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

2015 年 11 月 02 日

2016 年 01 月 05 日

2017 年 05 月 19 日

2018 年 05 月 10 日

2019 年 06 月 27 日

Xxxx 年 xx 月 xx 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

警示语

成瘾、滥用和误用；危及生命的呼吸抑制；意外摄入；曲马多超快代谢和儿童中危及生命的呼吸抑制的其他危险因素；新生儿阿片类药物戒断综合征；与影响细胞色素 P450 同工酶的药物的相互作用；肝脏毒性；以及合并使用苯二氮卓类药物或其他中枢神经系统抑制剂的风险。

- 患者使用及通安可能出现成瘾、滥用和误用的风险，并可能因此导致用药过量和死亡。在开处及通安之前评估每例患者的风险，并定期监测患者行为或状况。（参见【注意事项】）
- 可能发生严重、危及生命或致命的呼吸抑制。应进行密切监测，特别是在开始给药期间或剂量增加后。（参见【注意事项】）
- 意外摄入及通安，特别是儿童，可能导致使用致命剂量的曲马多。（参见【注意事项】）
- 接受曲马多治疗的儿童曾发生危及生命的呼吸抑制和死亡。其中有部分病例是在扁桃体切除术和/或腺样体切除术后使用曲马多；CYP2D6 存在多态性，在至少 1 例病例中的儿童是曲马多的超快代谢者。及通安禁用于 12 岁以下的儿童和接受扁桃体切除术和/或腺样体切除术后的 18 岁以下儿童。避免在有其他风险因素并可能增加患者对曲马多呼吸抑制作用敏感性的 12 至 18 岁青少年中使用及通安。（参见【注意事项】）

- 在怀孕期间长期使用及通安可导致新生儿阿片类药物戒断综合征，如果孕妇需要长期使用阿片类药物，如未能及时发现并治疗新生儿阿片类药物戒断综合征，则可能危及生命，需告知患者新生儿阿片类药物戒断综合征的风险，并确保可以给予适当的治疗。（参见【注意事项】）
- 合用或停用细胞色素 P450 3A4 诱导剂、3A4 抑制剂或 2D6 抑制剂可对曲马多产生复杂的影响。将细胞色素 P450 3A4 诱导剂、3A4 抑制剂或 2D6 抑制剂与本品合用时需要仔细考虑这些药物对母药曲马多和活性代谢物 M1 的影响。（参见【注意事项】）
- 本品中含有对乙酰氨基酚。对乙酰氨基酚与急性肝脏衰竭病例有关，有时可导致肝移植和死亡。（参见【注意事项】）
- 阿片类药物与苯二氮卓类药物或其他中枢神经系统(CNS)抑制剂（包括酒精）合用可能会导致深度镇静、呼吸抑制、昏迷和死亡。保留替代治疗方案较少的患者的合并用药处方；尽可能降低给药剂量并缩短给药持续时间；监测患者呼吸抑制和镇静的体征和症状。（参见【注意事项】）

【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

辅料：粉状纤维素、预胶化淀粉、羧甲淀粉钠、玉米淀粉、硬脂酸镁、浅黄色欧巴代、巴西棕榈蜡、纯化水

【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 4~6 小时服用 1~2 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。

停止治疗

逐渐减少药量可减轻停药症状。

【不良反应】

在本节中介绍了不良反应内容。不良反应是指根据对现有不良事件信息的综合评价，认为与使用盐酸曲马多/对乙酰氨基酚有合理因果关系的不良事件。在个体病例中，不能完全确定与盐酸曲马多/对乙酰氨基酚的因果关系。此外，由于临床试验是在迥然不同的条件下进行的，因此一种药物临床试验中观察到的不良反应率不能直接与另一种药物临床试验的不良反应率比较，也不能反映临床实践中观察到的不良反应率。

临床试验

在参加 21 项临床试验的总共 3,175 例 16-90 岁患者中评价了本品的安全性，其中 20 项为双盲、对照（即安慰剂或活性药物，或两者兼有），1 项为开放性研究，无对照组。这 20 项双盲、对照试验包括 11 项多剂量试验和 9 项单剂量试验。治疗持续时间从 1 剂到 23 个月不等。所有患者均接受了至少 1 剂本品治疗，并提供了安全性数据。

安慰剂对照双盲试验——发生率≥1% 的不良反应

21 项临床试验中有 16 项为双盲、安慰剂对照试验，治疗持续时间从 1 剂至 91 天不等。表 1 列出了所有 21 项临床试验中确定且在 16 项双盲、安慰剂对照临床试验中≥1%的本品治疗患者（N=1,669）报告以及发生率高于安慰剂治疗患者（N=1,531）的不良反应。16 项安慰剂对照试验中最常发生的不良反应（>5%的患者）为恶心、头晕、呕吐、头痛、嗜睡和便秘。

表 1.　16 项双盲、安慰剂对照临床试验中≥1%本品治疗患者报告且发生率高于安慰剂组的不良反应

	本品 % (N=1,669)	安慰剂 % (N=1,531)
代谢及营养类疾病		
食欲下降	1.4	0.3
精神病类		
失眠	2.0	1.0
各类神经系统疾病		
头晕	9.5	3.3
头痛	8.1	7.5
嗜睡	7.3	2.2
胃肠系统疾病		
恶心	17.7	7.9
呕吐	8.5	3.9
便秘	6.8	2.6
口干	3.2	0.5
腹泻	2.2	1.8
消化不良	1.4	1.0
腹痛	1.4	1.0
皮肤及皮下组织类疾病		
瘙痒	3.7	0.8
多汗	2.3	0.4
全身性疾病及给药部位各种反应		
疲劳	2.9	0.9

安慰剂对照、对照药物对照和开放性临床试验数据——≥1%接受本品治疗的患者报告的不良反应

表 2 列出了在 21 项本品临床试验中≥1%的本品治疗患者（N=3,175）报告（未收录于表 1）的不良反应。所有患者均接受了至少 1 剂本品治疗，并提供了安全性数据。

