

悅釋疼注射液

Ramgic (Tramadol HCl Injection 50mg/ml)

衛部藥輸字 第 026727 號

限由醫師使用

管制藥品分類級別 第四級管制藥品

版本日期 2025-12-08

1 性狀

1.1 有效成分及含量

主成分: tramadol hydrochloride。

注射液:每一安瓿2毫升含100毫克 tramadol hydrochloride。

1.2 賦形劑

Sodium acetate trihydrate · Water for Injection。

每一毫升注射液含小於1 mmol sodium。

1.3 劑型

注射液供肌肉、靜脈、皮下注射或靜脈輸注。

1.4 藥品外觀

透明無色的溶液。

2 適應症

中度至嚴重性的急慢性疼痛。

3 用法及用量

3.1 用法用量

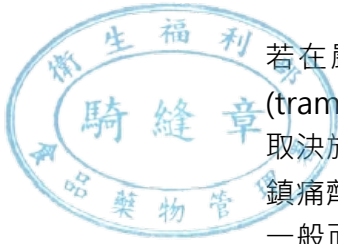
用量

劑量應依照病人疼痛的程度和敏感性而調整。如未有其他處方指示，Tramadol Injection應投予如下

成人及12歲以上青少年

劑型	單一劑量	每日最高劑量
Tramadol Injection 50毫克	50-100毫克/每4-6小時投予 (1-2安瓿)	400毫克 (最多8安瓿)
Tramadol Injection 100毫克	100毫克/每4-6小時投予 (1安瓿)	400毫克 (最多4安瓿)

若在投與單一劑量tramadol hydrochloride 50毫克30-60分鐘後，仍無法達到疼痛減緩時，可給予第二次的單一劑量50毫克。



若在嚴重性的疼痛可能有較高需求時，可給予較高單一劑量的Tramadol Injection (tramadol hydrochloride 100毫克)作為起始劑量。

取決於疼痛強度，藥效持續時間為4-8小時。在術後初期實際上可能需要更高的劑量的鎮痛劑來治療嚴重術後疼痛。劑量高於正常使用，需求通常不會超過24小時。

一般而言，止痛劑量之使用應選擇最低有效劑量為先，除非有特殊的臨床需要，否則主成分每日最高劑量為400毫克。(例如:癌症疼痛或術後疼痛)

使用方法

緩慢地注射注射液，即每分鐘注射Tramadol Injection 1毫升(相當於50毫克tramadol hydrochloride)或以輸注液稀釋後再輸注。

使用期間

Tramadol的投與不應超過所需之治療期。

若考慮到疾病的本質和嚴重程度，須以Tramadol治療長期疼痛，那麼，必須小心且規律地監測其療效及安全性，(如有需要應中斷治療)，以確認是否需要使用，以及進一步治療的程度為何。

3.2 調製方式

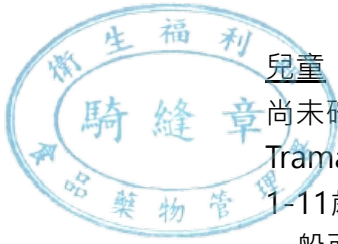
調製方式下表顯示以注射用水稀釋後之濃度(Tramadol Injection每一毫升含50毫克 tramadol hydrochloride)

稀釋法如下表

注射用水		提供以下的濃度
Tramadol Injection, 50毫克	Tramadol Injection, 100毫克	
1 mL + 1 mL	2 mL + 2 mL	25.0 mg/ ml
1 mL + 2 mL	2 mL + 4 mL	16.7 mg/ ml
1 mL + 3 mL	2 mL + 6 mL	12.5 mg/ ml
1 mL + 4 mL	2 mL + 8 mL	10.0 mg/ ml
1 mL + 5 mL	2 mL + 10 mL	8.3 mg/ ml
1 mL + 6 mL	2 mL + 12 mL	7.1 mg/ ml
1 mL + 7 mL	2 mL + 14 mL	6.3 mg/ ml
1 mL + 8 mL	2 mL + 16 mL	5.6 mg/ ml
1 mL + 9 mL	2 mL + 18 mL	5.0 mg/ ml

