謝成M1 (活性代謝物)。Quinidine 與tramadol併用會增加tramadol的濃度。尚未明瞭這些現象的臨床結果。

併用Warfarin類化合物

本品若與warfarin類化合物併用，須在適當醫療情況下定期評估凝血時間，因為某些病人曾有國際標準化比值 (INR) 增加的報告。

併用CYP2D6抑制劑

人類肝臟微粒體離體藥物交互作用研究顯示併用CYP2D6抑制劑如fluoxetine、paroxetine及 amitriptyline可能會略微抑制tramadol的代謝。

併用Cimetidine

未研究本品與cimetidine的併用。併用tramadol及cimetidine在臨床上不會顯著影響tramadol的藥物動力學。

血清素活性藥品(serotonergic drugs)

併用血清素活性藥物可能因為加成或協同藥效學作用而增加發生血清素症候群(一種可能危及生命的狀況)的風險。如選擇性血清素回收抑制劑(SSRIs)、血清素與正腎上腺素回收抑制劑(SNRIS)、三環抗憂鬱劑(TCAs)、triptan類藥品、5-HT₃受體拮抗劑、mirtazapine、trazodone、tramadol、單胺氧化鎂抑制劑(MAOIs)、linezolid及靜脈注射甲基藍(methylene blue)等。需要併用時請仔細觀察病人，特別是在治療起始和調整劑量期間。若懷疑有血清素症候群時，請停用藥品。

8 副作用/不良反應

(依文獻記載)

8.1 臨床重要副作用/不良反應

最常被報告的副作用發生於中樞神經系統及胃腸系統。最常被報告的不良反應為噁心、暈眩及嗜眠。此外，常觀察到下列副作用，雖然其發生頻率通常較低：

全身 - 虛弱、疲倦、熱潮紅。

中樞及週邊神經系統 - 頭痛、震顫。

胃腸系統 - 腹痛、便秘、腹瀉、消化不良、脹氣、口乾、嘔吐。

精神異常 - 厭食、焦慮、迷惑、欣快、失眠、神經質。

皮膚及附屬組織 - 搔癢、疹、流汗增加。

具顯著臨床意義且至少與本品有關之不常見副作用包括：

全身 - 胸痛、僵硬、暈厥、戒斷症狀。

心血管疾病 - 高血壓、高血壓惡化、低血壓。

中樞及週邊神經系統 - 運動失調、抽攣、張力過強 (hypertonia)、偏頭痛、偏頭痛惡化、非自主性肌肉收縮、感覺異常、人事不省、頭暈。

胃腸系統 - 吞嚥困難、黑糞、舌水腫。

聽覺及前庭異常 - 耳鳴。

心跳速度及心律異常 - 心律不整、心悸、心搏過速。

肝臟及膽道系統 - 肝功能測試異常。

代謝及營養異常 - 體重減輕。

精神異常 - 記憶缺失、人格解體、抑鬱、濫用藥物、情緒不穩定、幻覺、陽萎、惡夢、思考異常。

紅血球細胞異常 - 貧血。

呼吸系統 - 呼吸困難。

泌尿系統 - 蛋白尿、排尿異常、寡尿、尿液滯留。

視覺異常 - 異常視覺。

先前的臨床試驗或上市後曾被報告與tramadol hydrochloride有關具顯著臨床意義之其它副作用與tramadol產品有關曾被報告的副作用包括：直立性低血壓、過敏反應（包括類過敏性休克及搔癢、Stevens-Johnson 症候群/毒性表皮壞死溶解症候群，即toxic epidermal necrolysis syndrome縮寫為TENS）、認知功能異常、自殺傾向、肝炎、肝衰竭及腸胃道出血。被報告的實驗室異常包括肌酐酸值上升。Tramadol與其它serotonin協同劑如SSRI及MAO抑制劑併用，曾有serotonin症狀的報告（該症狀可能包括發燒、興奮、寒顫及精神激越（agitation））。內含tramadol成份的藥品其上市後的使用經驗中，有少數曾出現精