表 2. 21 项本品临床试验中≥1%接受本品治疗的患者报告（未收录于表 1）的不良反应

系统器官分类 不良反应	本品 % (N=3,175)
精神病类	
抑郁	1.2
血管与淋巴管类疾病	
潮热	1.0
胃肠系统疾病	
腹部不适	1.5
肠胃胀气	1.1
皮肤及皮下组织类疾病	
皮疹	1.6

安慰剂对照、对照药物对照和开放性研究数据-本品治疗患者中发生率<1%的不良反应

上述临床试验数据集中<1%接受本品治疗的患者（N=3,175）报告的（上文未收录）不良反应见表 3。

表 3.　　在 21 项本品临床试验中<1%接受本品治疗的患者报告的不良反应

系统器官分类 不良反应	本品 % (N=3,175)
免疫系统疾病	
荨麻疹	0.31
超敏反应	0.19
代谢及营养类疾病	
低血糖症	0.06
精神病类	
焦虑	0.88
紧张不安	0.79
激越	0.41
欣快感	0.31
性欲降低	0.31
睡眠障碍	0.28
意识模糊	0.22
定向力障碍	0.22
易激惹	0.22
梦境异常[a]	0.38
药物滥用	0.03
幻觉	0.03
戒断综合征	0.03
各类神经系统疾病	
偏头痛	0.82
困倦	0.76
触觉减退	0.69
震颤	0.60
感觉异常	0.47
注意障碍	0.28
晕厥	0.28
记忆受损	0.25
精神运动功能亢进	0.19
镇静	0.16
失忆症	0.09
认知障碍	0.03
惊厥发作	0.03
眼器官疾病	
视物模糊	0.35
视觉损害	0.16
瞳孔缩小	0.03
耳及迷路类疾病	
眩晕	0.66
耳鸣	0.63
耳部不适	0.16
心脏器官疾病	
心悸	0.31

系统器官分类 不良反应	本品 % (N=3,175)
心动过速	0.13
血管与淋巴管类疾病	
高血压	0.91
低血压	0.06
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
呼吸困难	0.44
咽干	0.16
肝胆系统疾病	
肝酶升高[b]	0.41
皮肤及皮下组织类疾病	
全身性瘙痒	0.76
冷汗	0.22
肾脏及泌尿系统疾病	
排尿障碍[c]	0.85
生殖系统及乳腺疾病	
勃起功能障碍	0.38
全身性疾病及给药部位各种反应	
乏力	0.94
胸痛	0.50
情绪异常	0.47
寒战	0.25
胸部不适	0.22
低糜	0.22
药物戒断综合征	0.19
口渴	0.19
紧张不安	0.13
发热感	0.09
各类检查	
体重降低	0.50
血肌酐升高	0.13

[a] 梦境异常可能包括以下不良事件（如适用）：梦魇和/或梦境异常

[b] 肝酶升高可能包括以下不良事件（如适用）：丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、肝酶升高、丙氨酸氨基转移酶异常和/或肝酶异常

[c] 排尿障碍可能包括以下不良事件（如适用）：排尿困难、尿潴留、排尿迟缓和/或排尿次数减少

仅曲马多报告的不良反应

表 4 列出了在曲马多临床试验和/或上市后经验中发现但本品临床试验中任何本品治疗患者均未报告的与活性部分曲马多有关的不良反应。

表 4. 曲马多临床试验和/或上市后经验中发现的不良反应

系统器官分类 不良反应
免疫系统疾病
速发过敏反应

系统器官分类
不良反应
史蒂文斯-约翰逊综合征
中毒性表皮坏死松解症
精神病类
情感易变
谵妄
自杀观念
各类神经系统疾病
肌张力亢进
运动失调
血清素综合征
言语障碍
眼器官疾病
瞳孔散大
血管及淋巴系统疾病
直立性低血压
肝胆系统疾病
肝炎
全身性疾病及给药部位各种反应
步态障碍
各类检查
凝血酶原时间延长

上市后数据

除上文所述临床试验期间报告的不良反应之外，上市后还报告了下述不良反应（见表 5）。频率按以下标准定义：

十分常见	≥1/10
常见	≥1/100 且＜1/10
偶见	≥1/1,000 且＜1/100
罕见	≥1/10,000 且＜1/1,000
十分罕见	（＜1/10,000）
不详	（无法根据现有数据估计）

表 5 根据自发报告率，按照频率分类列出了不良反应；

表 5. 根据自发报告率估算出的频率列出本品上市后经验中确定的不良反应

系统器官分类 频率：不良反应
代谢及营养类疾病
不详，低钠血症/抗利尿激素异常综合征
免疫系统疾病
非常罕见，固定皮疹

【禁忌】

以下患者禁用本品：

- 所有 12 岁以下的儿童。
- 处于术后管理期的扁桃体切除术和/或腺样体切除术后的 18 岁以下儿童。

- 曾对曲马多、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。
- 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。
- 正在服用或过去 14 天内曾经服用单胺氧化酶抑制剂（MAOI）的患者。
- 有明显呼吸抑制的患者（参见【注意事项】）。
- 在无监测设备或复苏设备的条件下用于急性或重度支气管哮喘（参见【注意事项】）。
- 已知或疑似肠梗阻的患者，包括麻痹性肠梗阻。

【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 5-羟色胺能药物同时使用会增加癫痫发作的危险：5-羟色胺能药物包括选择性 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. 速发过敏反应和其他超敏反应

接受曲马多治疗的患者中曾报告过严重且罕见的致死性速发过敏反应。这些事件通常在首次给药后发生。其他报告的过敏反应包括瘙痒症、荨麻疹、支气管痉挛、血管性水肿、中毒性表皮坏死松解症和史蒂文斯-约翰逊综合征。有曲马多和其它阿片类物质过敏史的患者发生过敏反应的风险增加，因此不宜使用本品。如果发生速发过敏反应或其他超敏反应，应立即停用本品，并永久停用本品，且不得再次使用曲马多制剂。建议患者出现任何超敏反应症状时，立即就医（参见【禁忌】）。

