

安 保 舒 痛 錠

Apo-Tramadol/ Acet 37.5/325mg Tablets

管4

衛署藥輸字第 025452 號

本藥須由醫師處方使用

1. 成份：

主成份：Tramadol Hydrochloride 37.5mg 及 Acetaminophen (N-acetyl-p-aminophenol) 325mg。

賦形劑：Croscarmallose Sodium、Hydroxypropyl cellulose、Hydroxypropyl Methylcellulose、Microcrystalline cellulose、Polyethylene Glycol、Povidone、Pregelatinized starch、Purified Water、Stearic Acid、Titanium dioxide、Yellow Ferric Oxide。

2. 劑型與含量：黃色、膠囊狀膜衣錠，一面刻"37.5-325"，另一面刻"APO"。

3. 臨床資料：

適應症

使用非鴉片類止痛劑無效的中度至嚴重性疼痛。

4. 用法用量：

本藥須由醫師處方使用。

除非另有處方，本品應依下述給藥：

劑量－成人及十六歲(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)。

特殊族群

未滿16歲兒童

尚未確定兒童使用本品的安全性及有效性。

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

肌酐酸廓清率小於 30 mL/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

本品不建議用於嚴重肝功能不全的病人。

用法

Tramadol/ acetaminophen 為口服使用。

Tramadol/ acetaminophen 可與食物併服或不與食物併服。

5. 禁忌症 (依文獻記載)

Tramadol/ acetaminophen 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。

6. 警語及注意事項 (依文獻記載)

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。

應謹慎使用於未滿 18 歲之扁桃腺及腺樣體切除術後止痛。

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。

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。

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：心悸過速、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

本品包含 tramadol HCl 及 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。大部分造成肝臟損害之病例係因使用超過每日 4000 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 Stevens-Johnson 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，因此不可使用本品。

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，切勿處方本品。

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，處方本品時應謹慎。

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藥。

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)及其他三環化合物(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 及其他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，才能使用本品。

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)的患者，在轉化 tramadol 成其活性代謝物(M1)上，可能比其他患者更快速且完全。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。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 過量癲癇(如呼吸抑制)的監視(請參見藥動學特性一代謝)。

與中樞神經系統(CNS)抑制劑併用，包括酒精

合併使用 tramadol (本品的一個活性成分)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，應小心使用本品並且要降低劑量。(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

本品含有一活性成分 tramadol。本品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。在處方本品之前評估每位病人對鴉片類藥物依賴和濫用的風險，並監測所有使用本品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

本品用於正接受 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。肌酐酸廓清率小於 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)。病人應了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

服用本品的病患，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患(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)，可經由停用本品和適當治療處置(如液體限制)解決。在本品治療過程中，建議監測有誘發風險因子的病患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。

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

7. 交互作用 (依文獻記載)

併用 MAO 抑制劑

本品與 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 的病人需小心使用本品，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本品和 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分之一 tramadol 之止痛效果。

併用 Quinidine

Tramadol 會被 CYP2D6 代謝成 M1。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，需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。

8. 懷孕、哺乳及生育 (依文獻記載)

懷孕

已證明 tramadol 會穿過胎盤。

未對懷孕婦女作過充分且完善對照的研究。

懷孕期間的使用安全性尚未確定。

在懷孕期間延長使用本品或其他鴉片類藥物，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。

哺乳

因未曾研究本品用於嬰兒及新生兒的安全性，故不建議哺乳婦使用本品。

生育

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

9. 對駕駛及使用機械能力的影響 (依文獻記載)

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

10. 不良反應 (依文獻記載)

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、暈眩及嗜睡。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相關之不常見副作用包括:

全身 - 胸痛、僵硬、暈厥、戒除症狀。

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、抽搐、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 與其他 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 的病患，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，或是發生在老年患者。服用 tramadol 的病患，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患(例如老年人或合併使用可能會造成低血鈉症的藥物)才可能為造成低血鈉症。

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)。但在其他研究中，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。

11. 過量 (依文獻記載)

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 過量的初級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、出汗及全身不適。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。

12. 藥理學特性 (依文獻記載)

化學名

Tramadol Hydrochloride 之化學名為
(±)cis-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride ;
Acetaminophen 之化學名為
N-acetyl-p-aminophenol(4-hydroxyacetanilide)。

13. 藥效學特性 (依文獻記載)

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

藥效學作用

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。

14. 藥動學特性 (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 後，血漿 tramadol 及 acetaminophen 之藥物動力學如表一所列。與 acetaminophen 相較，tramadol 的吸收較慢且半衰期較長，單次口服一錠 Tramadol/ Acetaminophen (37.5 mg/ 325 mg)複方錠劑，tramadol 在 1.8 小時後達到最高血漿濃度值 64.3/ 55.5 ng/ml [(+)-Tramadol/ (-)-Tramadol]，

acetaminophen 在 0.9 小時後達到最高血漿濃度值 4.2 µg/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 之藥物動力學未顯示 tramadol 及 acetaminophen 有明顯的藥物交互作用。

表一：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(±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)	0.8 (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 µg/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，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，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 與食物併用不會影響 tramadol 或 acetaminophen 之最高血漿濃度或吸收量，因此 tramadol/ acetaminophen 可在用餐時間單獨服用。

分佈

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

Acetaminophen 可廣泛分佈於大部分的身體組織，脂肪除外。Acetaminophen 之分佈體積約為 0.9L/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 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 超快速代謝者的病患，相較於其他患者，在轉化 tramadol 成其活性代謝物 M1 可能更快速且完全。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 多次投與時，消旋 tramadol 的血漿排除半衰期會由約 6 小時增至 7 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 接合物。低於 9% 的 acetaminophen 是以原型排泄至尿中。

15. 非臨床資料 (依文獻記載)

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 25/217 mg/kg tramadol/ acetaminophen)不會發生胚毒性及胎毒性。

Tramadol Hydrochloride

致瘤性/致突變性

老鼠致瘤性研究會觀察到輕微但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，大鼠致瘤性研究未有此發現。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、中國田鼠之染色體時變試驗及小鼠及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 50 mg/kg 及 75 mg/kg 未觀察到生育力會影響。

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)50 mg/kg 或更高劑量其後代之體重會減輕，且哺乳初期服用 80 mg/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。

16. 配伍不相容性：未知。

17. 藥貯期：請參閱外包裝標示之有效期限。

18. 貯存條件：貯存於 25°C 以下。貯存於原包裝中。請置於遠離孩童視線與孩童不可及之處。

19. 包裝：16 – 1000 錠塑膠瓶裝。

20. 仿單版次：2018 年 9 月。

製造廠：APOTEX INC.

50 Steinway Blvd, Etobicoke, Ontario, Canada M9W 6Y3

藥商：鴻汶醫藥實業有限公司

台中市文心路三段 236 號 3 樓、238 號 3 樓

TEL：(02)27033813、(04)23175699

FAX：(02)27044862、(04)23176216

