核准日期：2007 年 02 月 08 日

修改日期：2007 年 06 月 19 日

2008 年 12 月 08 日

2011 年 12 月 12 日

2013 年 05 月 07 日

2014 年 03 月 20 日

2014 年 06 月 30 日

氨酚曲马多片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称：氨酚曲马多片

商品名称：及通安®

英文名称：Paracetamol and Tramadol Hydrochloride Tablets

汉语拼音：Anfenqumaduo Pian

【成份】

本品为复方制剂，其组份为：盐酸曲马多 37.5mg，对乙酰氨基酚 325mg

【性状】

本品为浅黄色包衣片，除去包衣后为白色或类白色。

【适应症】

本品用于中度至重度急性疼痛的治疗。

【规格】

每片含：盐酸曲马多 37.5mg

对乙酰氨基酚 325mg

【用法用量】

口服。

按照下述方法服用本品，或遵医嘱。

成人和超过 16 岁的儿童

根据止痛的需要每 4 到 6 小时服用 1 到 2 片，每天最多不得超过 6 片。

无需考虑食物的影响。

儿童（16 岁以下的儿童）

尚无本品用于儿童（16 岁以下）的安全性和有效性的资料。

老年患者

老年患者用药剂量的选择应慎重，并充分考虑可能发生的潜在风险。

肾功能不全者

目前尚无肾功能损害病人的研究资料，应慎用。如必须使用时，肌酐清除率低于 30ml/min 的病人，建议延长服药间隔，且 12 小时的用量不得超过 2 片。

肝功能不全者

目前尚无肝功能损害病人的研究资料，不推荐使用。

【不良反应】

最常见的为中枢神经系统和胃肠道系统的不良事件。

最常见的不良事件为恶心、头晕和嗜睡。

此外，下面一些不良反应也是较常见的，但是发生率较低：

- 全身：乏力、疲劳、潮热
- 中枢和周围神经系统：头痛、震颤
- 胃肠道系统：腹痛、便秘、腹泻、消化不良、胃肠胀气、口干、呕吐
- 精神系统：厌食、焦虑、意识模糊、心情愉快症、失眠、神经紧张不安
- 皮肤及附属物：瘙痒、皮疹、多汗

不常见的但可能与本品有关的不良反应包括：

- 全身：胸痛、寒战、晕厥、撤退综合征
- 心血管系统：高血压、高血压加重、低血压
- 中枢和周围神经系统：共济失调、惊厥、高张力、偏头痛、偏头痛加重、不随意肌收缩、感觉异常、木僵、眩晕
- 胃肠道系统：吞咽困难、黑便、舌水肿
- 听觉和前庭：耳鸣
- 心率和心律：心律失常、心悸、心动过速
- 肝脏和胆道系统：肝功能检查异常
- 代谢和营养：体重下降
- 精神系统：失忆症、人格解体、抑郁、药物滥用、情绪不稳定、幻觉、阳萎、恶梦、思维异常
- 血液系统：贫血
- 呼吸系统：呼吸困难
- 泌尿系统：白蛋白尿、排尿异常、少尿、尿潴留

– 视觉：视觉异常

盐酸曲马多在临床试验中或上市后的报告中具有临床显著意义的其它不良反应

其它已报告的使用曲马多产品发生的不良反应包括：直立位低血压、过敏反应（包括：速发过敏反应和荨麻疹、史蒂文斯-约翰逊综合征）、认知障碍、自杀倾向和肝炎。已报告的实验室检查异常包括肌酐升高。当曲马多与其它 5-羟色胺药物（如选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂和单胺氧化酶抑制剂）合用时，有发生血清素综合征（症状包括发热、兴奋、颤抖和激越）的报告。上市后经验中使用含曲马多成分的产品的罕见不良反应报告包括谵妄、瞳孔缩小、瞳孔散大和言语障碍，以及非常罕见的运动障碍。上市后监察显示有曲马多影响华法林作用的罕见报告，包括凝血时间延长。在使用曲马多的患者中低血糖病例报告非常罕见。多数报告来自于有诱发危险因素的患者，包括糖尿病、肾功能不全或老年患者。

对乙酰氨基酚在临床试验中或上市后的报告中具有临床显著意义的其它不良反应

罕见过敏反应（主要是皮疹）或继发性超敏反应，通常停药后或必要时的对症治疗即可控制症状。有些报告显示与华法林类药物合用时，对乙酰氨基酚可能导致血凝血酶原过少。其它研究显示，凝血酶原时间没有改变。