上市后报告中报告了与使用对乙酰氨基酚有关的超敏反应和速发过敏反应。临床体征包括面部、口腔和咽喉肿胀、呼吸窘迫、荨麻疹、皮疹、瘙痒症和呕吐。罕见有危及生命的需要紧急医疗护理的速发过敏反应。告知患者出现这些症状时，应立即停止使用本品，并就医。不得向对乙酰氨基酚过敏患者开具本品。

3.呼吸抑制

即使按照建议用药，使用阿片类药物后也会出现严重的、危及生命的或致命的呼吸抑制。如未及时发现呼吸抑制并给予适当治疗，则可能导致呼吸停止和死亡。对呼吸抑制的管理包

括密切观察、采取支持性措施和使用阿片类拮抗剂，具体取决于患者的临床状况（参见【药物过量】）。阿片类药物诱导呼吸抑制后会出现二氧化碳 (CO_2) 潴留，而这可加强阿片类药物的镇静作用。

虽然在使用本品期间的任何时间都可能发生严重的、危及生命的或致命的呼吸抑制，但在开始治疗或增加剂量后的风险最大。密切监测患者的呼吸抑制情况，尤其是在开始治疗后 24-72 小时内以及增加本品剂量后。

为降低呼吸抑制的风险，必须对本品采取适当的给药方法和剂量递增策略。如患者从另一种阿片类药物转换为本品时过高估计本品用量可能会导致患者在第 1 剂给药时出现致命的用药过量。

即使意外摄入一剂本品，也可能由于曲马多用药过量而导致呼吸抑制和死亡，特别是儿童。

有明显呼吸抑制或急性严重支气管哮喘的患者接受阿片类药物时，出现危及生命的呼吸抑制的风险会增加。

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，因为纳洛酮可引发癫痫发作。

阿片类药物可引起睡眠相关的呼吸障碍，如睡眠呼吸暂停综合征（包括中枢性睡眠呼吸暂停[CSA]）和缺氧（包括睡眠相关的缺氧）（参见【不良反应】)。阿片类药物的使用会以剂量依赖性方式增加 CSA 的风险，需要持续评估患者发生新的睡眠呼吸暂停或现有睡眠呼吸暂停恶化的情况。在这些患者中，在适当的情况下应该考虑通过更好的用药策略将阿片类药物减量或者停用。（参见【用法用量】和【注意事项】)。

4.患有慢性肺病或高龄、恶病质或虚弱患者中危及生命的呼吸抑制

在无监测设备或复苏设备的条件下，不得将本品用于急性或重度支气管哮喘（参见【禁忌】）。

慢性肺病患者：患有显著慢性阻塞性肺疾病或肺源性心脏病的患者以及呼吸储备量显著降低、缺氧、高碳酸血症或已存在呼吸抑制的患者即使使用推荐剂量的本品，发生呼吸动力减弱的风险也会增加。

高龄、恶病质或虚弱的患者：危及生命的呼吸抑制更可能发生在高龄、恶病质或虚弱的患者中，因为与年轻、体质更健康的患者相比，这些患者中的药代动力学或清除率可能发生变化。

密切监测患者，特别是在开始使用本品和增加剂量时以及将本品与其他可抑制呼吸的药物同时给药时。或者，在这些患者中考虑使用非阿片类镇痛药。

5.曲马多经 CYP2D6 酶超快代谢

CYP2D6 酶超快代谢患者与其他患者相比，可能会更加快速和彻底地将曲马多转换为其活性代谢物（M1）。这种快速转换可能会引起血清中 M1 浓度较预期高，将增加呼吸抑制的风险（参见【药物过量】）。对于已知 CYP2D6 酶超快代谢患者，建议选用其他药物、降低剂量和/或密切监测曲马多过量体征，如呼吸抑制。即使在标示的给药方案下，超快代谢者可能会出现危及生命或致命的呼吸抑制，或出现用药过量的征象（如极度嗜睡、意识模糊或呼吸浅促）（参见【药物过量】）。因此 CYP2D6 酶超快代谢者不应使用本品。

6.儿童患者中危及生命的呼吸抑制的其他危险因素

接受曲马多治疗的儿童曾发生危及生命的呼吸抑制和死亡。基于 CYP2D6 基因型，曲马多存在代谢多态性，可导致活性代谢物的暴露增加。根据曲马多的上市后报告，12 岁以下儿童可能更容易受到曲马多的呼吸抑制作用的影响（参见【禁忌】）。此外，阻塞性睡眠呼吸暂停的患儿在扁桃体切除术和/或腺样体切除术后接受阿片类药物治疗时，其呼吸抑制效应可能特别敏感（参见【禁忌】）。由于存在危及生命的呼吸抑制和死亡的风险，对于 18 岁以下青少年，如存在增加曲马多呼吸抑制作用敏感性的其他风险因素，应避免使用本品。危险因素包括与通气不足有关的疾病，如术后状态、阻塞性睡眠呼吸暂停、肥胖、重度肺部疾病、神经肌肉疾病和同时使用导致呼吸抑制的其他药物。

与成年人一样，在为青少年开具阿片类药物处方时，医疗保健提供者应选择最短的用药时间和最低有效剂量，并告知患者和护理人员这些风险以及阿片类药物过量的体征（参见【用法用量】和【药物过量】）。

7.新生儿阿片类药物戒断综合征

怀孕期间长期使用本品可导致新生儿出现戒断症状。与成人阿片类药物戒断综合征不同，新生儿阿片类药物戒断综合征如未及时发现并给予适当治疗，可能会危及生命，需要根据新生儿专家制定的方案进行管理。观察新生儿阿片类药物戒断综合征体征并进行相应管理。告知孕妇长期使用阿片类药物时发生新生儿阿片类药物戒断综合征的风险，并确保可以给予适当的治疗