例如:擬投予每公斤體重1.5毫克的劑量於體重45公斤兒童時，須67.5毫克之tramadol hydrochloride。用4毫升注射用水稀釋2毫升之Tramadol Injection，產生每毫升16.7毫克濃度tramadol hydrochloride。接著投予4毫升之溶液(約67毫克之tramadol hydrochloride)。

3.3 特殊族群用法用量



兒童

尚未確定12歲至未滿16歲兒童使用本品的安全性。

Tramadol Injection不適合一歲以下之兒童。

1-11歲之兒童投予單一劑量每公斤體重1-2毫克tramadol hydrochloride。

一般而言，止痛劑量之使用應選擇最低有效劑量為先，投予時要少於主成分每日最高劑量為8毫克/每公斤體重，或每日最高劑量不得超過400毫克。

Tramadol Injection要以注射用水稀釋。詳細適當的稀釋法請參閱3.2節。

老年病人

75歲以下老年患者，若無明顯的肝、腎功能不全，通常不需調整劑量。75歲以上老年患者，藥物排除時間會延長，可依病人情況延長投與間隔。

肝/腎功能不全及洗腎

肝及/或腎功能不全的病人，會延緩tramadol之排除，在這些病人，應依病人情況小心地考慮延長投與間隔。

備註:所建議劑量為指導方針，一般而言，止痛劑量之使用應選擇最低有效劑量為先，以Tramadol Injection治療慢性疼痛應依照固定的時間表投予。

4 禁忌

Tramadol Injection禁用於:

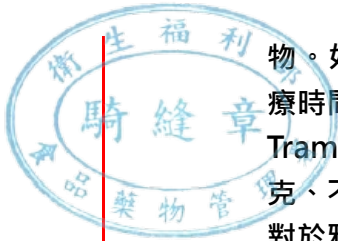
- 對主成分或任何列於1.2節之賦形劑會產生過敏之病人
- 急性酒精、安眠藥、止痛劑、鴉片類或其他精神藥物中毒之病人
- 病人正服用或近14天內服用MAO抑制劑(請參閱7節)
- 未適當地治療控制之癲癇病人
- 用於成癮性麻醉藥品戒斷現象的治療
- 發生顯著呼吸抑制的病人。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

(依文獻記載)

- (1) 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。
- (2) 應謹慎使用於未滿18歲之扁桃腺及腺樣體切除術後止痛。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 兒童發生危及生命的呼吸抑制之其他風險因子：使用tramadol的兒童曾發生危及生命的呼吸抑制和死亡。根據CYP2D6基因型，tramadol的代謝可能會受到影響，因而導致活性代謝物的暴露量增加。根據tramadol的上市後報告，年齡未滿12歲的兒童可能更容易受到tramadol的呼吸抑制作用影響。此外，有阻塞型睡眠呼吸中止症且使用鴉片類藥物治療扁桃腺/或腺樣體切除術後止痛的兒童，可能會對呼吸抑制作用特別敏感。對於有其他風險因子而可能增加對tramadol呼吸抑制作用敏感度的未滿18歲青少年，因為有危及生命的呼吸抑制和死亡的風險，應避免使用。風險因子包括換氣不足相關狀況，如術後狀況、阻塞型睡眠呼吸中止症和併用其他會引發呼吸抑制的藥



物。如同成人，為青少年處方鴉片類藥物時，醫療人員應選擇最低劑量並使用最短治療時間，告知病人和照顧者鴉片類藥物過量的相關風險和徵兆。

Tramadol務須經審慎考慮，方可用於下列病人：鴉片類藥品依賴性、頭部外傷、休克、不明原因引起意識模糊、呼吸中樞或呼吸功能障礙、顱內壓增加。

對於鴉片類藥品過敏之病人，tramadol應謹慎使用。

對於有呼吸抑制之病人或併用中樞神經系統抑制劑(請參閱7節)，或明顯超過建議的每日最高劑量(請參閱9節)，治療時應小心照護，在這種情況下，呼吸抑制不能排除。

有報告指出曾有病人在服用tramadol建議劑量下發生痙攣。當tramadol hydrochloride的劑量超過每日最高劑量上限(400毫克)時，這種危險性可能會增加。

