

"五洲" 安美亭 膜衣錠 Tramacet F.C.Tablets



【主成份】每錠中含有：

tramadol hydrochloride 37.5mg 及 acetaminophen 325mg。

本產品每錠內含非活性成分：Lactose、Sodium Starch Glycolate、Povidone、Magnesium Stearate、Opadry White、Iron Oxide Yellow。

【臨床特性】

【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：

成人及十六歲以上兒童

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。

本品可不併服食物。

幼童(未滿十六歲兒童)

尚未確定幼童使用本品的安全性及有效性。

老年人

未發現65歲和65歲以上病人使用本品之安全性和藥物動力學與較年輕者有差異。

【禁忌症】依文獻記載

之前曾對tramadol、acetaminophen、本品其它成份或鴉片過敏的病人，不能使用本品。若發生酒精、助眠藥、麻醉藥、中樞作用止痛劑、鴉片或精神藥物急性中毒亦不得使用本品。

【特殊警語及注意事項】依文獻記載

1.本藥含acetaminophen，應注意下列事項：

(1)肝毒性：

a.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。大部份發生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。

b.過量服用acetaminophen可能是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。

c.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4000毫克的acetaminophen，即使並未感覺不適，也應立即就醫。

(2)與酒精併用：

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。

(3)過敏過敏反應：

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。

(4)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。

2.癲癇發作

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。

3.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。

4.自殺風險

• 對有自殺傾向或成癮傾向的患者，切勿處方本藥品。

• 對正在使用鎮靜劑或抗憂鬱劑的患者，以及喝酒過量和患有情緒障礙或憂鬱症的患者，處方本藥品時應謹慎。

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患者，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患者中，以及有濫用鎮靜劑、酒精及其他CNS活性藥物之病史的患者中，曾有發生與使用tramadol相關之死亡的病例【參見警語，過量風險】。

5.過敏/過敏性反應

在接受tramadol治療的患者中，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患者可能會有較高的風險，因此不可使用本藥品【參見禁忌】。

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。【參見特殊警語及注意事項1】

6.呼吸抑制

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。

7.與CNS抑制劑併用

服用CNS抑制劑如酒精、鴉片、麻醉劑、phenothiazines、安神劑或鎮靜助眠劑的病人，使用tramadol要小心且要降低tramadol劑量。

8.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。

9.使用於依賴鴉片類藥物的病人

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，會再引起其精神依賴性。

10.戒除

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。

11.與MAO抑制劑及Serotonin再吸收抑制劑併用

本品用於正接受單胺氧化酶的病人要非常小心。Tramadol與MAO抑制劑或SSRI併用會增加不良反應的危險性，包括癲癇發作及serotonin症狀。

12.用於腎臟疾病病人

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。

13.用於肝臟疾病病人

不建議本品用於嚴重肝功能不全病人。

14.一般注意事項

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。

【交互作用】依文獻記載

1.併用MAO抑制劑及Serotonin再吸收抑制劑

某些中樞作用藥品與MAO抑制劑之交互作用曾有報告(見"與MAO抑制劑及Serotonin再吸收抑制劑併用"之說明項)

2.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。

3.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。

4.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INR增加的報告。

5.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。

6.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。

【懷孕及哺乳】依文獻記載

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。

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。

【對駕駛及使用機械能力的影響】依文獻記載

本品可能會防礙病人從事潛藏傷害之活動(如駕車或操作機械)所需之智力或精神。

【副作用】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：

- 全身一虛弱、疲倦、熱潮紅。
- 中樞及週邊神經系統—頭痛、震顫。
- 胃腸系統—腹瀉、便秘、腹瀉、消化不良、脹氣、口乾、嘔吐。
- 精神病學—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。
- 精神疾病—記憶缺失、人格解體、抑鬱、濫用藥物、情緒不穩定、幻覺、噩夢、惡夢、思慮異常。
- 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。

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包括：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。

【過量】依文獻記載

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acetaminophen過量會在服藥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。

人類經驗

1.Tramadol

Tramadol過量的嚴重潛在後果為呼吸抑制、昏迷、昏迷、癲癇發作、心跳停止及死亡。

2.Acetaminophen

(1)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。

(2)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。

(3)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。

3.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。

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。

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。須設法降低藥物吸收。病人若意識清楚（充分的咽部及喉部反射），可用機器誘發嘔吐，或使用吐根糖漿。口服活性碳（1g/kg）應用於胃排空之後。初次給藥須併用適當的通便劑。假如重覆給藥，通便劑可能須需要交替給藥。低血壓的病因通常是循環血量減少，須用液體矯正。視情況給與血管收縮劑及其它支持療法。必要時，無意識的病人在胃灌注之前須先插入袖口狀的內氣管導管，幫助病人呼吸。

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。

【藥理作用】依文獻記載

1.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)。

2.藥效學特性

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)代謝物與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

3.通則

Tramadol是以消旋物（racemate）給藥，循環中可測得tramadol及M1之[-]和[+]型。口服一錠本藥品後，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（37.5mg/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4.2 μg/ml。[(+)-Tramadol / (-)-Tramadol]及之平均排除半衰期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藥品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*	(+)-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)

*Acetaminophen之C_{max}單位為μ g/ml。

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

4.吸收

單次口服100mg的tramadol錠，tramadol hydrochloride之平均絕對生體可用率約75%。健康成人服用兩錠本藥品，約在服藥後兩小時及三小時達到消除tramadol及M1之最高血漿濃度。

服用本藥品，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。

5.食物效應

本藥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，因此本藥品可在用餐時間單獨服用。

6.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0.9L/kg。相當小比例（20%）的acetaminophen會與血漿蛋白質結合。

7.代謝

健康自願者服用本藥品所得之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。

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酶素途徑氧化。

8.排除

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

本藥品多次投與時，消除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接合物。低於9%的acetaminophen是以原型排泄至尿中。

【臨床使用前之安全性資料】依文獻記載

1.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(50/434mg/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。

2.Tramadol Hydrochloride之致癌性/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。

3.生育力不全/對生殖力之影響

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。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40mg/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。

【配伍不相容】依文獻記載

未知。

【貯存上之特殊注意事項】

30℃以下貯存。

【包裝】

2-1000錠塑膠瓶裝、PTP鋁箔盒裝。



通過 PIC/S GMP 優良藥廠
五洲製藥股份有限公司
桃園市新屋區赤欄里17-1號

本藥須由醫師處方使用
衛署藥製字第057779號
GMP優良藥品G-11815號
經衛生署核准為BE藥品

管4