8.合并使用苯二氮卓类药物或其他中枢神经系统抑制剂（包括酒精）的风险

本品与苯二氮卓类药物或其他中枢神经系统抑制剂（例如非苯二氮卓类镇静剂/催眠药，抗焦虑药，镇定剂，肌肉松弛剂，全身麻醉剂，抗精神病药，其他阿片类药物，酒精）合用可能会引起其他中枢神经系统抑制效应，包括深度镇静、呼吸抑制、昏迷和死亡。由于存在上述风险，这些药物的合并用药处方，仅可用于替代治疗方案不足的患者。

观察性研究表明，与单独使用阿片类镇痛药相比，合用阿片类镇痛药和苯二氮卓类药物会增加药物相关死亡的风险。由于具有类似的药理学性质，可以认为合用阿片类镇痛药和其他中枢神经系统抑制剂的风险相似（参见【药物相互作用】）。

如果决定合用苯二氮卓类药物或其他中枢神经系统抑制剂与阿片类镇痛药，应在最短时间内使用最低有效剂量。在已经接受阿片类镇痛药的患者中，苯二氮卓类药物或其他中枢神经系统抑制剂的起始剂量需低于未合用阿片类药物时的剂量，并根据临床反应调整剂量。如果患者已经使用苯二氮卓类药物或其他中枢神经系统抑制剂，则需以较低的起始剂量启用阿片类镇痛药，并根据临床反应调整剂量。密切监测患者呼吸抑制和镇静的体征和症状。

本品与苯二氮卓类药物或其他中枢神经系统抑制剂（包括酒精和非法药物）联合使用时，告知患者和护理人员呼吸抑制和镇静的风险。告知患者在合用苯二氮卓类药物或其他中枢神经系统抑制剂的作用完全消失后，才可驾驶或操作重型机械。筛查患者是否存在物质使用障碍风险，包括阿片类药物滥用和误用，并警告其与使用其他中枢神经系统抑制剂（包括酒精和非法药物）相关的用药过量和死亡风险（参见【药物相互作用】）。

9.颅内压升高、脑部创伤、脑肿瘤或意识损害患者中的用药风险

颅内压升高或脑部创伤的患者慎用本品。

在颅内二氧化碳潴留作用敏感的患者（例如，具有颅内压升高或脑肿瘤迹象）中，本品可以抑制呼吸动力，并且由此产生的二氧化碳潴留可使颅内压进一步升高。监测这类患者的镇静和呼吸抑制体征，尤其在开始使用本品治疗时。

阿片类药物也可能掩盖头部损伤患者的临床病程。意识损害或昏迷的患者应避免使用本品。

10.药物依赖、可能的药物滥用和误用

本品的有效成分包含曲马多。本品的部分止痛效果来源于其有效成分曲马多和μ阿片受体的结合。接受阿片类药物多次给药时，即使给药剂量为推荐剂量，也可能会导致患者对药物产生耐受性、机体依赖和心理依赖。在处方本品前，评估每例患者对阿片类药物的依赖、滥用和误用风险，并监测所有正在接受本品治疗的患者的行为发展情况。若有物质滥用（包括药物、酒精滥用或成瘾）的个人史、家族史或精神疾病史（如抑郁障碍），患者的上述风险增加。

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。

11.肝脏毒性

本品中含有盐酸曲马多和对乙酰氨基酚。对乙酰氨基酚与急性肝脏衰竭病例有关，有时可导致肝移植和死亡。

患有基础肝病的患者和使用对乙酰氨基酚期间饮酒的患者发生急性肝脏衰竭的风险较高。

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。

12.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。请勿突然停用本品。

避免在接受完全阿片类激动剂镇痛药（包括本品）的患者中使用混合激动剂/拮抗剂（例如喷他佐辛、纳布啡和布托啡诺）或部分激动剂（例如丁丙诺啡）镇痛药。在这些患者中，混合激动剂/拮抗剂和部分激动剂镇痛药可以降低镇痛效果和/或导致戒断症状（参见【药物相互作用】）。

13.与 5-羟色胺能药物同时使用

使用 5-羟色胺能药物（包括 SSRI）的患者应特别慎用本品。同时使用曲马多和 5-羟色胺能药物（包括 SSRI）可增加不良事件的危险，包括惊厥发作和血清素综合征（参见【药物相互作用】）。

5-羟色胺能药物包括选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI)，5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI)，三环类抗抑郁药 (TCA)，曲坦类药物，5-HT3 受体拮抗剂，可影响 5-羟色胺能神经递质系统的药物（如米氮平、曲唑酮、曲马多），以及可损害血清素代谢的药物（包括 MAO 抑制剂，包括用于治疗精神疾病的药物以及其他药物，如利奈唑胺和静脉注射亚甲蓝）（参见【药物相互作用】）。患者按推荐剂量用药时也可能发生。

血清素综合征的症状可能包括：精神状态改变（如精神激动、幻觉和昏迷）、自主神经不稳定（如心动过速、不稳定血压和体温过高）、神经肌肉异常（如反射亢进、不协调和强直）和/或胃肠道症状（如恶心、呕吐和腹泻）。症状一般发生于合并用药后数小时至几天内，也可能更晚。如果怀疑有血清素综合征，需停用本品。

14.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。根据单独使用曲马多的研究，透析 4 小时清除的曲马多和 M1 的总量小于给药剂量的 7%。密切监测呼吸抑制、镇静和低血压的体征。