此外tramadol可能會使正在服用降低大發作閾值藥物之病人，增加產生大發作之危險性(請參閱7節)。唯有在特殊情況下才考慮對具有癲癇或可能發生大發作之病人投予tramadol。

CYP2D6-參與之代謝

Tramadol經由CYP2D6肝臟酵素代謝。如果病人缺乏該酵素或該酵素在病人中完全不存在，則可能無法獲得足夠的鎮痛效果。

據估計，高達7%的高加索族群有這種缺陷。然而，如果病人是超快速代謝者，即使在常規處方劑量下也存在產生鴉片類毒性副作用的風險。

鴉片類藥物毒性的一般症狀包括意識模糊，嗜睡，淺呼吸，小瞳孔，噁心，嘔吐，便秘和食慾不振。在嚴重的情況下，可能會出現循環和呼吸抑制症狀，這可能危及生命，在極少數情況下甚至會致命。

針對不同人群的超快速代謝者的盛行率估計總結如下：

族群	盛行率(%)
非洲/衣索比亞人	29%
非裔美國	3.4%-6.5%
亞洲	1.2%-2%
高加索	3.6%-6.5%
希臘	6.0%
匈牙利	1.9%
北歐	1-2%

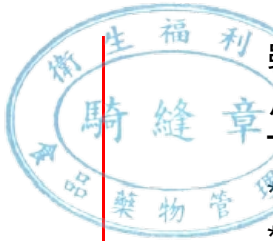
兒童術後使用

據已發表的文獻報導，在兒童切除扁桃體及/或腺樣體治療阻塞性睡眠呼吸中止後，術後投與Tramadol導致罕見但危及生命的不良事件。

當Tramadol用於兒童以緩解術後疼痛時，應特別小心，並應密切監測鴉片類藥物毒性症狀(包括呼吸抑制)。

呼吸功能受損的兒童

Tramadol不建議用於呼吸功能受損的兒童，包括神經肌肉疾病，嚴重的心臟或呼吸系統疾病，上呼吸道或肺部感染，複合性外傷或廣泛的外科手術。這些因素可導致鴉片類藥物毒性症狀的惡化。



雖然Tramadol屬於鴉片類作用劑，但無法抑制嗎啡戒斷症狀，Tramadol不能作為鴉片依賴性病人之取代物。

Tramadol Injection含有鈉，但是每安瓿含量小於1 mmol sodium (23毫克)。

*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類藥品與作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能發生。

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)，可能伴隨胃腸道症狀(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

曾有使用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。

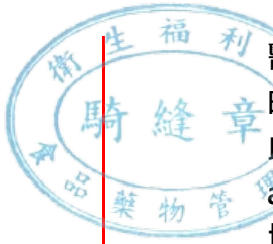
若懷疑病人發生腎上腺功能不全，應儘速進行相關檢查，倘經確診，應停用原本的opioid類藥品並持續使用皮質類固醇治療直至腎上腺功能恢復。另可嘗試使用其他不同成分之opioid類藥品，因有些案例於更換其他不同成分之opioid類藥品後，未再出現腎上腺功能不全之情形。惟依現有資訊尚無法認定，是否有特定的opioid類藥品發生腎上腺功能不全的風險較高。

威脅生命的呼吸抑制作用

文獻指出使用鴉片類藥品後，可能出現嚴重、威脅生命或致命的呼吸抑制作用，即使依建議用量使用亦然。若未能及時發現呼吸抑制現象並予以治療，將可能導致呼吸停止與死亡。呼吸抑制的處置方法係依病人的臨床狀態而定，包括密切觀察、支持性措施、施予鴉片類受體拮抗劑。鴉片類受體致效劑誘發呼吸抑制作用後，二氧化碳(CO₂)滯留可能會導致其鎮靜效果惡化。

在使用鴉片類藥品期間，皆可能發生嚴重、威脅生命或致命的呼吸抑制作用，但此風險在開始治療或提升劑量後最為明顯。因此，開始進行治療或提升其劑量後，應密切監測病人是否出現呼吸抑制現象，特別是開始的24-72 小時內。