神錯亂、瞳孔縮小、瞳孔放大以及言語障礙。以及有非常少數的報告出現運動障礙。Tramadol的上市後藥品監視曾出現罕見的warfarin作用改變，包括凝血時間增加。服用tramadol的病人，曾有很罕見的低血糖的病例報告。大多數的報告發生在有因素性危險因子的病人，包括糖尿病或腎功能不全，或是發生在老年病人。服用tramadol的病人，曾有很罕見的低血鈉症和/或抗利尿激素分泌失調症候群（SIADH）的病例報告，通常發生在本身有誘發風險因子的病人（例如老年人或合併使用可能會造成低血鈉症的藥物）才可能會造成低鈉血症。

先前的臨床試驗或上市後曾被報告與acetaminophen有關具顯著臨床意義之其它副作用使用acetaminophen後罕發生過敏反應（主要是皮膚疹）或敏感報告，且通常可藉由停藥來控制，且必要時進行症狀治療。曾有數個報告建議acetaminophen與warfarin類化合物併用可能會產生低前凝血酶血症（hypoprothrombinemia）。但在其它研究中，凝血時間未有變化。

雄性激素缺乏（Androgen deficiency）

曾有長期使用opioid類藥品發生雄性激素缺乏之通報案例。

血清素症候群(serotonin syndrome)：曾有併用opioid類藥品與作用於血清素系統之藥品引起血清素症候群之通報案例(參見警語及注意事項)

8.2 臨床試驗經驗

目前尚無資訊

8.3 上市後經驗

目前尚無資訊

9 過量

（依文獻刊載）

症狀與徵兆

本品是種複方產品。過量的臨床表現包括tramadol毒性的徵象及症狀、acetaminophen毒性的徵象及症狀或兩者皆有。

Tramadol過量的初期症狀可能包括呼吸抑制及/或癲癇發作。服用過量acetaminophen會在服藥24小

時內看到初期症狀，可能包括：胃腸道不適、厭食、噁心、嘔吐、不適、蒼白及出汗。本品單次或多次過量使用有潛在的藥物成癮或濫用之可能，情況允許下，建議諮詢適當的專家。

Tramadol

Tramadol過量的嚴重潛在後果為呼吸抑制、昏睡、昏迷、癲癇發作、心跳停止及死亡。另外，過量時曾有QT延長的案例通報。

Acetaminophen

Acetaminophen大量過量對某些病人可能會造成肝毒性。

Acetaminophen過量最嚴重之不良反應為致命性之肝臟壞死。亦可能發生腎小管壞死、低血糖昏迷以及凝血異常之不良反應。

用藥過量之肝毒性早期症狀可能包括：噁心、嘔吐、出汗和全身不適。肝毒性的臨床及實驗室證據可能要等到攝入後48~72小時才明顯可見。

治療

本品單次或多次過量可能是種潛在致命多種藥物過量，情況允許下，建議要諮詢適當的專家。治療本品過量，除了一般的支持性療法外，首要注意保持充分的呼吸暢通，並設法降低藥物吸收。因控制過量的對策正持續地發展中，若有中毒控制中心，建議聯繫之以確定最新的過量建議處置。低血壓的病因通常是循環血量減少，須用液體矯治。視情況給與血管收縮劑及其它支持療法。必要時，須先插入袖口狀的內氣管導管，幫助病人呼吸。Naloxone雖能治療tramadol過量所引起之部分症狀，使用naloxone也會增加癲癇發作的危險性。根據tramadol的使用經驗，過量時採取血液透析助益不大，因在四小時透析時間所移除的藥物少於攝入劑量的百分之七。成年病人及兒童病人發生過量時，若不清楚其所攝入之acetaminophen量為何或對其攝入時間有疑問或不確定，須測量其acetaminophen血漿濃度值並使用acetylcysteine治療。若不能進行分析且估計成人和青少年之acetaminophen攝入量超過7.5~10公克，兒童之acetaminophen攝入量超過150mg/kg，須投與N-acetylcysteine並維持一個完整的療程。