15.肾上腺功能不全

使用阿片类药物后报告过肾上腺功能不全的病例，常发生于用药一个月以上。肾上腺功能不全可能表现出非特异性症状和体征，包括恶心、呕吐、厌食、疲乏、无力、头晕和低血压。如疑似出现肾上腺功能不全，应尽快通过诊断性检查确诊。如果诊断为肾上腺功能不全，则用生理水平的皮质类固醇进行替代治疗。让患者停用阿片类药物，继续使用皮质类固醇治疗，直至患者肾上腺功能恢复。可以尝试使用其他阿片类药物，有部分病例在使用其他阿片类药物后肾上腺功能不全没有复发。根据现有信息，不能确定哪种特定的阿片类药物更可能与肾上腺功能不全有关。

16.肝功能不全者

由于曲马多和对乙酰氨基酚均通过肝脏广泛代谢，因此不推荐严重肝功能损害患者服用本品。

17.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）和中毒性表皮坏死松解症（TEN），并可能导致死亡。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。

18.低钠血症

服用本品曾报告非常罕见低钠血症，通常发生在有易感风险因素的患者身上，如老年患者和/或与其他可能引起低钠血症药物合用的患者。在一些报告中，低钠血症的出现是因为SIADH，停止本品治疗并辅以恰当的治疗（如限制液体摄入）可以缓解。本品治疗期间，对有易感风险因素的患者建议监测低钠血症的症状和体征。

19.重度低血压

本品可能导致重度低血压，包括非卧床患者发生的直立性低血压和晕厥。患者维持血压的能力因血容量减少或同时使用特定 CNS 抑制剂（例如吩噻嗪类或全身麻醉剂）而受到损害时，重度低血压风险会增加。开始使用本品或增加剂量后，监测患者是否出现低血压体征。在循环性休克患者中，本品可能会引起血管舒张，从而进一步降低心搏出量和血压。循环性休克患者避免使用本品。

20.胃肠类疾病患者中的用药风险

本品禁用于已知或疑似有肠梗阻的患者，包括麻痹性肠梗阻（参见【禁忌】）。

本品中的曲马多可能导致奥狄括约肌痉挛。阿片类药物可能导致血清淀粉酶升高。监测胆道疾病（包括急性胰腺炎）患者的症状恶化情况。

21.自杀风险

不得向有自杀或成瘾倾向的患者开具本品。应考虑在有自杀倾向或抑郁患者中使用非麻醉性镇痛药。

在有药物误用史和/或目前正在使用 CNS 活性药物（包括镇定剂、抗抑郁药或酒精过量）的患者以及患有情绪障碍或抑郁的患者中慎用本品（参见【药物相互作用】）。

告知患者药物用量不得超过推荐剂量并限制其饮酒（参见【用法用量】和【注意事项】）。

22.与影响细胞色素 P450 同工酶的药物发生相互作用的风险

合用或停用细胞色素 P450 3A4 诱导剂、3A4 抑制剂或 2D6 抑制剂对本品中曲马多和 M1 水平产生复杂的影响。合用细胞色素 P450 3A4 诱导剂、3A4 抑制剂或 2D6 抑制剂与本品时

需要仔细考虑这些药物对母药曲马多（弱 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂，μ-阿片受体激动剂）和活性代谢物 M1（M1 与 μ-阿片受体的结合程度强于曲马多）的影响。

合用或停用细胞色素 P450 2D6 抑制剂的风险

本品与所有细胞色素 P450 2D6 抑制剂（如胺碘酮、奎尼丁）同时使用时均可能导致曲马多血浆水平升高和活性代谢物 M1 水平降低。在对曲马多产生机体依赖的患者中，M1 暴露量降低可能导致出现阿片类药物戒断的体征和症状以及疗效减弱。曲马多水平升高可能会导致严重不良事件（包括惊厥发作和血清素综合征）的风险增加。

停用合用药物细胞色素 P450 2D6 抑制剂可能会导致曲马多血浆水平降低和活性代谢物 M1 水平升高，从而增加与阿片类药物毒性相关的不良反应发生率或延长不良反应持续时间，并可能导致潜在的致命性呼吸抑制。

在患者接受本品和任何 CYP2D6 抑制剂后，监测严重不良事件，包括惊厥发作和血清素综合征，可能反映阿片类药物毒性的体征和症状，以及本品与 CYP2D6 抑制剂联用时出现的阿片类药物戒断症状（参见【药物相互作用】）。

细胞色素 P450 3A4 相互作用

本品与细胞色素 P450 3A4 抑制剂（如大环内酯类抗生素[如红霉素]）、唑类抗真菌药（如酮康唑）和蛋白酶抑制剂（如利托那韦）合用或停用细胞色素 P450 3A4 诱导剂（如利福平、卡马西平和苯妥英），可能会导致曲马多血浆浓度升高，从而增加不良反应发生率或延长不良反应持续时间，增加发生包括惊厥发作和血清素综合征在内的严重不良事件的风险，并可能导致潜在的致命性呼吸抑制。

同时使用本品与所有细胞色素 P450 3A4 诱导剂或停用细胞色素 P450 3A4 抑制剂可能导致曲马多水平降低。这可能与疗效减弱有关，并可能导致部分患者出现阿片类药物戒断的体征和症状。

在患者接受本品和任何 CYP3A4 抑制剂或诱导剂后，监测严重不良事件，包括惊厥发作和血清素综合征，以及本品与 CYP3A4 抑制剂和诱导剂联用时出现的可能反映阿片类药物毒性和阿片类药物戒断症状的体征和症状（参见【药物相互作用】）。

