

核准日期: 2007年01月31日

修改日期: 2011年03月23日; 2015年06月08日; 2015年06月10日; 2015年12月18日;

2016年07月14日; 2019年09月27日; 2020年10月16日; 2021年05月14日;

2022年02月07日; 2022年08月09日; 2023年11月10日。

精神
药品

盐酸曲马多缓释片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

1. 使用曲马多的患者, 可能发生成瘾、滥用和误用的风险, 严重者可致用药过量和死亡。医师在开具本品前应仔细评估, 并定期监测上述情况。

2. 使用曲马多可能发生严重的、威胁生命的或致死性的呼吸抑制。在服用本品初期或剂量增高时, 应密切监测呼吸抑制等不良反应。

【药品名称】

通用名称: 盐酸曲马多缓释片

商品名称: 舒敏®

英文名称: Tramadol Hydrochloride SR Tablets

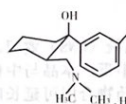
汉语拼音: Yansuan Qumaduo Huanshipian

【成份】

本品活性成份为盐酸曲马多。

化学名称: (1RS, 2RS)-2-(二甲氨基)-1-(间-甲氧基)-环己醇盐酸盐

化学结构式:



分子式: $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$

分子量: 299.84

【性状】本品为白色包衣片。

【适应症】中度至重度疼痛。

【规格】0.1 g

【用法用量】

本品用量视疼痛程度及患者个体的敏感性而定。除非有其他规定, 本品应按下述剂量要求用药:

成人和大于12岁的青少年:

通常初始剂量为100 mg每日早晚各一次。如果止痛不满意, 剂量可增加至每次150 mg或200 mg, 每日两次。

药片应用足量水整片吞服, 不要掰开或咀嚼, 与进食无关。

通常使用能达到止痛效果的最低剂量。一般情况下每日本品总量400 mg已足够, 但在治疗癌性疼痛和重度术后疼痛时, 可使用更高的剂量。

肝肾功能不全者: 患有严重肾和/或肝功能不全的患者不宜使用本品。在不太严重的情况下, 应考虑延长给药间隔时间。本品疗程不应超过治疗所需。如因疾病性质和严重程度需长期应用本品, 应定期作仔细检查(必要时中断治疗)以便决定进一步用药程度及是否继续用药。

【不良反应】

使用以下术语评价不良反应的发生率:

很常见 ($\geq 1/10$)

常见 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

不常见 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

罕见 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

很罕见 ($< 1/10\ 000$)

未知 (现有数据不能估计其发生率)

最常见的不良反应是恶心和眩晕, 发生在超过10%的患者中。

精神异常:

罕见: 幻觉、精神错乱、睡眠紊乱、失眠、焦虑、烦躁、谵妄、梦魇、食欲异常(如食欲不振等)、药物依赖。曲马多缓释片用药后发生精神副作用在强度和性质上有很大的个体差异(依个体和用药时间而定)。这些差异包括情绪改变(通常是欣快感, 偶见心境恶劣)、活动改变(通常为抑制, 偶见增强)以及认知和感知觉改变(比如决策行为, 知觉异常)。可能产生依赖性。戒断反应和阿片戒断过程症状相同, 可能出现: 激越、焦虑、神经敏感、失眠、运动机能亢进、震颤和胃肠道症状。停止使用曲马多时出现其他罕见症状, 包括: 惊恐发作、严重焦虑、幻觉、感觉异常、耳鸣和其他不常见的中枢神经系统症状(例如, 意识错乱、错觉、人格解体、现实解体、偏执)。

神经系统异常:

很常见: 眩晕、头晕;

常见: 头痛、困倦、嗜睡;

罕见: 语言障碍、感觉异常、麻木、震颤、癫痫样惊厥、癫痫发作、抽搐、协调性异常、昏厥、意识障碍, 严重时可能导致昏迷。

癫痫样惊厥主要发生在曲马多剂量用药或与其他降低发作阈值的药物一起使用后。

眼部异常

罕见: 缩瞳、散瞳、视力模糊、视力异常。

心血管系统异常:

不常见: 心血管调节(心悸、心动过速), 尤其在静脉给药和精神紧张的患者用药时可能会出现这些副作用;