【禁忌】

已知对曲马多、对乙酰氨基酚或本品中其它成份或阿片类物质过敏的患者禁用。

酒精、安眠药、麻醉剂、中枢镇痛药、阿片类或精神病药物急性中毒的患者禁用。

【注意事项】

1.癫痫发作

服用推荐剂量的曲马多，有癫痫发作的报道。上市后自发性报告显示服用高于推荐剂量曲马多的患者癫痫发作危险性增大。曲马多与下述药物同时服用会增加癫痫发作的危险：选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI 抗抑郁药或减肥药）、三环类抗抑郁药以及其它三环类药物（如：环苯扎林、异丙嗪等）或阿片类药物。

曲马多与下述药物同时服用会增加癫痫发作的危险：单胺氧化酶抑制剂、安定类药物及其它降低癫痫发作阈值的药物。

癫痫患者、有癫痫病史的人或被认为有癫痫发作危险的人（如：脑部创伤、代谢异常、酒精和药物的戒断、中枢神经系统感染）发生惊厥的危险升高。曲马多过量时，使用纳洛酮可能增加癫痫发作的危险。

2. 类速发过敏反应

有可待因和其它阿片类物质类速发过敏反应史的患者发生过敏反应的危险增加，不宜使用本品。

3.呼吸抑制

有呼吸抑制危险的患者慎用本品。当大剂量曲马多与麻醉药或酒精同时服用时，可能导致呼吸抑制，可按药物过量处理此种情况。如使用纳洛酮应慎重，因可引发癫痫发作。

4.与中枢神经系统抑制剂同时使用

当患者使用中枢神经系统抑制剂（如：酒精、阿片类物质、麻醉剂、吩噻嗪、镇定剂或镇静催眠药物）时，慎用本品或降低剂量。

5.颅内压升高或脑部创伤

颅内压升高或脑部创伤的患者慎用本品。

6.阿片依赖的患者

本品不应用于对阿片依赖的患者。对其它阿片类物质有依赖史的患者，使用曲马多可能会再次引起机体依赖。

7.酒精依赖的患者

长期严重酒精滥用者服用过量的对乙酰氨基酚可能增加肝脏毒性的危险。

8.突然停药

如果突然停止服用本品，可能会出现戒断症状。突然停用盐酸曲马多，有罕见的惊恐发作、严重焦虑、幻觉、感觉异常、耳鸣和中枢神经系统症状的报告。临床经验证明逐渐减少药量可减轻戒断症状。

9. 与单胺氧化酶抑制剂和 5-羟色胺再摄取抑制剂同时使用

服用单胺氧化酶抑制剂的患者应特别慎用本品。同时服用曲马多和单胺氧化酶抑制剂或选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂可增加不良反应的危险，包括癫痫发作和 5-羟色胺综合征。

10.肾功能不全者

尚未进行本品用于肾功能损害患者的研究。对于肌酐清除率低于 30ml/min 的患者，建议延长服药间隔，每 12 小时内服药量不得超过 2 片。

11.肝功能不全者

不推荐严重肝功能损害患者服用本品。

12.严重皮肤反应

接受对乙酰氨基酚的患者中曾报告非常罕见严重皮肤反应，如急性泛发性发疹性脓疱病（AGEP）、史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）和中毒性表皮坏死溶解症（TEN）。应告知患者严重皮肤反应的体征以及在首次出现皮疹或其它超敏反应的体征时应停止使用药物。

13.其它

服用本品不应超过推荐剂量。

不应与含曲马多或对乙酰氨基酚的其它药物同时服用。

本品可能影响从事如驾车或操作机器等具有潜在危险工作的能力。

请置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

曲马多可透过胎盘。

尚无用于妊娠妇女的充分且合理对照的研究。

尚未确定妊娠妇女的用药安全性。由于尚无对婴儿和新生儿安全性的研究，不建议在孕期、哺乳期使用本品。

【儿童用药】

尚无本品用于儿童（16 岁以下）的安全性和有效性的资料，不宜使用。

【老年用药】

老年患者用药剂量的选择应十分谨慎，并充分考虑可能发生的潜在风险。

【药物相互作用】

有单胺氧化酶抑制剂与一些作用于中枢的药物发生相互作用的报告。

盐酸曲马多和卡马西平同时使用可使曲马多的代谢显著增加。对于服用卡马西平的患者，本品中曲马多的镇痛作用可能会明显减弱。

曲马多经 CYP2D6 酶代谢为代谢产物 M1。奎尼丁和曲马多同时使用可导致曲马多血药浓度升高。此发现的临床意义尚不清楚。

根据临床需要，对同时服用本品与华法林类药物的患者应定期进行凝血时间的检查，因为有一些患者的凝血酶原时间升高的报告。

在人肝微粒体中进行的体外药物相互作用研究显示，与 CYP2D6 酶抑制剂（如氟西汀、帕罗西汀和阿米替林）同时服用，可能抑制曲马多的代谢。

尚未进行本品与西咪替丁同时使用的研究。曲马多和西咪替丁同时服用，未导致具有临床意义的曲马多药代动力学改变。

【药物过量】

本品为复方制剂，药物过量的临床表现可能包括曲马多中毒、对乙酰氨基酚中毒或二者合并中毒的症状和体征。曲马多过量的最初症状包括：呼吸抑制和／或癫痫发作。对乙酰氨基酚过量 24 小时内的症状为：胃肠道易激惹、食欲减退、恶心、呕吐、不适、面色苍白和出汗。

