

核准日期： 2015 年 03 月 12 日

发布或修订日期：

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： 警示语

已知对曲马多、对乙酰氨基酚或本品中其它成分或阿片类药物过敏的患者禁用。

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。本品可以加重这些患者的中枢、呼吸系统抑制。

因过量服用对乙酰氨基酚有引起严重肝功能损伤的报道，应严格按照说明书用药，并定时检查肝功能。

已报告的使用曲马多产品发生的不良反应包括自杀性意念，使用本品时需特别注意。

【药品名称】 【通用名称】 氨酚曲马多片

【商品名】

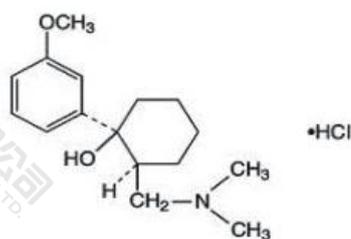
【英文名】 Paracetamol and Tramadol Hydrochloride Tablets

【汉语拼音】 Anfen Qumaduo Pian

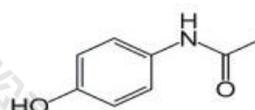
【成份】 【化学名称】 盐酸曲马多化学名称为：（±）-顺-2- [(二甲氨基) 甲基] -1- (3-甲氧基苯基) 环己醇盐酸盐。

对乙酰氨基酚化学名称为： 4, -羟基乙酰苯胺。

【化学结构式】



【分子式】 C₁₆H₂₅NO₂ · HCl



C₈H₉NO₂

【分子量】 299.84

151.16

【注射剂辅料】

【性状】 本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】 本品用于中度至重度急性疼痛的短期（5 天或更短）治疗。

【规格】 每片含盐酸曲马多 37.5mg 和对乙酰氨基酚 325mg

【用法用量】 口服。按照下述方法服用本品，或遵医嘱。

成人和 16 岁以上儿童：

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。

肾功能不全者：

目前尚无肾功能损害患者的研究资料，应慎用。如必须使用时，肌酐清除率低于 30ml/min 的患者，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患者的研究资料，不推荐使用。

【不良反应】 最常见的不良反应主要发生在中枢神经系统和胃肠道系统，主要表现为恶心、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；
- 消化系统：腹痛、便秘、腹泻、消化不良、胃肠胀气、口干、呕吐；
- 精神：厌食、焦虑、思维混乱、欣快、失眠、紧张；
- 皮肤及附属物：瘙痒、皮疹、多汗。

不常见的且可能与本品有关的不良反应包括：

- 全身：胸痛、强直、晕厥、戒断综合征；
- 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、张力增加、偏头痛、偏头痛加重、不随意肌收缩、感觉异常、木僵、眩晕；
- 消化系统：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：肝功能检查异常；
- 代谢和营养：体重下降；
- 精神系统：健忘、人格解体、抑郁、药物滥用、情绪不稳定、幻觉、阳痿、梦魇、思维异常、癫痫发作。
- 血液系统：贫血；
- 呼吸系统：呼吸困难；
- 泌尿系统：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其它不良反应：体位性低血压、变态反应（包括：过敏和荨麻疹、史-约综合征）、认知障碍、自杀性意念和肝炎。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。上市后不良反应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。

对乙酰氨基酚在临床试验中或上市后的其它不良反应：罕见过敏反应（主要是皮疹）或继发性过敏反应，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低凝血酶原血症。其它研究显示，凝血时间没有改变。最新报告，过量服用对乙酰氨基酚可引起严重肝损害。

【禁忌】 已知对曲马多、对乙酰氨基酚或本品中其它成分或阿片类药物过敏的患者禁用。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。患者在服用本品期间，不得饮酒。

【注意事项】 1. 癫痫

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他三环类药物（如：环苯扎林、异丙嗪等）或阿片类药物；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. 过敏反应

有可待因和其它阿片类药物过敏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。

4. 严重肝损伤

超剂量服用对乙酰氨基酚，可引起严重肝损伤，故本品用量应严格按本说明书使用，每天最多不得超过6片。

5. 与中枢神经系统镇静剂同时使用

当患者使用中枢神经系统镇静剂（如：酒精、阿片类药物、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。

6. 颅内压升高或脑部创伤

颅内压升高或脑创伤的患者慎用本品。

7. 阿片依赖的患者

本品不应用于对阿片依赖的患者。对其它阿片类药物有依赖史的患者，使用曲马多可能会再次引起身体依赖。

8. 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风险。

9. 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。

10. 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，包括癫痫和5-羟色胺综合征。

11. 肾病患者

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。

12. 肝功能

因过量服用对乙酰氨基酚有引起严重肝功能损伤的报道，应严格按照说明书用药，并定时检查肝功能。

不推荐肝损害患者服用本品。

13. 其它

服用本品不应超过推荐剂量。

本品应用时间不得超过 5 天。

不应与含曲马多或对乙酰氨基酚的其它药物同时使用。

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。

置于儿童不易触及处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】 曲马多可透过胎盘。

由于尚无本品用于妊娠妇女充分规范的临床研究。尚未确定妊娠妇女的用药安全；尚无本品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）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】 有本品与单胺氧化酶抑制剂和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，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；可能导致的严重后果包括：呼吸抑制、嗜睡、昏迷、癫痫、心脏停搏和死亡。

对乙酰氨基酚过量 24 小时内的症状为：胃肠道刺激、食欲减退、恶心、呕吐、不适、面色苍白和出汗；大剂量过量可能引起一些患者的肝毒性，早期症状包括：胃肠道刺激症状、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升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（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。对乙酰氨基酚为非甾体类解热镇痛药，其确切的作用部位和镇痛机制尚不清楚。

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

1、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/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。

2、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。

生殖毒性：雄体大鼠口服曲马多达 50mg/kg，雄性大鼠达 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】 国外研究资料表明：本品中的曲马多消旋体，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（曲马多 37.5mg/对乙酰氨基酚 325mg）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代动力学研究表明，曲马多和对乙酰氨基酚之间无明显的药物相互作用。

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 的消旋体分别在服用后 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。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：

静脉给予曲马多 100mg，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（约 20%）。

代谢：

与单独服用曲马多相比，健康受试者口服氨基酚曲马多后，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化或硫酸化。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效应代谢，包括 3 种主要的途径：①与葡萄糖醛酸苷结合；②与硫酸盐结合；③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，儿童的半衰期略短，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苷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】 遮光，密封保存。

【包装】 铝塑包装，12 片/板，1 板/盒。

【有效期】 24 个月

【执行标准】 YBH00512015

【批准文号】 国药准字 H20150014