罕见：心动过缓。

各类检查：

罕见：血压升高。

血管与淋巴管类异常：

不常见：心血管调节（血压降低如体位性低血压，或心血管性虚脱）。尤其在静脉给药和精神紧张的患者用药时可能会出现这些副作用。潮红。

罕见：紫绀。

代谢及营养类异常：

罕见：食欲改变。

呼吸系统、胸及纵膈异常：

罕见：呼吸抑制、胸闷、呼吸急促、呼吸困难。

如果明显超过了推荐剂量并且同时服用其他中枢抑制药物，就有可能发生呼吸抑制。

有哮喘加重的报道，但因果关系尚未确定。

胃肠道异常：

很常见：恶心；

常见：呕吐、便秘、口干；

不常见：干呕、胃肠道不适（胃部压迫感、胃胀）、腹痛、腹胀、腹泻、腹部不适；

未知：呃逆。

肝胆系统异常：

有一些散在病例报道肝酶升高，与使用曲马多有暂时性关联；

未知：肝功能异常。

皮肤及皮下组织异常：

常见：出汗；

不常见：皮肤反应（例如瘙痒，皮疹（如荨麻疹、红斑疹、斑丘疹））。

肌肉骨骼系统和结缔组织异常：

罕见：运动乏力、肌无力。

肾脏和泌尿系统异常：

罕见：排尿异常（排尿困难和尿潴留）；

未知：尿频。

免疫系统异常：

罕见：变态反应（例如，呼吸困难、支气管痉挛、哮喘音、血管神经性水肿，严重者可致晕厥）和严重过敏反应（过敏样反应、过敏反应、过敏性休克）。

全身异常：

常见：乏力；

罕见：寒战、发热（高热）。

其他：

罕见：耳鸣；

未知：低血糖。

驾驶员应注意：即使按照指导的用法使用本品，也有可能产生困倦和眩晕等作用，从而改变对道路安全程度或机械操作等的应变能力，尤其是与酒精同时服用时更为严重。在与酒精和其他精神药物合并使用时应特别小心。

【禁忌】

本品禁用于已知对盐酸曲马多或任何一种赋形剂或阿片类药物过敏；对酒精、镇静剂、安眠药、麻醉剂、中枢镇痛剂、阿片类药物以及抗抑郁药或精神药物的急性中毒者，本品可加重这些患者的中枢、呼吸系统抑制；以及正在接受MAO抑制剂治疗或在过去的14天内已服用过上述药物的患者。

12岁以下儿童。

有严重呼吸抑制、严重脑损伤、意识模糊、急性或严重支气管哮喘者（无复苏设备或未进行监测）。

已知或疑为胃肠道梗阻者，包括麻痹性肠梗阻。

本品不能用于经治疗未能充分控制的癫痫患者。

本品不能用于麻醉药物戒断治疗。

【注意事项】

对阿片类药物依赖、有头部损伤、休克、不明原因的神经模糊、呼吸中枢及呼吸功能异常、颅内压增高的患者，应用本品应特别小心。

对阿片类药物敏感的患者慎用本品。

运动员慎用。

肝肾功能不全者酌情减量使用或延长给药时间间隔。

当用于呼吸抑制的患者，或同时服用中枢神经系统抑制剂（如：酒精、阿片类药物、麻醉剂、吩噻嗪类、镇定剂或镇静催眠药物）时，或显著超过最大日推荐剂量时，必须小心，因为在这些情况下不能排除发生呼吸抑制及呼吸抑制加重的可能。

本品为阿片类药物。阿片类药物能引起睡眠相关呼吸障碍，例如中枢性睡眠呼吸暂停（睡眠期间呼吸浅/暂停）和睡眠相关低氧血症（血液中氧含量低）。

中枢性睡眠呼吸暂停的风险与阿片类药物的剂量有关。对于中枢性睡眠呼吸暂停患者，应考虑减少阿片类药物总剂量。

使用推荐剂量的盐酸曲马多时，曾有过发生惊厥的报道。当使用超过推荐日剂量上限（400 mg）的盐酸曲马多时，此风险将会增加。另外，在同时服用能使癫痫发作阈值下降的药物时，使用盐酸曲马多可使患者癫痫发作的危险增加（见“药物相互作用”）。癫痫患者或发作易感者只能在迫不得已的情况下使用盐酸曲马多。