曲马多过量可能导致的严重后果包括：呼吸抑制、困倦、昏迷、癫痫、心脏停搏和死亡。

对乙酰氨基酚大剂量过量可能引起一些患者的肝毒性，早期症状包括：胃肠道易激惹、食欲减退、恶心、呕吐、不适、面色苍白和出汗。肝中毒的临床症状和实验室结果可能要在服药后 48 至 72 小时后才表现出来。

无论是单剂量还是多剂量的过量，均可能危及生命，建议立即向专家咨询。

纳洛酮可缓解曲马多过量引起的部分症状（而非全部），但同时可能增加癫痫发作的危险。根据使用曲马多的经验，血液透析对治疗药物过量帮助不大，因为 4 小时透析只清除不足 7%的曲马多。

在本品过量的治疗中，除了给予常规的支持治疗，应注意保证呼吸畅通，并采取措施减少药物吸收。对意识清醒的患者（吞咽反射存在），使用物理方法或吐根糖浆进行催吐。在胃排空后，口服活性炭（1g/kg），首次应与适当的泻药同服。如需重复给药，可与泻药同服，并调整剂量。血容量不足可引起低血压，应补液，并根据需要使用血管加压药和其它支持性治疗。在给意识丧失的患者洗胃前应进行气管插管，必要时提供辅助呼吸。

成人和儿童在服用了未知剂量的对乙酰氨基酚或服用时间不确切时，应测定对乙酰氨基酚的血浆浓度，并使用乙酰半胱氨酸治疗。如果不能进行血药浓度检测，并且估计的对乙酰氨基酚服用量超过 7.5~10g（成人和青少年）或 150mg/kg（儿童），应使用 N-乙酰半胱氨酸，并用于整个治疗过程。

【药理毒理】

药理作用

曲马多为中枢性阿片镇痛剂，至少有两种作用机制，即曲马多原形药物及其代谢产物 M1 与μ阿片受体结合，并对去甲肾上腺素和 5-羟色胺的再摄取有弱的抑制作用。对乙酰氨基酚是非甾体类解热镇痛药，其确切的作用部位和镇痛机制尚不明确。

动物模型研究显示，曲马多和对乙酰氨基酚联合使用具有协同效应。

毒理研究

曲马多／对乙酰氨基酚：

尚无本复方致癌性、致突变性和生育力的动物及试验室研究资料。大鼠口服曲马多和对乙酰氨基酚复方制剂，未观察到与药物有关的致畸作用。当曲马多/对乙酰氨基酚达到母体毒性剂量（50/434mg/kg，为人用最大剂量的 8.3 倍）时，表现出胚胎毒性和胎仔毒性，包括胎仔体重下降及副肋数量增加，但该剂量下没有致畸作用。低于母体毒性剂量及较轻母体毒性的剂量下(曲马多和对乙酰氨基酚的剂量为 10/87 和 25/217mg/kg)没有产生胚胎和胎仔毒性。

盐酸曲马多：

遗传毒性：在 Ames 微粒体活化试验、CHO/HPRT 哺乳动物细胞试验、小鼠淋巴细胞试验（无代谢活化作用）、小鼠显性致死突变试验、中国仓鼠染色体畸变试验及小鼠和中国仓鼠骨髓微核试验上，曲马多均未显示有遗传毒性作用。

代谢活化条件下的小鼠微核淋巴瘤试验及大鼠微核试验显示曲马多有弱的诱变作用。总体上，这些试验表明，曲马多对人不具有遗传毒性风险。

生育毒性：雄性大鼠口服曲马多达 50mg/kg，雌性大鼠达 75mg/kg，没有发现对生育力的影响。

曲马多对出生前后大鼠影响的研究显示，孕鼠口服剂量达 50mg/kg 或以上剂量，仔鼠体重下降，80mg/kg（人用最大剂量的 6 到 10 倍）时，哺乳初期幼仔存活率降低。剂量为 8、10、20、25 或 40mg/kg 时，未观察到对仔鼠产生毒性。这些剂量下，均产生母体毒性，只有在产生较严重的母体毒性时，才会对仔鼠产生明显影响。