為降低呼吸抑制作用的風險，醫療人員應採取適當的用藥與劑量調整措施。讓病人從其他鴉片類產品改用本品時，若將劑量過度上修，將可能會使第一劑達到足以致命的劑量。即使只是意外誤食一劑，仍可能因為劑量超標而引起呼吸抑制和死亡，並以兒童最可能發生。



醫療人員應教育病人和照護者如何辨別呼吸抑制現象，並強調在已知或懷疑用藥過量時立即就醫或獲得緊急醫療幫助的重要性。

此外，鴉片類藥品會導致睡眠相關呼吸障礙，包括中樞性睡眠呼吸中止(central sleep apnea, CSA)和睡眠相關低血氧。中樞性睡眠呼吸中止的風險會隨著鴉片類藥品劑量增加而增高。因此，對出現中樞性睡眠呼吸中止症狀的病人，需考慮以最佳調整劑量方式來減少鴉片類藥品的使用劑量。

Naloxone 用於緊急治療鴉片類藥品過量

醫療人員應對使用鴉片類藥品之病人評估其可能導致用藥過量的風險因素，例如併用中樞神經系統抑制劑、過去曾有鴉片類藥品使用異常或過量的紀錄，並考慮在開始和更換鴉片類藥品治療時須使用naloxone以緊急治療鴉片類藥品過量的潛在需求。然而，即使病人具有潛在鴉片類藥品用藥過量的風險，也不應阻礙其使用鴉片類藥品以獲得適當的疼痛治療。

新生兒鴉片類藥品戒斷症候群

孕婦於長期使用本品後，將使新生兒出現戒斷症狀。新生兒戒斷症候群與成年人的鴉片類藥品戒斷症候群不同，若未及時發現和治療，可能會威脅生命，且需要依據新生兒專科醫師所制訂的方法進行治療。醫療人員應密切觀察新生兒是否出現鴉片類藥品戒斷症候群的症狀並進行後續治療。若孕婦需要長期使用鴉片類藥品時，醫療人員應向病人說明新生兒鴉片類藥品戒斷症候群的風險，並應備妥適當治療。

併用benzodiazepine類藥品或其他中樞神經系統抑制劑的風險

鴉片類藥品與酒精或其他中樞神經系統抑制劑(例如：非benzodiazepine 鎮靜劑/安眠藥、抗焦慮劑、精神安定劑、肌肉鬆弛劑、全身麻醉劑、抗精神分裂病藥品及其他鴉片類藥品等)併用，將可能導致重度鎮靜、昏迷、呼吸抑制及死亡，故僅限於其他治療方式均不適合時，方可考慮併用。

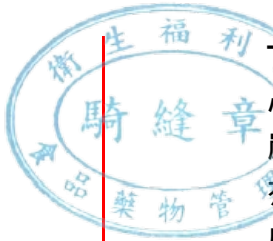
自觀察性試驗中發現，和鴉片類藥品單獨使用相比，併用鴉片類藥品和benzodiazepine會增加藥品相關死亡的風險。因為相似的藥理作用，合理預期鴉片類藥品和其他中樞神經系統抑制劑併用時具有類似風險。

當醫療人員決定併用鴉片類藥品和benzodiazepine類藥品或其他中樞神經系統抑制劑，應使用最低有效劑量及最短治療期間。當病人目前正在使用鴉片類藥品，應比起未使用鴉片類藥品時，處方較低起始劑量的benzodiazepine類藥品或其他中樞神經系統抑制劑，並根據臨床反應調整劑量。若病人目前正在使用benzodiazepine類藥品或其他中樞神經系統抑制劑，鴉片類藥品應處方較低起始劑量，並根據臨床反應調整劑量，同時嚴密監測病人是否有呼吸抑制及鎮靜等相關症狀。如果確定需要併用，醫療人員應考慮使用naloxone用於鴉片類藥品過量之緊急治療。

當病人併用benzodiazepine類藥品或其他中樞神經系統抑制劑(包括酒精和違法藥品)時，應明確告知病人和照護者有關呼吸抑制和鎮靜的風險。並告知病人直到併用benzodiazepine類藥品或其他中樞神經系統抑制劑作用之效應確認前，不要開車或操作重機械。醫療人員應辨識曾有物質使用異常，包括鴉片類藥品濫用和誤用的病人，並警告他們使用鴉片類藥品時如額外併用中樞神經系統抑制劑(包括酒精和違法藥品)有藥物過量和死亡的風險。