本品的致依赖性低。长期应用本品可能引起耐受及精神和身体依赖。因此，对有药物滥用和依赖倾向的患者，应在医生严格指导下短期使用。

本品不适用于作阿片类药物依赖患者的替代品。虽然盐酸曲马多是阿片受体激动剂，但其并不能抑制吗啡戒断症状。

突然撤药可能导致戒断症状（如：焦虑，出汗，失眠，寒战，疼痛，恶心，震颤，腹泻，上呼吸道症状，立毛，幻觉等），建议缓慢减药。

18岁以下行扁桃腺切除术和/或腺样体切除术的儿童和12—18岁有其他可能增加曲马多呼吸抑制作用敏感性因素（肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征或严重肺部疾病）的青少年：应在有抢救条件的医疗机构使用，密切监测呼吸缓慢或表浅、呼吸困难或嗜睡、嗜睡或疲软等有关呼吸问题的症状，加强监护，发现不良反应应及时停药。

本品有可能影响患者的驾驶和机械操作能力，尤其是与酒精同时服用时更为严重。

本品每片含糖2.5 mg。患有罕见遗传病的病人，如患有不耐受半乳糖症、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收障碍症的病人在使用本品前应咨询医生。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

动物试验表明，在使用很高剂量的盐酸曲马多时可对器官的发育、骨化和新生儿死亡率产生影响。未观察到有致畸作用。盐酸曲马多可通过胎盘。目前有关孕期使用盐酸曲马多的安全性的证据尚不充分，有报道显示在妊娠期间长期使用本品可能引起新生儿戒断综合征、新生儿癫痫发作等。因此本品不能用于妊娠妇女。

分娩前及分娩期间应用本品，不会影响子宫收缩。本品可能引起新生儿呼吸频率的改变，但通常无临床意义。

哺乳

哺乳期使用本品，约有0.1%的剂量进入乳汁，可能导致母乳喂养的婴儿发生严重不良反应的风险，包括过度嗜睡、哺乳困难或可能导致严重呼吸问题甚至引起死亡。因此哺乳期妇女不应使用本品。单次应用通常无需中断哺乳。

生育力

上市后监测并未表明本品对生育力有影响。动物研究内容详见【药理毒理】。

【儿童用药】

由于剂量原因，12岁以下儿童禁用本品。

18岁以下行扁桃腺切除术和/或腺样体切除术的儿童和12—18岁有其他可能增加曲马多呼吸抑制作用敏感性因素（肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征或严重肺部疾病）的青少年：应在有抢救条件的医疗机构使用，密切监测呼吸缓慢或表浅、呼吸困难或嗜睡、嗜睡或疲软等有关呼吸问题的症状，加强监护，发现不良反应应及时停药。

【老年用药】

对无临床确证的肝和肾功能不全的老年患者（最大年龄至75岁）的治疗一般不需要进行剂量调整。年龄大于75岁的患者，药物的清除时间延长。因此，若必要，应根据病人的需要延长给药间隔时间。

【药物相互作用】

本品不能与单胺氧化酶（MAO）抑制剂联合使用。

将本品与包括酒精在内的中枢抑制剂同时使用可引发中枢神经系统（CNS）效应。

本品与乙醇、镇静剂、镇痛药或其他精神药物合用会引起急性中毒，本品与中枢神经系统抑制剂（如安定）合用时有强化镇静作用和镇痛作用，特别是增强呼吸抑制作用，应适当减量，与巴比妥类药物合用可延长麻醉时间。与神经阻滞剂合用，个别病例有发生惊厥的报道。

在使用阿片类镇痛药前14天接受MAO抑制剂治疗的患者中，曾观察到中枢神经系统、呼吸和心血管功能方面的威胁生命的药物相互作用。

在曲马多缓释片的治疗中，不能被排除与MAO抑制剂有相同的药物相互作用。

目前的药代动力学研究结果显示同时使用或用前使用西咪替丁（CYP3A4抑制剂）不太可能临床相关的相互作用。同时使用或用前使用卡马西平（CYP3A4诱导剂）会导致镇痛效果及药物有效作用时间的降低，增加本品相关癫痫发作风险，故不建议卡马西平与本品联合使用。

不建议部分激动剂或混合激动剂/拮抗剂（如丁丙诺啡、纳布啡、喷他佐辛、布托啡诺）与本品联用，可能会降低本品的镇痛作用，和/或触发戒断症状。

本品可能诱导惊厥的发生，并可使选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRIs）、三环类抗抑郁药（TCAs）、精神安定药及其它降低发作癫痫阈值的药物（如安非他酮、米氮平、四氢大麻酚）引发惊厥的可能性增加；极罕见癫痫发作。

其他已知可抑制CYP3A4的药物，如酮康唑和红霉素，可能抑制盐酸曲马多的代谢（N-去甲基化），也可能抑制其活性O-去甲基代谢物的代谢。此药物相互作用的临床意义尚未研究。