23.对驾驶和机器操作能力的影响

本品可能影响精神状态和体力，因此服用本品后不适于从事如驾车或操作机器等具有潜在危险工作。

24.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。

请置于儿童不易拿到处。

由于存在意外摄入、误用和滥用相关的风险，建议患者将本品安全存放于他人无法触及之处。

本品未用部分应按照当地要求进行处置。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

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，不建议在孕期使用本品。

在分娩期间使用阿片类药物可能引发新生儿呼吸抑制。

妊娠期间长期使用本品或其他阿片类药物可能导致新生儿阿片戒断综合征。到了妊娠最后三个月，此风险会明显增加。

哺乳

由于尚无对婴儿和新生儿安全性的研究，不建议在哺乳期使用本品。

曲马多的代谢多态性与可待因相同，CYP2D6 超快代谢者可能暴露于危及生命水平的 *O*-去甲基曲马多（M1）。由于母亲是可待因的超快代谢者，因此母乳喂养暴露于母乳中高水平吗啡的婴儿中，至少报告了一例死亡。使用本品的超快代谢型母亲，其母乳喂养的婴儿可能会暴露于高水平的 M1，出现危及生命的呼吸抑制。 因此，不建议在本品治疗期间哺乳。

生育力

尚未评估曲马多或曲马多/对乙酰氨基酚联用对人类生育力的影响。

长期使用阿片类药物可能会导致具有生育能力的女性和男性的生育力下降。尚不清楚药物对生育力产生的这些影响是否可逆。

【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。

老年患者（≥65 岁）对曲马多的敏感性可能增加。一般而言，应谨慎为老年患者选择给药剂量，由于老年患者肝脏、肾脏或心脏功能下降以及伴随疾病或合用其他药物的可能性更大，通常从最小剂量开始给药。

呼吸抑制是接受阿片类药物治疗的老年患者中存在的主要风险，发生于不耐受阿片类药物或阿片类药物与其他可抑制呼吸的药物合用的患者接受高剂量初始给药后。在老年患者中缓慢增加本品的给药剂量并密切监测中枢神经系统和呼吸抑制的体征（参见【注意事项】）。

已知曲马多和对乙酰氨基酚主要通过肾脏排泄，因此，肾功能损害患者出现不良反应的风险可能更高。由于老年患者更有可能出现肾功能下降，因此在选择剂量时应当小心，同时，监测肾脏功能可能有助于剂量的选择。

【药物相互作用】

根据药效学和药代动力学特性，曲马多和对乙酰氨基酚与其他药物联合使用时可能具有药效学和药代动力学相互作用。下文介绍了各种类型的药物相互作用，相关建议和示例列表。该示例列表并不全面，因此建议参考与曲马多和对乙酰氨基酚联合使用的每种药物的说明书，以了解其相互作用途径、药物相互作用风险以及联合使用时应采取的具体措施。

表 6. 与本品联合使用的药物相互作用

CYP2D6 抑制剂	
机制：	酶抑制作用导致曲马多代谢率降低
临床影响：	本品与 CYP2D6 抑制剂同时使用可能导致曲马多的血浆浓度升高和 M1 的血浆浓度降低，特别是当本品达到稳定剂量后加入抑制剂时。由于 M1 是一种更有效的 μ-阿片类激动剂，M1 暴露量下降可能导致治疗效果下降，并可能导致对曲马多产生身体依赖的患者出现阿片类药物戒断的体征和症状。曲马多暴露增加可导致治疗效果增加或延长，并增加严重不良事件（包括癫痫发作和血清素综合征）的风险。 停用 CYP2D6 抑制剂后，随着抑制剂作用的降低，曲马多血浆浓度会减弱，M1 血浆浓度会升高，这可能会增加或延长治疗效果，但也会增加与阿片类药物毒性相关的不良反应，并可能导致可能致命的呼吸抑制。
干预：	如果需要联合使用 CYP2D6 抑制剂，应密切关注患者的不良反应，包括阿片类药物戒断、癫痫发作和血清素综合征（参见【注意事项】）。 如果停用 CYP2D6 抑制剂，应考虑降低本品剂量直至达到稳定的药物作用。密切关注患者的不良事件，包括呼吸抑制和镇静。
实例	奎尼丁、氟西汀、帕罗西汀、阿米替林和安非他酮
CYP3A4 抑制剂	
机制：	酶抑制作用导致曲马多代谢率降低
临床影响：	本品与 CYP3A4 抑制剂同时使用可增加曲马多的血浆浓度，可能通过 CYP2D6 产生更大的代谢量和更高的 M1 水平。 停用 CYP3A4 抑制剂后，随着抑制剂作用的降低，曲马多血浆浓度将降低，导致对曲马多产生身体依赖的患者阿片类药物疗效下降，并可能出现阿片类药物戒断症状和体征。
干预：	如果需要联合使用，应考虑降低本品剂量，直至达到稳定的药物疗效。密切关注患者发生严重不良事件（包括癫痫发作和血清素综合征）增加的风险，以及与阿片类药物毒性相关的不良反应（包括可能致命的呼吸抑制），特别是本品达到稳定剂量后加入抑制剂时。 如果停用 CYP3A4 抑制剂，应考虑增加本品剂量，直至达到稳定的药物作用，并对患者进行随访，监测其是否出现阿片类药物戒断的症状和体征。
实例	大环内酯类抗生素（例如红霉素），唑类抗真菌药（例如酮康唑），蛋白酶抑制剂（例如利托那韦）
CYP3A4诱导剂	
机制：	酶诱导导致曲马多代谢率增加。