致癌性：在曲马多连续给药 2 年的致癌性研究中，小鼠尤其是老年鼠口服剂量达 30mg/kg（非最大耐受剂量）时，2 种常见鼠科肿瘤（肺脏和肝脏）的发生率出现具有统计学意义的轻微增加。该发现并不意味着对人有致癌的风险。在大鼠致癌性研究中没有类似的发现。

【药代动力学】

据国外研究资料表明：本品中的曲马多为消旋体，在血液中可检测到曲马多及其代谢产物 M1 的左旋体和右旋体。表 1 中列出了服用 1 片本品的曲马多和对乙酰氨基酚的药代动力学参数。与对乙酰氨基酚相比，曲马多的吸收较慢，半衰期较长。

单剂量口服 1 片本品（曲马多 37.5mg /对乙酰氨基酚 325mg），曲马多和对乙酰氨基酚血药浓度分别于 1.8 小时和 0.9 小时后达到峰值，右旋和左旋曲马多血药浓度的峰值分别为 64.3ng/ml 和 55.5ng/ml，对乙酰氨基酚的血药浓度峰值为 4.2μg/ml。右旋和左旋曲马多平均消除半衰期为 5.1 小时和 4.7 小时，对乙酰氨基酚为 2.5 小时。

健康受试者单剂量和多剂量口服本品的药动学研究表明，曲马多和对乙酰氨基酚之间无明显的药物相互作用。

表 1: 健康受试者单剂量口服 1 片本品，曲马多及其代谢产物 M1 的对映体以及对乙酰氨基酚平均药代动力学参数的总结

参数 [a]	(+)-曲马多		(-)-曲马多		(+)-M1		(-)-M1		对乙酰氨基酚	
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] 对于对乙酰氨基酚, C_{max} 的单位是 μg/mL.										

吸收

单剂量口服 100mg 曲马多，平均绝对生物利用度约为 75%。健康成人口服本品 2 片，曲马多消旋体及其代谢产物 M1 的消旋体分别在服药后 2~3 小时达到平均血浆浓度峰值。口服本品后，对乙酰氨基酚被迅速并完全吸收，1 小时后达血浆浓度峰值，同服曲马多也不受影响。

食物的影响：与食物同服，对曲马多或对乙酰氨基酚的血浆浓度峰值和吸收程度没有显著影响。因此，口服本品无需考虑食物影响。

分布

静脉给予 100mg 曲马多，男性和女性受试者曲马多分布容积分别为 2.6L/kg 和 2.9L/kg。曲马多和人体血浆蛋白的结合率约为 20%。

对乙酰氨基酚被广泛分布于除脂肪组织外的绝大多数组织中，其表观分布容积约为 0.9L/kg。

对乙酰氨基酚的血浆蛋白结合率相对较低（~20%）。

代谢

与单独服用曲马多相比，健康受试者口服本品后，曲马多和其代谢产物 M1 的血浆浓度没有显著改变。

约有 30%的曲马多以原形经尿排泄，60%的曲马多以代谢产物的形式排出。主要代谢途径为在肝脏中进行的 N-和 O-去甲基化及葡萄糖醛酸化或硫酸盐化。曲马多通过多种途径（包括 CYP2D6 酶）被广泛代谢。

对乙酰氨基酚主要通过肝脏的首过作用代谢，包括 3 种主要的途径，

- 与葡萄糖醛酸甙结合
- 与硫酸盐结合
- 通过细胞色素 P450 酶氧化。

消除

曲马多及其代谢产物主要经肾脏消除。曲马多消旋体及其代谢产物 M1 的消旋体的血浆消除半衰期分别为 6 小时和 7 小时。重复给药时，曲马多消旋体的血浆消除半衰期由 6 小时升至 7 小时。

成人对乙酰氨基酚半衰期约为 2~3 小时，儿童半衰期略短，新生儿和肝硬化患者的半衰期略长。对乙酰氨基酚主要以葡萄糖醛酸甙和硫酸盐结合物形式从人体中消除，并与剂量有关。少于 9%的对乙酰氨基酚以原形经尿排泄。

【贮 藏】

密封保存。

【包装】

铝塑水泡板包装，10 片／板／盒，2×10 片/板/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

YBH08182005-2014Z

【批准文号】

国药准字 H20050676

【生产企业】

企业名称：西安杨森制药有限公司

地址： 陕西省西安市万寿北路 34 号

邮政编码：710043

电话号码：400 888 9988

传真号码：（029）82576616

网址： http://www.xian-janssen.com.cn