

及通安<sup>®</sup>錠

ULTRACET<sup>®</sup> Tablets

衛署藥輸字第023917號

藥品名稱

ULTRACET<sup>®</sup> (tramadol and acetaminophen)

劑型與含量

淡黃色，膠囊狀膜衣錠，一面刻“JANSSEN”，另一面刻“T/A”。每錠含有tramadol hydrochloride 37.5 mg及acetaminophen 325 mg。

賦形劑資訊請參見賦形劑清單。

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。

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。最低有效劑量應於最短期間內使用。

停止治療

請勿突然停用ULTRACET<sup>®</sup>。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

肌肝酸酐清除率小於30 mL/min的病人，建議增加ULTRACET<sup>®</sup>的給藥間隔，每12小時不要超過兩錠。

肝功能不全

ULTRACET<sup>®</sup>不建議用於嚴重肝功能不全的病人。

用法

ULTRACET<sup>®</sup>為口服使用。

ULTRACET<sup>®</sup>可與食物併服或不與食物併服。

禁忌症

ULTRACET<sup>®</sup>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。

警語及注意事項

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)，可能伴隨腸胃道症狀(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)

曾有併用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，不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期間，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

ULTRACET<sup>®</sup>含有tramadol HCl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瘙癢、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較高的風險，因此不可使用ULTRACET<sup>®</sup>。

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。臨床徵兆包括臉、口及喉嚨腫脹、呼吸窘迫、蕁麻疹、皮疹、瘙癢以及嘔吐。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ULTRACET<sup>®</sup>。

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ULTRACET<sup>®</sup>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。服用血清素活化藥物包括：選擇性serotonin再吸收抑制劑(SSRI抗鬱劑)或三環抗憂鬱劑(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。

服用單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)、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(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。

過敏性休克(anaphylactic)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。

普通報接受tramadol治療的病人發生嚴重且少見的致命類過敏性休克反應。建議病人若發生任何過敏性反應的症狀，應立即尋求醫療照護。

呼吸抑制

當有顯著呼吸抑制(參見禁忌症)、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。

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或其活性代謝物(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超快速代謝者病人選擇替代藥物、降低劑量和/或增加tramadol過量徵象(如呼吸抑制)的監視(請參見藥學特性-代謝)。即使在仿單的劑量下，超快速代謝者可能發生危及生命或致命的呼吸抑制、或發生過量的徵兆(如過度嗜睡、混亂或淺呼吸)(參見過量-症狀與徵兆、Tramadol)。

與中樞神經系統(CNS)抑制劑併用，包括酒精

合併使用tramadol (ULTRACET<sup>®</sup>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ULTRACET<sup>®</sup>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

ULTRACET<sup>®</sup>含有一活性成分tramadol。ULTRACET<sup>®</sup>的止痛作用有一部分是歸因於活性成分tramadol的mu-鴉片接受體作用。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ULTRACET<sup>®</sup>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ULTRACET<sup>®</sup>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

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。

併用血清素活化藥物(serotonergic drugs)

ULTRACET<sup>®</sup>用於正接受血清素活化藥物，包括SSRIs (選擇性血清素再吸收抑制劑)的病人要非常小心。Tramadol與血清素活化藥物(包括SSRIs)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。肌肝酸酐清除率小於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

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ULTRACET<sup>®</sup>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)才可能發生。在某些病例報告中，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ULTRACET<sup>®</sup>和適當治療處置(如液體限制)解決。在ULTRACET<sup>®</sup>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徵象。

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

根據藥效學和藥物動力學特性，tramadol和acetaminophen具有潛在的藥效學和藥物動力學交互作用。不同的交互作用類型、相關的一般建議和範例清單如下表所示。這些範例清單並非全面性的，因此對於交互作用的機制、潛在風險和併用的特殊處置的相關資訊，建議參考與tramadol和acetaminophen併用的藥物仿單。

表1 ULTRACET<sup>®</sup>藥物交互作用

Table with 2 columns: 機轉 (Mechanism) and 臨床影響 (Clinical Impact). Rows include CYP2D6抑制劑, 併用ULTRACET和CYP2D6抑制劑, 處置, 範例.