临床影响：	本品与 CYP3A4 诱导剂合用可降低曲马多的血浆浓度，导致对曲马多产生身体依赖的患者疗效降低或出现戒断综合征。 停用 CYP3A4 诱导剂后，随着诱导剂作用的降低，曲马多血浆浓度将升高，这可能会增加或延长治疗效果和不良反应，并可能导致严重的呼吸抑制、癫痫发作和血清素综合征。
干预：	如果需要联合使用，应考虑增加本品剂量，直至达到稳定的药物作用。随访监测患者是否有阿片类药物戒断的征象。 如果停用CYP3A4诱导剂，应考虑降低本品剂量，同时监测癫痫发作和血清素综合征以及镇静和呼吸抑制征象。 使用CYP3A4诱导剂卡马西平的患者，曲马多的镇痛作用可能显著降低。由于卡马西平会增加曲马多代谢，且由于曲马多与癫痫发作风险相关，因此不建议本品与卡马西平合并给药。
实例：	利福平、卡马西平、苯妥英
苯二氮卓类药物和其他中枢神经系统（CNS）抑制剂（包括酒精）	
机制：	叠加或协同药效学效应
临床影响：	将曲马多与中枢神经系统抑制剂（例如苯二氮卓类药物、其他镇静剂/安眠药、麻醉剂、吩噻嗪类药物、镇定剂、阿片类药物或酒精）合用可能引起叠加的中枢神经系统抑制效应，包括深度镇静和呼吸抑制。若临床需要将本品和中枢神经系统抑制剂合用，处方两种药物的最低有效剂量和最短用药时间，并密切关注患者呼吸抑制的征象。 由于药效学效应相加，同时使用苯二氮卓类药物或其他中枢神经系统抑制剂（包括酒精）可增加低血压、呼吸抑制、深度镇静、昏迷和死亡的风险。
干预：	保留这些药物联合使用的处方，仅用于替代治疗方案不足的患者。将剂量和持续时间限制在所需的最小值。密切关注患者呼吸抑制和镇静的征象（参见【注意事项】）。
实例：	苯二氮卓类药物和其他镇静剂/催眠药、镇静剂、肌肉松弛剂、全身麻醉剂、其他阿片类药物、酒精。
5-羟色胺能药物	
机制：	叠加或协同药效学效应
临床影响：	同时使用曲马多和 5-羟色胺能药物可增加发生癫痫发作、血清素综合征等不良事件的风险。
干预：	正在使用5-羟色胺能药物的患者应谨慎使用本品，并监测不良事件的征象。如果怀疑有血清素综合征，请停用本品。
实例：	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRIs）、三环类抗抑郁药（TCAs）、曲普坦类、5-HT3受体拮抗剂、影响5-羟色胺神经递质系统的药物（例如米氮平和曲唑酮）和一些肌肉松弛剂（例如环苯扎林、美他沙酮）。
单胺氧化酶抑制剂（MAOI）	
机制	叠加或协同药效学效应
临床影响：	禁止将本品与单胺氧化酶抑制剂合用或在停止使用单胺氧化酶后 14 天内使用本品，因为这样使用会增加癫痫发作和血清素综合征的风险（参见【禁忌】）。 MAOI与阿片类药物的相互作用可能表现为血清素综合征（参见【注意事项】）或阿片类药物毒性（例如呼吸抑制、昏迷）（参见【注意事项】）。
干预：	使用MAOI的患者或停止此类治疗后14天内不得使用本品。
实例：	苯乙肼、苯环丙胺、利奈唑胺
华法林	

临床影响：	根据临床需要，同时服用本品与华法林类药物的患者应定期检查凝血酶原时间，因为有部分患者国际标准化比值（INR）升高的报告。 上市后监察显示有曲马多影响华法林作用的罕见病例报告，包括凝血酶原时间延长。 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。
干预：	监测使用华法林患者的凝血酶原时间，以及药物相互作用的征象，并根据需要调整华法林的剂量。
西咪替丁	
临床影响：	曲马多和西咪替丁合用未导致曲马多药代动力学出现具有临床意义的改变。
阿片类镇痛药（混合激动/拮抗剂和部分激动剂）	
临床影响：	可能降低本品的镇痛作用和/或导致戒断症状。
干预：	避免合并用药。
实例：	布托啡诺、纳布啡、喷他佐辛、丁丙诺啡
肌肉松弛剂	
临床影响：	曲马多可以增强骨骼肌松弛剂的神经肌肉阻滞作用并使呼吸抑制程度增加。
干预：	监测患者的呼吸抑制体征（可能比预期严重），并根据需要减少本品和/或肌肉松弛剂的剂量。
利尿剂	
临床影响：	阿片类药物可通过诱导抗利尿激素的释放而降低利尿剂的疗效。
干预：	监测患者的利尿作用减弱的迹象和/或对血压的影响，并根据需要增加利尿剂的剂量。
抗胆碱能药物	
临床影响：	合用抗胆碱能药物可能会增加尿潴留和/或重度便秘的风险，可能会导致麻痹性肠梗阻。
干预：	本品与抗胆碱能药物同时使用时，监测患者是否出现尿潴留或胃动力降低的迹象。
地高辛	
临床影响：	曲马多的上市后监测显示有地高辛毒性的罕见报告。
干预：	随访患者是否出现地高辛毒性体征，并根据需要调整地高辛剂量。

【药物过量】

意外摄入

由于曲马多过量，意外摄入曲马多可能导致呼吸抑制和癫痫发作。据报道，一名儿童在服用单一片剂后出现呼吸抑制和癫痫发作。

也有曲马多用药过量导致死亡的报告。已有曲马多用药过量导致死亡的报告。

症状和体征

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

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。此外，药物过量期间报告了 QT 延长。

对乙酰氨基酚

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 48~72 小时后才表现出来。

治疗

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。由于药物过量的处理策略在不断进步，可以联系中毒控制中心（如有），获取处理药物过量的最新指导意见。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。必要时应进行气管插管，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类镇痛剂，虽然其作用机制尚未完全明确，其镇痛作用认为是由于与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。

曲马多的阿片样活性是由于曲马多原形药物与μ-阿片受体的低亲和力结合和其 *O*-脱甲基代谢产物 M1 与μ-阿片受体的高亲和力结合。在动物模型中，与曲马多相比，M1 的镇痛作用强达 6 倍，与 μ-阿片受体结合强 200 倍。在几项动物试验中，阿片类拮抗剂纳洛酮仅部分拮抗了曲马多的镇痛作用。曲马多和 M1 对人体镇痛的相对贡献取决于两者的血浆浓度。

