



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與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：胃肠道不適、嘔吐、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。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。

人類經驗
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。
Acetaminophen
Acetaminophen大量過量對某些病人可能會造成肝毒性。潛在肝毒性過量的早期症狀可能包括：胃腸刺激、厭食、噁心、身體不適、蒼白及出汗。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，除了已有的支持性療法外，首先要注意保持充份的呼吸暢通。須設法降低藥物吸收。病人若意識清楚（充份的頸部及喉部反射），可用機器誘發嘔吐，或使用吐根糖漿。口服活性碳(1 g/kg)應用於胃排空之後。初次給藥須併用適當的通便劑。假如重複給藥，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，須用液體矯治。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洗之前須先插入袖口狀的內氣管導管，幫助病人呼吸。
成人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。

【藥理作用】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)。
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Tramadol/Acetaminophen(37.5 mg/325 mg)複方錠劑後，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(37.5 mg/325 mg)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(\pm 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)

^aAcetaminophen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Tramadol/Acetaminophen (37.5 mg/325 mg)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 (37.5 mg/325 mg)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 (37.5 mg/325 mg)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 (37.5 mg/325 mg)複方錠劑可在用餐時間單獨服用。

分佈
靜脈注射100 mg，男性女性之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0.9 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 (37.5 mg/325 mg)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。
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
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 (37.5 mg/325 mg)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半衰期較短，但新生兒及肝硬化病人的Acetaminophen半衰期較長。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
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otoxicity，但此劑量未有致畸胎毒性。胚毒性或胎otoxic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otoxicity。
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種瘤，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。
生育力不全 / 生殖力之影響
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。會以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】
16~1000錠塑膠瓶裝、PTP鋁箔盒裝。

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