5.2 藥物濫用及依賴性

(依文獻記載)



Tramadol Injection有產生依賴性的可能，長期使用可能會產生耐受性，造成生理及心理依賴。病人若有藥物濫用或依賴性的傾向時，所採取的應是短期治療，並且配合嚴格的醫療觀察。

有生理依賴性的病人若突然停藥，戒斷症狀有可能會發生。

成癮、濫用及不當使用

於開立本品之前，請為病人評估鴉片類藥品成癮、濫用或不當使用的風險，並應監控是否出現此類行為。雖然無法得知個體成癮的風險，但應瞭解經適當開立本品(含建議劑量)的病人，也具有成癮的風險，而在不當使用或濫用下更容易發生成癮的風險。

若病人本人或家族具有物質濫用(包括藥品、酒精濫用或成癮)或精神疾病病史(例如：重鬱症)時，鴉片類藥品濫用的風險較高。雖然此類風險較高的病人仍可經由緩釋型鴉片類藥品獲得適當的治療，但此類病人必須接受關於鴉片類藥品正確使用方法和相關風險的密集諮詢，同時也應密切監控成癮、濫用和不當使用的徵象。如發生鴉片類藥品過量之臨床症狀則須投與Naloxone用於緊急治療。

雖然鴉片類藥品為藥物濫用與成癮疾患的治療選擇之一，但於開立或發放此類藥品之前，須考量病人可能轉售非法組織的風險。而可降低這些風險的策略包括，依據最低的適當用量開立藥物，並建議病人妥善棄置未使用的藥品。若需要關於預防與偵測此產品濫用或不當轉遞的資訊，請與管制藥品主管單位聯絡。

濫用

由於鴉片類藥品在正當醫療用途下使用也具有成癮的風險，因此請對接受鴉片類藥品治療的病人小心地監測其濫用與成癮的徵象。

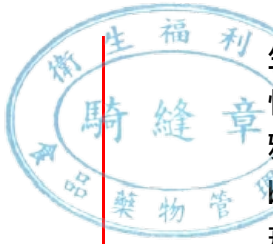
處方藥品濫用是一種於非治療用途下使用處方藥品，藉此獲得心理性或生理性「獎勵」作用的行為，即使一次也視為濫用。藥物成癮屬於一種於重複使用特定藥品後所產生的行為、認知與心理現象，包括：具有強烈的特定藥品使用慾望、難以控制其使用狀況、即使產生傷害仍持續使用、認定使用特定藥品的重要性高於其他活動與責任及耐受性增加等，其中部分案例會產生生理性戒斷症狀。

大多數藥物成癮與濫用者皆具有「求藥」行為。其策略包括，於上班時間結束前尋求緊急醫療服務、不願接受適當檢驗或轉介、多次表示遺失處方、干擾處方開立工作，以及不願提供先前病歷或其他治療醫師的聯絡資訊。此外，藥物濫用者與未接受治療的成癮者也經常透過「多醫就診」(向多位處方開立者求診)的手段取得額外的處方。然而，若病人使用鴉片類藥品用於疼痛控制卻狀況不佳時，對於適當止痛的高度要求應視為一種適當的行為。

濫用與成癮在生理依賴性與耐受性上存在明顯差異。醫療人員應注意，成癮者可能不會伴隨所有成癮症的生理依賴耐受性和症狀。此外，鴉片類藥品濫用不一定會成癮。鴉片類藥品可經由非法管道轉銷而作為非醫療用途。因此，強烈建議醫療人員應記錄處方資訊並妥善保存。依法令規定，其中應包括鴉片類藥品數量、頻率與補藥要求。為減少鴉片類藥品濫用，也應採取適當的病人評估工作、施行適當的處方審閱、定期進行治療狀況再評估，以及妥善的發藥與儲存措施。

依賴性

長期接受鴉片類藥品後，將可能引發耐受性與生理依賴性，文獻指出在使用鴉片類藥品治療後可能會發生醫源性成癮(iatrogenic addiction)。其中耐受性係指在無疾病惡化或其他外在因素下，必須將鴉片類藥品劑量提高，才可維持止痛等效果。耐受性可能影響藥品的正面與非正面作用，且不同作用的發生率不盡相同。