CYP3A4抑制劑

Table with 2 columns: 機轉 (Mechanism) and 臨床影響 (Clinical Impact). Rows include 併用ULTRACET和CYP3A4抑制劑, 處置, 範例.

CYP3A4誘導劑

Table with 2 columns: 機轉 (Mechanism) and 臨床影響 (Clinical Impact). Rows include 誘導劑並導致tramadol代謝速率上升, 處置, 範例.

Benzodiazepines和其他中樞神經系統(CNS)抑制劑，包括酒精

Table with 2 columns: 機轉 (Mechanism) and 臨床影響 (Clinical Impact). Rows include 加成或協同藥效學效果, 處置, 範例.

血清素活化藥物(Serotonergic Drugs)

Table with 2 columns: 機轉 (Mechanism) and 臨床影響 (Clinical Impact). Rows include 加成或協同藥效學效果, 處置, 範例.

單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)

Table with 2 columns: 機轉 (Mechanism) and 臨床影響 (Clinical Impact). Rows include 加成或協同藥效學效果, 處置, 範例.

Warfarin

Table with 2 columns: 機轉 (Mechanism) and 臨床影響 (Clinical Impact). Rows include 禁止併用ULTRACET與MAOIs, 處置, 範例.

Cimetidine

Table with 2 columns: 機轉 (Mechanism) and 臨床影響 (Clinical Impact). Rows include 併用tramadol及cimetidine.

懷孕、哺乳及生育

懷孕 已證明tramadol會穿過胎盤。未對懷孕婦女使用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ULTRACET<sup>®</sup>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。Tramadol受制於與codeine相同的多型性代謝，CYP2D6受體的超快速代謝者可能會暴露於其危及生命程度的O-desmethylytramadol (M1)。由於母親是codeine超快速代謝者，接受哺乳的嬰兒暴露於母乳中大量的morphine，有至少一例通報為死亡。母親為超快速代謝者並使用ULTRACET<sup>®</sup>，接受哺乳的嬰兒可能會暴露於大量的M1，並且發生危及生命的呼吸抑制。因此，不建議ULTRACET<sup>®</sup>治療期間哺乳。

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

本品可能會削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

本段為不良反應，不良反應是對目前可得的不良事件資料做綜合評估後被合理認為與使用tramadol hydrochloride/acetaminophen有關的不良事件。無法由個別案例確立tramadol hydrochloride/acetaminophen與不良事件之間的因果關係。除此之外，由於執行各臨床試驗條件差異甚大，一個藥物在臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率無法直接與試驗中的另一個藥物相比較，而且可能無法反映在臨床上所觀察到的發生率。

臨床試驗資料

曾在3,175位病人中評估ULTRACET<sup>®</sup>的安全性，16至90歲，參加共20個臨床試驗，其中20個為雙盲、對照(安慰劑或活性組)，或兩者皆有和1個為開放標籤且無對照組。這20個雙盲、安慰劑對照試驗比較11個多重劑量和9個單一劑量。治療期間範圍為單一劑量至23個月。所有病人接受至少一劑ULTRACET<sup>®</sup>並提供安全性資料。

安慰劑對照組之雙盲數據-通報不良反應發生率>1%

21個臨床試驗中有16個為雙盲、安慰劑對照試驗，且治療期間範圍為單一劑量至91天。在所有21個臨床試驗中確定，並在16個雙盲安慰劑對照臨床試驗中>1% ULTRACET<sup>®</sup>治療病人(N=1,669)通報的不良反應，且發生率高於接受安慰劑治療的病人(N=1,531)，如表2所示。16個安慰劑對照試驗中最常發生的不良反應(>5%病人)為噁心、頭暈、嘔吐、頭痛、嗜睡和便秘。

表2 在16個ULTRACET<sup>®</sup>雙盲、安慰劑對照臨床試驗中，≥1% ULTRACET<sup>®</sup>治療病人通報且發生率高於安慰劑的不良反應

Table with 3 columns: 不良反應 (Adverse Event), ULTRACET % (N=1,669), 安慰劑 % (N=1,531). Rows include 代謝和營養異常, 食慾減少, 精神異常, 失眠, 神經系統異常, 頭暈, 頭痛.