曲马多与5-羟色胺类药物，如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRIs）、MAO抑制剂、三环类抗抑郁药及米氮平同时使用可能引起5-羟色胺毒性。如出现以下任何一种症状，可能发生5-羟色胺综合征：

- 自发性阵挛
- 诱发性阵挛或眼阵挛，易激动或出汗
- 震颤和反射亢进
- 张力亢进且体温>38°C，诱发性阵挛或眼阵挛。

停用5-羟色胺类药物通常迅速改善。药物治疗依症状的性质和严重程度而定。

曲马多与香豆素衍生物（比如华法林）一起使用要小心，因为有报道某些患者的INR值增高伴随广泛出血和瘀斑症状。所以当患者开始服用曲马多治疗时，应慎用抗凝剂。

在有限的研究中，术前或术后应用5-HT3拮抗剂昂丹司琼增加了术后疼痛患者对曲马多的需求。

主要配伍禁忌：无。

【药物过量】

症状：原则上，盐酸曲马多与其他中枢作用镇痛药（阿片类）引起的中毒症状相似，尤其是缩瞳、呕吐、心血管性虚脱、神志模糊至昏迷、惊厥、呼吸抑制直至呼吸停止。

治疗：常规的急救措施为保持呼吸道通畅（防止误吸！），维持呼吸和循环。神志清醒的患者可给予呕吐剂、或进行洗胃以使药物排出。呼吸抑制的解毒剂为纳洛酮。动物实验发现纳洛酮对惊厥无作用，此时需静注安定。

如果口服给药后中毒，仅推荐在曲马多用药后2小时内进行活性炭胃肠道灌洗或洗胃。如果在使用异常高的剂量或使用缓释剂后中毒，稍晚进行活性炭胃肠道灌洗可能有益。

只有少量盐酸曲马多从血浆中经血液透析或血液过滤排出。因此单独用血液透析或血液过滤法治疗急性盐酸曲马多中毒是不合适的解毒措施。

【药理毒理】

药理作用

盐酸曲马多为中枢作用的阿片类镇痛药。该品为非选择性的 μ 、 δ 和 κ 阿片受体完全激动剂，与 μ 受体的亲和力最高。其镇痛效应的其他机制还包括，抑制神经元对去甲肾上腺素的再摄取，以及促进5-羟色胺的释放。盐酸曲马多具镇咳作用。与吗啡相比，镇痛剂量的盐酸曲马多在较宽的范围内无呼吸抑制作用。胃肠动力也不受盐酸曲马多的影响。盐酸曲马多对心血管系统的影响轻微。

有报告指出盐酸曲马多的镇痛作用为吗啡的1/10-1/6。

毒理研究

遗传毒性：

曲马多在上述试验中未表现出诱变性：Ames试验、CHO/Hprt哺乳动物细胞试验、小鼠淋巴瘤试验（无代谢活化条件）、小鼠显性致死突变试验、中国仓鼠染色体畸变试验和小鼠及中国仓鼠骨髓微核试验。小鼠淋巴瘤试验和大鼠微核试验中，在代谢活化条件下得到了弱诱变结果。总之，从这些试验得到的证据权重提示，曲马多不会对人体造成遗传毒性风险。

生殖毒性：

雄性大鼠最高达50 mg/kg (300 mg/m²) 和雌性大鼠最高达75 mg/kg (450 mg/m²) 经口给药剂量下, 未见曲马多对生育力产生影响。这些剂量分别是人体每日最大剂量即246 mg/m²的1.2倍和1.8倍。

研究显示, 在母体毒性剂量下, 曲马多对小鼠 (120 mg/kg或360 mg/m²)、大鼠 (≥25 mg/kg或150 mg/m²) 和家兔 (≥75 mg/kg或900 mg/m²) 具有胚胎毒性和胎仔毒性, 但在这些剂量下未见致畸作用。以mg/m²计, 小鼠、大鼠和家兔的这些剂量分别是人体每日最大剂量 (246 mg/m²) 的1.4倍、≥60%和≥3.6倍。

