



# 服安痛<sup>®</sup>

膜衣錠

## Traceton<sup>®</sup>

Film Coated Tablets

TDI-007  
衛署藥製字第056706號

### 【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：  
**劑量一成人及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**警語及注意事項一停止治療**）。  
**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**  
肌酐清除率小於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**  
本品為口服使用。  
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，因可能對哺乳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，可能導致深度鎮靜(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**

#### 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—瘙癢、疹、流汗增加。

具顯著臨床意義且至少與本品有關之不見副作用包括：

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瘙癢、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類藥物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。

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相關的過敏及過敏性反應的報告。臨床徵象包括臉、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)抗憂鬱劑或食慾抑制劑)、三環抗憂鬱劑(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疱病(Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP)、史蒂文斯-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。在某些病例報告，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。

## 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 $\mu$ 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  $\mu$ g/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(-)-Tramadol之平均(±SD)藥物動力學值總表

參數 <sup>a</sup>	(+)-Tramadol	(-)-Tramadol	(+)-M1	(-)-M1	Acetaminophen
C <sub>max</sub> (ng/mL)	64.3 (9.3)	55.5 (8.1)	10.9 (5.7)	12.8 (4.2)	4.2 (0.8)
t <sub>max</sub> (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 <sub>1/2</sub> (h)	5.1 (1.4)	4.7 (1.2)	7.8 (3.0)	6.2 (1.6)	2.5 (0.6)

<sup>a</sup> Acetaminophen之C<sub>max</sub>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**）。有文獻報導在非州裔美國人、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：

- 與glucuronide接合；
- 與sulfate接合；及
- 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。

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。

## 【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

#### 致痛性/致突變性

老鼠致痛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）。該發現不被視為Tramadol對人類會造成危險性。大鼠致痛性研究未有此發現。

Tramadol在下列分析未有致突變性：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°C以下儲存。

請在有效期限內使用。

## 【包裝】

16~100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一段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

2155644