生理依賴性為一種定期使用特定藥品而造成身體適應藥品的生理狀態。具有生理依賴性者經突然停藥或大幅調降劑量後，將出現戒斷症狀。使用naloxone、nalmefene等鴉片類受體拮抗活性藥品或致效/拮抗混合型止痛劑(例如：pentazocine、butorphanol、nalbuphine)，或是部分致效劑(例如：buprenorphine)後，可能使戒斷症狀更為嚴重。一般而言，持續使用鴉片類藥品數天至數週後，生理依賴性才會達到具有臨床意義的程度。

醫療人員應避免對鴉片類藥品具生理依賴性的病人突然停用本品。因為具生理依賴性的病人突然停藥後，將可能出現嚴重的戒斷症狀、無法控制的疼痛、和自殺。突然停藥也可能會與試圖尋找其他來源的鴉片類藥品有關，如此會與濫用的「求藥」行為混淆。

當需要停用本品時，應制定個別病人計劃逐漸減量，並考慮以下面向：病人已服用的劑量、治療期間長短、該病人的身體和精神特性。為增加成功減量和減少戒斷症狀的可能性，該減量計畫得到病人同意是很重要的。對長時間服用高劑量鴉片類藥品的病人，在開始鴉片類藥品減量前，請確保採用一個多樣化的疼痛管理方式，包括精神衛生支持。

5.3 操作機械能力

(依文獻記載)

即使是根據指示使用，tramadol也可能會引起像是昏昏欲睡和暈眩的現象，因此，可能損害駕駛和機械操作員的反應能力。這結果與其他精神干擾性物質，尤其是酒精，合併使用時更是顯著。

5.5 其他注意事項

配伍禁忌：Tramadol Injection 已被證實與 diclofenac、indometacine、phenylbutazone、diazepam、flunitrazepam、midazolam、glyceryl trinitrate 等注射液為配伍禁忌。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

(依文獻記載)

動物研究顯示tramadol在非常高的劑量下會影響器官發展、骨化和新生兒死亡率。動物研究中沒有觀察到致畸胎性(teratogenic effects)。

Tramadol會透過胎盤。對於人類懷孕期間使用tramadol安全性的研究證據仍不足夠。因此，tramadol不應被使用於懷孕的婦女身上。在生產前或生產時使用tramadol，不會影響子宮收縮能力但可能會改變新生兒呼吸速率，不過應不具臨床相關性。懷孕期間長期使用可能會造成新生兒戒斷症候群。

6.2 哺乳

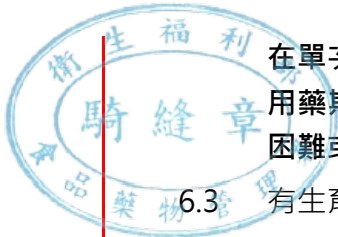
(依文獻記載)

母體投予Tramadol藥物，約有0.1%的劑量會分泌至乳汁中。

母體在產後立即投予高達一天400毫克的口服劑量，這相當於經母乳餵養新生兒所吸收tramadol的平均量為依體重調整母體劑量的3%。

在哺乳期間不建議使用tramadol。

或者，在tramadol治療期間應禁止哺乳。



在單次投與tramadol之後，通常不需要中斷哺乳。

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。

6.3 有生育能力的女性與男性

(依文獻記載)

上市後的監視調查並未顯出tramadol對生育產生影響。動物研究中沒有表現出tramadol對生育的作用。

6.4 小兒

胎兒/新生兒不良反應

依據醫療或非醫療目的，在懷孕期間長期使用鴉片類藥品後，新生兒可能會在出生後不久即出現生理依賴性和鴉片類藥品戒斷症候群。請觀察新生兒是否存在新生兒鴉片類藥品戒斷症候群的症狀，例如：易怒、過動、不尋常睡眠型態、高頻哭泣、顫抖、嘔吐、腹瀉以及難以增加的體重。新生兒鴉片品藥品戒斷症候群的開始、持續期間和嚴重度會因為母體最後一次使用之特定鴉片類藥品、使用期間、時間和使用量，及新生兒對該藥品的代謝率而不同。