10 藥理特性

(依文獻記載)

10.1 作用機轉

化學名

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

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

藥理治療分類：止痛藥，鴉片類與非鴉片類複合止痛劑。ATC code：N02AJ13

10.2 藥效藥理特性

Tramadol是種作用於中樞之止痛化合物。至少有兩種互補的作用機轉，原型和活性代謝物 (M1) 與 μ 鴉片接受體連結，對

norepinephrine及serotonin之再吸收有微弱的抑制作用。Acetaminophen是另一種作用於中樞之止痛藥物，尚不清楚其止痛作

用之確切位置和作用機轉。使用標準動物模型評估，tramadol及acetaminophen複方有協同作用。

10.3 臨床前安全性資料

Tramadol/Acetaminophen複方

未對tramadol及acetaminophen複方產品做過動物或實驗室研究以評估其致癌性、遺傳突變性或生育力不全。大鼠口服tramadol及acetaminophen複方未觀察到其後代有藥物相關之致畸胎作用。大鼠服用8.3倍人類最高劑量之母體毒性劑量 (50/434 mg/kg tramadol/acetaminophen)，發現tramadol/acetaminophen複方藥物有胚毒性及胎毒性，但此劑量未有致畸胎毒性。

胚毒性及胎毒性會造成胎兒體重減輕及額外肋骨增加。較低及且不嚴重的母體毒性劑量 (10/87及25/217mg/kg tramadol/acetaminophen) 不會發生胚毒性或胎毒性。

Tramadol Hydrochloride

致癌性/致突變性

老鼠致癌性研究會觀察到輕微但具統計意義的兩種常見之鼠類腫瘤，肺部及肝臟，特別是年長的小鼠 (服用高達30mg/kg的劑量約兩年，雖然這個研究未使用最高耐受劑量)。該發現不被視為tramadol對人類會造成危險性。大鼠致癌性研究未有此發現。

Tramadol在下述分析未有致突變性：

Ames Salmonella微粒體活化試驗、CHO/HPRT哺乳細胞分析、老鼠淋巴瘤分析 (未有代謝性活化)、小鼠之主要致死突變、中國田鼠之染色體畸變試驗及小鼠和中國田鼠之骨髓微核體研究。老鼠淋巴瘤分析及小鼠微核體試驗若有代謝活化作用，每週會出現突變結果。總而言之，這些試驗所得之結果顯示tramadol對人類沒有遺傳毒性。

生育

公鼠及母鼠口服tramadol劑量高達50mg/kg及75mg/kg未觀察到生育力會受影響。

對生殖之影響

曾以tramadol對大鼠做過出生前及出生後之評估。母體口服 (灌食) 50mg/kg或更高的劑量其後代之體重會減輕，且哺乳初期服用80mg/kg的劑量 (6~10倍之最大人體劑量) 會降低幼鼠存活率。母體服用8、10、20、25或40 mg/kg的劑量，其後代未觀察到毒性。在該試驗中，tramadol所有劑量皆觀察到母體毒性，但是僅有在較高劑量時才會對後代有顯著的影響，此時母體毒性亦較嚴重。

11 藥物動力學特性

(依文獻記載)

通則

Tramadol是以消旋物 (racemate) 給藥，循環中可測得 tramadol及M1之[-]和[+]型。口服一錠 Tramadol/Acetaminophen複方錠劑後，血漿tramadol及acetaminophen之藥物動力學如表一所示。與acetaminophen相較，tramadol的吸收較慢且半衰期較長。單次口服一錠 Tramadol/Acetaminophen (37.5mg/325mg) 複方錠劑，tramadol在1.8小時後達到最高血漿濃度值64.3/55.5ng/ml ([+] -Tramadol (/-) -Tramadol]，acetaminophen在0.9小時後達到最高血漿濃度值4.2µg/ml。 ([+] -Tramadol (/-) -Tramadol]及acetaminophen之平均排除半衰期 t_{1/2}為5.1/4.7小時及2.5小時。健康自願者單次服用及多次服用Tramadol/Acetaminophen複方錠劑之藥物動力學未顯示tramadol及acetaminophen有明顯的藥物交互作用。