嗜睡	7.3	2.2
腸胃道異常		
噁心	17.7	7.9
嘔吐	8.5	3.9
便秘	6.8	2.6
口乾	3.2	0.5
腹瀉	2.2	1.8
消化不良	1.4	1.0
腹痛	1.4	1.0
皮膚和皮下組織異常		
瘙癢	3.7	0.8
多汗症	2.3	0.4
全身性異常和給藥部位狀況		
疲勞	2.9	0.9

安慰劑對照組、比較對照組和開放標籤臨床試驗數據-≥1% ULTRACET® 治療病人通報的不良反應

在21個ULTRACET®臨床試驗中≥1% ULTRACET®治療病人通報，且未在列於表2的不良反應，如表3所示。所有病人接受至少一劑ULTRACET®並提供安全性資料。

表3 在21個ULTRACET®臨床試驗中≥1% ULTRACET®治療病人通報，且未列在於表2的不良反應

系統器官分類 不良反應	ULTRACET® % (N=3,175)
精神異常	
憂鬱	1.2
血管異常	
熱潮紅	1.0
腸胃道異常	
腹部不適	1.5
脹氣	1.1
皮膚和皮下組織異常	
紅疹	1.6

安慰劑對照組、比較對照組和開放標籤研究數據-ULTRACET® 治療病人通報發生率<1%的不良反應

在以上臨床試驗數據中<1% ULTRACET®治療病人(N=3,175)通報，且未在列於表2的不良反應，如表4所示。

表4 在21個ULTRACET®臨床試驗中<1% ULTRACET®治療病人通報的不良反應

系統器官分類 不良反應	ULTRACET® % (N=3,175)
免疫系統異常	
蕁麻疹	0.31
過敏	0.19
代謝和營養異常	
低血糖	0.06
精神異常	
焦慮	0.88
神經緊張	0.79
激動	0.41
愉快	0.31
性慾減低	0.31
睡眠異常	0.28
精神混亂	0.22
定向感障礙	0.22
易怒	0.22
異常作夢 <sup>a</sup>	0.38
藥物成癮	0.03
幻覺	0.03
戒斷症狀	0.03
神經系統異常	
偏頭痛	0.82
昏睡	0.76
感覺遲鈍	0.69
震顫	0.60
感覺異常	0.47
注意力不集中	0.28
昏厥	0.28
記憶障礙	0.25
精神運動激動	0.19
鎮靜	0.16
健忘症	0.09
認知障礙	0.03
癲癇	0.03
眼睛異常	
視力模糊	0.35
視力障礙	0.16
瞳孔縮小	0.03
耳朵和迷路異常	
眩暈	0.66
耳鳴	0.63
耳朵不適	0.16
心臟異常	
心悸	0.31
心搏過速	0.13
血管異常	
高血壓	0.91
低血壓	0.06
呼吸道、胸腔和縱膈異常	
呼吸困難	0.44
喉嚨乾	0.16
肝臟異常	
肝臟酵素升高 <sup>b</sup>	0.41
皮膚和皮下組織異常	
全身性瘙癢	0.76
冷汗	0.22
腎臟和尿道異常	
排尿異常 <sup>c</sup>	0.85
生殖系統和乳房異常	
勃起功能障礙	0.38
全身性異常和給藥部位狀況	
無力	0.94
胸痛	0.50
感覺異常	0.47
發冷	0.25
胸部不適	0.22
疲勞	0.22
藥物戒斷症狀	0.19
口渴	0.19
緊張	0.13
感覺熱	0.09
調查	
體重減輕	0.50
血中肌酐酸下降	0.13