7 交互作用

(依文獻記載)

Tramadol Injection不能和MAO 抑制劑合併使用（請參閱第4節）。

對前14天內曾以MAO抑制劑治療的病人授予鴉片類配西汀（opioid pethidine），曾經發現對中樞神經系統、呼吸和心臟血管功能產生危及生命的交互作用。在使用Tramadol Injection治療的過程中，不能排除與MAO抑制劑產生相同交互作用的可能性。Tramadol Injection與其他中樞神經抑制劑(包括酒精在內)一起使用，可能會加強對中樞神經系統的作用（請參閱第8.1節）。

到目前為止的藥物動力學研究結果顯示，同時或先前投與cimetidine（酵素抑制劑），未必發生臨床相關的交互作用。同時或先前投與carbamazepine（酵素誘導劑）會降低本品止痛的效果及縮短作用時間。

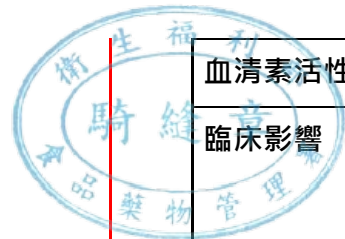
Tramadol會誘發痙攣，和增加選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)、正腎上腺素再回收抑制劑serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)、三環抗鬱劑、抗精神病藥物和其他降低發作閾值的藥物(如: bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol)誘發痙攣的可能性。

併用tramadol與其他像是選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)、正腎上腺素再回收抑制劑serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)、MAO 抑制劑（請見4節）、三環抗鬱劑、及mirtazapine可能造成血清素毒性。

血清素症候群的症狀可能發現如下：

- 自發性肌躍症(Spontaneous clonus)
- 誘導的或因為激動不安的眼睛抽搐或發汗
- 震顫及反射亢進hyperreflexia
- 張力亢進及體溫大於38°C以上導致之眼睛抽搐。

停止使用血清素藥物通常會帶來迅速的改善，應依症狀的本質和嚴重程度來治療。



血清素活性藥物	
臨床影響	併用血清素活性藥物可能因加成或協同藥效學作用而增加發生血清素症候群(一種可能危及生命的狀況)的風險。
介入處置	需要併用時請仔細觀察病人，特別是在治療起始和調整劑量期間。若懷疑有血清素症候群時，請停用藥品。
範例	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-HT ₃ 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。

同時使用tramadol和香豆素衍生物coumarin derivatives (如warfarin) 的時候需要特別注意，因為在一些病人中有INR增加，而產生嚴重出血和瘀斑的報告。

其他已知具抑制CYP3A4作用的活性物質，例如ketoconazole和erythromycin，可能會抑制tramadol的代謝(N-去甲基化)，和其O-去甲基代謝物的代謝。此一交互作用的臨床重要性尚未被研究(請見8.1節)。

在數量有限的研究中，手術前或手術後使用止吐的5-HT₃拮抗劑ondansetron，會增加術後疼痛的病人對於tramadol的需求。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

(依文獻記載)