表1：健康自願者單次口服一錠Tramadol/Acetaminophen複方錠劑之Tramadol (+) 及 (-) 鏡像異構物及M1和Acetaminophen之平均值 (±SD) 藥物動力學值總表

參數 ^a	(+)-Tramadol	(-)-Tramadol	(+)-M1	(-)-M1	Acetaminophen
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} (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 (226)	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 Acetaminophen之C_{max}單位為mcg/ml。

註：上表括弧內之數字代表其前方數字的標準偏差值 (SD, standard deviation)。



吸收

單次口服100mg的tramadol錠，tramadol hydrochloride之平均絕對生體可用率約75%。健康成人服用兩錠Tramadol/Acetaminophen複方錠劑，約在服藥後兩小時及三小時達到消旋tramadol及M1之最高血漿濃度。服用Tramadol/Acetaminophen複方錠劑，acetaminophen之口服吸收迅速且幾乎完全吸收，主要是在小腸被吸收。一個小時內達到acetaminophen之最高血漿濃度值且不因tramadol同時投與而被影響。

食物效應

Tramadol/Acetaminophen複方錠劑與食物併服不會顯著影響tramadol或acetaminophen之最高血漿濃度或吸收量，因此Tramadol/Acetaminophen複方錠劑可在用餐時間單獨服用。

分佈

靜脈注射100mg，男性及女性之tramadol分佈體積為2.6和2.9L/kg。Tramadol與人體血漿蛋白質之結合率約為20%。

Acetaminophen可廣泛分佈於大部份的身體組織，脂肪除外。Acetaminophen之分佈體積約為0.9 L/kg。相當小比例（20%）的acetaminophen會與血漿蛋白質結合。

代謝

健康自願者服用Tramadol/Acetaminophen複方錠劑所得之tramadol及其M1代謝物血漿濃度值，不會明顯異於單獨服用tramadol所測得之值。約30%的劑量以原型排泄至尿液中，60%的劑量則以代謝物形式排泄。主要的代謝途徑是在肝臟中進行N-及O-demethylation及glucuronidation或sulfation。Tramadol經由多種途徑被代謝，包括CYP2D6。本身為CYP2D6超快速代謝者的病人，相較於其他病人，在轉化tramadol成其活性代謝物M1可能更快速且完全（請參見警語及注意事項：Tramadol的CYP2D6超快速代謝）。有文獻報導在非洲裔美國人、白人美國人、亞洲人和歐洲人（包含希臘人、匈牙利人、北歐人的專一性研究）等不同種族間，此CYP2D6基因型差異的發生率其範圍可由1%-10%至高達29%（非洲/埃塞俄比亞人）。Acetaminophen主要是在肝臟經由一級（first-order）動力學被代謝，主要包括三種不同的途徑：

- a) 與glucuronide接合；
- b) 與sulfate接合；及
- c) 經由cytochrome P450酵素途徑氧化。

排除

Tramadol及其代謝物主要是經由腎臟排除。消旋tramadol及M1代謝物之血漿排除半衰期約為6小時及7小時。

Tramadol/Acetaminophen複方錠劑多次投與時，消旋tramadol的血漿排除半衰期會由約六小時增至七小時。成人的acetaminophen半衰期約為2~3小時。兒童的acetaminophen半衰期值較短，但新生兒及肝硬化病人的acetaminophen半衰期值較長。

Acetaminophen自體內排除主要是經由與劑量有關的模式形成glucuronide及sulfate。低於9%的acetaminophen是以原型排泄至尿中

12 臨床試驗資料

(依文獻記載)
目前尚無資訊

13 包裝及儲存

13.1 包裝

8-1000錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝

112.03.14

13.2 效期

二年

13.3 儲存條件

貯於25°C(77°F)



製造廠

生達化學製藥股份有限公司

台南市新營區土庫里土庫 6 - 2 0 號

藥商

生達化學製藥股份有限公司

台南市新營區土庫里土庫6之20號