<sup>a</sup> 如適用，異常作夢可能包括以下不良事件：惡夢和/或異常作夢  
<sup>b</sup> 如適用，肝臟酵素升高可能包括以下不良事件：丙胺酸轉胺酶升高、天冬胺酸轉胺酶升高、肝臟酵素升高、丙胺酸轉胺酶異常和/或肝臟酵素異常  
<sup>c</sup> 如適用，排尿異常可能包括以下不良事件：排尿困難、尿滯留、尿急和/或排尿次數減少

#### 僅有tramadol通報的不良反應

表5所列的不良反應和tramadol活性部分相關，且在tramadol臨床試驗和/或上市後經驗中發現，但並未有任何ULTRACET®臨床試驗中ULTRACET®治療的病人通報。

表5 Tramadol臨床試驗和/或上市後經驗中發現的不良反應

系統器官分類 不良反應	發生頻率
免疫系統異常	
過敏反應	
Stevens-Johnson症候群	
毒性表皮壞死溶解症	
精神異常	
易變情感	
譫妄	
自殺意念	
神經系統異常	
肌張力過高	
運動障礙	
血清素症候群	
言語障礙	
眼睛異常	
瞳孔放大	
血管異常	
姿勢性低血壓	
肝臟異常	
肝炎	
全身性異常和給藥部位狀況	
步態異常	
調查	
凝血酶原時間延長	
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。	
上市後數據	
除了在臨床試驗期間通報和以上所列的不良反應，下列不良反應曾在上市後期間通報(表6)。發生頻率如下所示：	
很常見	≥1/10
常見	≥1/100 和 <1/10
不常見	≥1/1,000 和 <1/100
罕見	≥1/10,000 和 <1/1,000
非常罕見	<1/10,000
未知	(無法由現有數據預估)
在表6，根據主動通報比率，依頻率分類來列出不良反應。	

表6 依主動通報頻率預估的頻率分類列出ULTRACET®上市後期間發現的不良反應

系統器官分類	頻率：不良反應
代謝和營養異常	

未知，低鈉血症/抗利尿激素不適當分泌症候群

#### 免疫系統異常

非常罕見，固定疹

#### 過量

##### 意外攝入

由於tramadol過量，意外攝入tramadol可造成呼吸抑制和癲癇。一位兒童攝入一個錠劑後曾通報發生呼吸抑制和癲癇。亦曾通報由於tramadol過量而發生死亡。

##### 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。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。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，須用液體矯正。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150 mg/kg，須投與N-acetylcysteine並維持一個完整的療程。

#### 藥理學特性

##### 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

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。

##### 藥物動力學特性

##### 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ULTRACET®錠後，血漿tramadol及acetaminophen之藥物動力學如表7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ULTRACET®之藥物動力學未顯示tramadol及acetaminophen有明顯的藥物交互作用。

表7：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 <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ULTRACET®錠，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ULTRACET®，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

ULTRACET®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ULTRACET®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ULTRACET®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。ULTRACET®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

##### 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癮性、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25/217 mg/kg tramadol/acetaminophen)不會發生胚毒性或胎毒性。

##### Tramadol Hydrochloride

##### 致癮性/致突變性

老鼠致癮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。大鼠致癮性研究未有此發現。

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。

##### 藥劑學資料

##### 賦形劑清單

本品之非活性成份為powdered cellulose、pregelatinized starch、sodium starch glycolate、corn starch、magnesium stearate、OPADRY® Light Yellow YS-1-6382-G、carnauba wax。

##### 配伍不相容性

未知。

##### 架貯期

三年。

##### 貯存條件

貯於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。

##### 包裝

16-1000錠塑膠瓶裝，10-1000錠鋁箔盒裝。

製造廠：Janssen Korea Ltd.

廠址：45, JEYAKGONGDAN 2-GIL, HYANGNAM-EUP, HWASEONG-SI, GYEONGGI-DO, KOREA

藥商：嬌生股份有限公司

地址：台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

電話：0800-211-688

版本：CCDS 29Oct2018\_v1902

© Johnson & Johnson Taiwan Ltd. 2019