TDT-007
衛署藥製字第056706號

服安痛® 膜衣錠
Traceton® Film Coated Tablets

【成　　分】每錠中含：
Tramadol Hydrochloride.....37.5mg
Acetaminophen.....325mg

【賦 形 劑】
Microcrystalline Cellulose、Corn starch、Sodium Starch Glycolate、Magnesium Stearate、Polyvinylpyrrolidone、Hydroxypropylmethyl Cellulose、Polyethylene Glycol 6000、Titanium Dioxide、Iron Oxide Yellow。

【適 應 症】
使用非鴉片類止痛劑無效的中度至嚴重性疼痛。

【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16歲（含）以上兒童
本品最大單次劑量爲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
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
本品爲口服使用。
本品可與食物併服或不與食物併服。

【禁 忌 症】依文獻記載
本品禁用於：
- 之前曾對**Tramadol**、**Acetaminophen**、本品其他成分或鴉片過敏的病人。
- 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。

【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。
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
本品含有**Tramadol Hydrochloride**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**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)或其他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**（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他鴉片類藥物的病人，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**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
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皰病(Acute Generalized Exanthematous Pustulosis，AGEP)、史帝文生氏–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
服用本品的病人，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。
本品不要與其他含有**Tramadol**或**Acetaminophen**的藥品一起服用。

【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**（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。

【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，故不建議哺乳的母親使用本品。
生育
尚未評估**Tramadol**或**Tramadol/Acetaminophen**合併使用對人類生育的影響。

【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工作（如駕車或操作機械）所需的心智或生理能力。

【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、抽慉、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他副作用
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**成分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他副作用
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。

【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他支持療法。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**150 mg/kg**，須投與**N-acetylcysteine**並維持一個完整的療程。

【藥理學特性】依文獻記載
化學名
Tramadol Hydrochloride
(±)cis-2-[(dimethylamino)methyl]-1(-3-methoxyphenyl)cyclohexanol hydrochloride
Acetaminophen
N-acetyl-p-aminophenol(4-hydroxyacetanilide)

【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。
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。

【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。口服一錠本品後，血漿Tramadol及Acetaminophen之藥物動力學如表**1**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本品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}單位爲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100 mg的Tramadol錠，Tramadol Hydrochloride之平均絕對生體可用率約75%。健康成人服用兩錠本品，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。
服用本品，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
本品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，因此本品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分佈體積爲2.6和2.9 L/kg。Tramadol與人體血漿蛋白質之結合率約爲20%。
Acetaminophen可廣泛分佈於大部份的身體組織，脂肪除外。
Acetaminophen之分佈體積約爲0.9 L/kg。相當小比例(20%)的Acetaminophen會與血漿蛋白質結合。
代謝
健康自願者服用本品所得之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。本身爲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爲6小時及7小時。
本品多次投與時，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半衰期約爲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。

【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30 mg/kg的劑量約兩年，雖然這個研究未使用最高耐受劑量）。該發現不被視爲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50 mg/kg及75 mg/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）50 mg/kg或更高的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。

【保存上之注意】
本藥應置於小兒伸手不及處。
於25℃以下儲存。
請在有效期限內使用。

【包　　裝】
16～1000錠塑膠瓶裝、PTP鋁箔盒裝。

永信藥品工業股份有限公司
YUNG SHIN PHARMACEUTICAL INDUSTRIAL CO., LTD.
公司地址：台中市大甲區中山路1段1191號
電　　話：（04）26875100
台中幼獅廠：台中市大甲區日南里工九路27號