与其他一些阿片类镇痛剂一样，曲马多可体外抑制去甲肾上腺素和 5-羟色胺的再摄取，该机制可能独立贡献于曲马多的整体镇痛作用。

对乙酰氨基酚是非阿片类、非水杨酸类镇痛药，其作用部位和镇痛机制尚不明确，但认为主要与中枢作用有关。

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

尚无本复方遗传毒性、致癌性、生育力毒性试验资料。大鼠经口给予曲马多和对乙酰氨基酚复方制剂，在母体毒性剂量 50/434 mg/kg（相当于复方制剂人每日最大剂量的 1.6 倍）时可见胚胎和胎仔毒性，包括胎仔体重降低和多肋增加，但未见致畸作用。

以下是曲马多和对乙酰氨基酚单药的资料。

遗传毒性：

曲马多：曲马多的细菌回复突变试验、体外染色体畸变试验及体内骨髓微核试验结果为阴性，小鼠淋巴瘤试验在无代谢活化条件下结果为阴性，而在代谢活化条件下结果为阳性。

对乙酰氨基酚：对乙酰氨基酚的细菌回复突变试验结果为阴性，但 CHO 细胞体外姐妹染色单体互换试验和染色体畸变试验的结果均为阳性。文献报道，大鼠给予对乙酰氨基酚 1500mg/kg/天[以体表面积折算相当于人最大日用剂量（MHDD）2.6 g/天的 3.6 倍]，可导致染色体断裂，剂量为 750mg/kg/天时未见该作用，提示该作用具有阈值。

生殖毒性：

曲马多

雄性大鼠经口给予曲马多达 50 mg/kg，雌性大鼠达 75 mg/kg[以体表面积折算，分别相当于人最大推荐剂量（MRHD）的 1.6 和 2.4 倍]，未见对生育力的影响。

曲马多在母体毒性剂量时对小鼠（120 mg/kg）、大鼠（25 mg/kg）和兔（75 mg/kg）具有胚胎和胎仔毒性，但未见致畸性。以体表面积计，各剂量分别相当于 MRHD 的 1.9、0.8、4.9 倍。

曲马多经不同途径给药，在小鼠（140 mg/kg）、大鼠（80 mg/kg）或兔（300 mg/kg）中未见与药物相关的致畸作用，剂量分别相当于 MRHD 的 2.3、2.6、19 倍。在母体毒性剂量时出现胚胎和胎仔毒性，主要包括胎仔体重减轻、骨化延迟和多肋增加。在大鼠幼仔中可见发育或行为参数的短暂延迟。仅兔试验在严重母体毒性剂量（300 mg/kg）时观察到胚胎和胎仔的致死性。

在围产期毒性试验中，大鼠经口给予曲马多 50 mg/kg（300 mg/m^2，相当于曲马多 MHDD 的 1.6 倍）或更高剂量时仔鼠体重减轻，80 mg/kg（480 mg/m^2，相当于曲马多 MHDD 的 2.6 倍）时哺乳早期仔鼠存活率下降。

对乙酰氨基酚

在一项小鼠连续繁殖试验中，小鼠以掺食法给予乙酰氨基酚 357、715、1430 mg/kg/天（按以体表面积折算，分别相当于 MHDD 的约 0.7、1.3、2.7 倍），高剂量组亲代交配对生产第五窝的数量减少，并且该组每窝产仔平均数量减少，提示对乙酰氨基酚以接近日剂量上限的剂量长期给药时毒性会蓄积。对于 F1 代，第四和第五窝幼仔在哺乳和离乳后体重呈剂量相关性降低，F1 代生育力未受影响，虽然雄性附睾中的精子活力和密度未受影响，但精子畸形百分率升高，且 F2 代幼仔出生时体重降低。

啮齿类动物文献显示，雄性动物经口给予对乙酰氨基酚为 MHDD 的 1.2 倍（以体表面积折算）或更高剂量时，导致睾丸重量下降，生精功能和生育力降低；雌性动物给予同样剂量时，着床点减少。这些影响随着给药持续时间延长而增加，这些发现的临床意义未知。

妊娠大鼠于器官形成期经口给予对乙酰氨基酚剂量达 MHDD 的 1.3 倍（以体表面积折算）时，可见胎仔毒性（胎仔重量和长度降低）和骨骼变异（骨化减少和残留肋改变）剂量相关性增加，子代未见外部、内脏或骨骼畸形。

妊娠大鼠于妊娠期经口给予对乙酰氨基酚剂量为 MHDD 的 1.9 倍（以体表面积折算）时，母体和胎仔的肝脏和肾脏均出现区域性坏死，剂量为 MHDD 的 0.5 倍（以体表面积折算）时未见该坏死。

致癌性：

曲马多：曲马多的 NMRI 小鼠两年致癌性试验中，小鼠尤其是老年小鼠中观察到两种常见鼠科肿瘤（肺脏肿瘤和肝脏肿瘤）的发生率出现具有统计学意义的轻微增加，虽然该试验给药剂量未达到最大耐受量，但通过饮水经口给药剂量达 30 mg/kg（相当于 MRHD 的 0.5 倍）约两年，该发现并不意味着对人有致癌风险。大鼠两年致癌性试验中，大鼠通过饮水连续经口给药剂量达到 30 mg/kg（相当于 MRHD）时未见致癌性。

对乙酰氨基酚：两年致癌性试验中，F344/N 大鼠和 B6C3F1 小鼠掺食法给予含对乙酰氨基酚高达 6000 ppm 的饲料。当给药剂量为相当于 MHDD 的 1.2 倍（以体表面积折算）时，基于单核细胞白血病发生率的增加，雌性大鼠出现可疑的致癌性。在雄性大鼠（以体表面积折算，给药剂量相当于 MHDD 的 1.1 倍）或小鼠（以体表面积折算，给药剂量相当于 MHDD 的 1.9~2.2 倍）中未见致癌性。

【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 7 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 7: 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

生产地址： 陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号

邮政编码：710304

电话号码：400 888 9988

传真号码：（029）82576616

网址： http://www.xian-janssen.com.cn