通过各种给药途径给予曲马多的小鼠 (最高140 mg/kg或120 mg/m²)、大鼠 (最高80 mg/kg或480 mg/m²) 或家兔 (最高300 mg/kg或3600 mg/m²) 子代未见药物相关致畸作用。母体毒性剂量水平下, 胚胎和胎仔毒性主要包括胎仔重量下降、骨骼骨化和多余肋增加。自然分娩的大鼠所产幼仔中还可可见发育或行为参数一过性延迟。仅有一项兔研究在300 mg/kg (3600 mg/m²) 剂量下报告胚胎和胎仔死亡, 此剂量对兔造成极为严重的母体毒性。小鼠、大鼠和家兔剂量分别是人体每日最大剂量 (246 mg/m²) 的1.7、1.9和14.6倍。

在大鼠围产期和出生后研究中经口给予≥50 mg/kg (300 mg/m²) 或人体每日最大剂量的1.2倍) 剂量曲马多的母鼠子代体重下降, 且哺乳早期以80 mg/kg (480 mg/m²或人体每日最大剂量的1.9倍) 剂量给药时, 幼仔存活率下降。

致癌性:

一项小鼠致癌性研究中观测到两种常见的小鼠肿瘤 (肺肿瘤和肝肿瘤) 发生率出现轻微的、但具有统计学意义的增加, 老年小鼠尤其如此。尽管此研究未给予最大耐受剂量, 但小鼠经口给予最高达30 mg/kg (90 mg/m²或人体每日最大剂量即246 mg/m²的36%) 剂量, 时间约为2年。不认为此发现意味着人体存在风险。大鼠致癌性研究未见此发现 (经口给予最高30 mg/kg剂量, 即180 mg/m², 或人体每日最大剂量的0.73倍)。

重复给药毒性:

大鼠和大鼠重复经口给予和肠道外给药曲马多6到26周, 犬经口给药12个月, 血液学、血液生化和组织学检查未见任何与药物有关的改变。仅在远超过治疗范围的剂量下才出现中枢神经表现: 坐立不安、流涎、惊厥和体重增长缓慢。大鼠和犬分别能耐受20 mg/kg和10 mg/kg的经口给药剂量, 犬能耐受20 mg/kg的直肠给药剂量而未见任何反应。

【药代动力学】

口服后有90%的盐酸曲马多被吸收。无论是否于进餐时服药, 盐酸曲马多的绝对生物利用度大约为70%。盐酸曲马多的吸收值与可测到的非代谢原药量的差异是由低首过效应引起的。口服后首过效应的最大值为30%。

盐酸曲马多的组织亲和性高 ($V_d = 203 \pm 40$ L)。血浆蛋白结合率为20%。服用盐酸曲马多缓释片100 mg后4.9小时达到血浆峰浓度 $C_{max} = 141 \pm 40$ ng/ml; 服用盐酸曲马多缓释片200 mg后4.8小时达到血浆峰浓度 $C_{max} = 260 \pm 62$ ng/ml。

盐酸曲马多可穿过血脑屏障和胎盘屏障。

无论以何种方式给药, 其清除半衰期 $t_{1/2}$ 约为6小时。在大于75岁的老年人中, 清除半衰期延长, 延长因子约为1.4。盐酸曲马多及其代谢物几乎完全经肾排出。给药剂量的总放射活性的90%由尿排出。在肝肾功能受损的病例中其半衰期稍微延长。

在治疗剂量范围内, 其药代动力学为线性。

其血浆浓度与止痛效果间的关系是剂量依赖性的, 但这种关系在个体间变化较大。血浆浓度为100-300 ng/ml通常是有效的。

抑制曲马多生物转化中涉及到的一种或两种同工酶CYP3A4和CYP2D6, 可以影响曲马多或其活性代谢产物的血浆浓度。至今, 尚无有临床意义的相互作用的报道。

【贮藏】

储存勿超过30℃。

【包装】

铝箔水泡眼包装。10片, 30片/盒。

【有效期】

60个月。

【执行标准】

执行进口药品注册标准JH20090008, 且符合2020年版《中国药典》要求。

【批准文号】

进口药品注册证号: H20140977

特殊药品进口准许批件号: TP120150601

【上市许可持有人】

名称: Grunenthal GmbH

地址: Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, Germany

【生产企业】

名称: Farmaceutici Formenti S.p.A.

地址: Via di Vittorio, 2, 21040 Origgio (VA), Italy

【包装厂】

名称: Grunenthal GmbH

地址: Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, Germany

传真号码: 0049 241 5691498

【注册代理机构】

公司名称: 萌蒂 (中国) 制药有限公司

公司地址: 北京市通州区中关村科技园通州园金桥科技产业基地景盛南四街13号20号厂房

电话号码: 010-65636800

传真号码: 010-65636700

邮政编码: 101012