血清素症候群(serotonin syndrome)：曾有併用opioid類藥品與作用於血清素系統之藥品引起血清素症候群之通報案例(參見警語及注意事項)。

快速靜脈注射給藥可能會增加副作用發生率，因此應該避免。最常被報導的副作用是嘔吐和暈眩，兩者皆在超過10%的病人身上發生。

以下頻率用於評估副作用

發生頻率定義如下：

非常常見：≥ 1/10

常見：≥ 1/100, <1/10

不常見：≥ 1/1000, <1/100

罕見：≥ 1/10 000, <1/1000

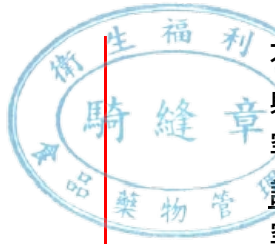
非常罕見：<1/10 000

未知：無法從現有的資料判斷

免疫系統異常：

罕見：過敏反應(如：呼吸困難、支氣管痙攣、哮喘、血管神經性水腫)和過敏性休克。

心臟異常：



不常見：心臟血管調節作用（心悸、心跳過速）。這些副作用特別可能發生於靜脈注射投予，及處於身體壓力狀態下之病人。

罕見：心搏過緩。

調查研究：

罕見：血壓增高。

未知：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。

血管異常：

不常見：心臟血管調節作用(姿勢性低血壓，或心臟血管衰竭)。這些副作用特別可能發生於靜脈注射投予，及處於身體壓力狀態下之病人。

神經系統異常：

非常常見：暈眩。

常見：頭痛、昏昏欲睡。

罕見：感覺異常、震顫、肌肉之不隨意收縮、統合失調、昏厥、言語障礙、癲癇性痙攣。

痙攣通常是在發生在使用高劑量的tramadol之後，或是同時使用會降低發作閾值的藥物之後。(請參閱5.1和7節)。

代謝和營養異常：

罕見：食慾改變。

未知：低血糖。

精神異常：

罕見：幻覺、混亂、睡眠障礙、精神錯亂、焦慮和作惡夢。

使用tramadol 後所產生的精神性副作用在強度和本質上會因人而異（取決於個人體質和治療時間的長短）。這些副作用包括情緒的改變（通常是洋洋得意，偶而出現侷促不安）、活動方面的改變（通常是抑制，偶而是活動力增加），和辨識及感覺能力的改變（如決斷能力及知覺障礙）。可能會產生依賴性。

類似於鴉片製劑戒斷時所產生之戒斷反應的症狀可能發生，例如：躁動、焦慮、緊張、失眠、過度運動、顫抖和腸胃道症狀。其他和停止使用tramadol 有關的極罕見症狀包括：恐慌發作、嚴重焦慮、幻覺、感覺異常、耳鳴和不尋常的中樞神經系統症狀。(即精神錯亂、幻想、事事關己、現實感喪失、偏執狂)。

眼睛異常：

罕見：縮瞳、視力模糊、散瞳。

呼吸、胸腔和縱膈腔異常：

罕見：呼吸抑制、呼吸困難。

如果超過建議劑量，以及同時使用其他中樞神經抑制物質（centrally depressant substances）(請參閱7節)，則可能發生呼吸抑制。

曾有氣喘惡化的報告，但是其因果關係仍未被確定。

腸胃道異常：

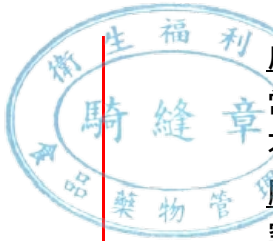
非常常見：噁心。

常見：嘔吐、便秘、口乾。

不常見：乾嘔、腸胃道不適（感受到胃部的壓力、脹氣）、腹瀉。

肝膽異常：

在少數獨特的案例報告，肝臟酵素指數上升與使用tramadol治療之時間長短有關聯。



皮膚和皮下組織異常：

常見：多汗。

不常見：皮膚反應（如皮膚搔癢、紅疹、蕁麻疹）。

肌肉組織、結締組織和骨骼異常：

罕見：運動無力（motorial weakness）。

腎臟和尿道異常：

罕見：排尿障礙（排尿困難、排尿疼痛和尿滯留）。

一般疾病及投與部位情況：

常見：疲倦。

8.3 上市後經驗

疑似不良反應的通報

在藥品上市後通報疑似不良反應相當重要。以協助持續監測藥品之效益/風險平衡。專業醫療人員應使用全國通報系統，通報任何疑似不良反應。

9 過量

(依文獻記載)

症狀

原則上，tramadol與其他中樞神經作用之止痛劑（鴉片類）的中毒症狀是相似的。特別是縮瞳、嘔吐、心血管功能崩壞、降低意識程度甚至昏迷、痙攣、和呼吸抑制而甚至呼吸停止。

治療

一般緊急處理方式為保持呼吸道暢通（例如抽痰器），以症狀的支持療法來維持呼吸和循環系統。呼吸抑制的解毒劑是naloxone。動物實驗中，naloxone對於痙攣毫無作用。在此情況下，應以diazepam靜脈注射方式投予。

口服藥劑中毒時，只有在服用tramadol之後2小時之內，才建議使用活性炭或洗胃進行腸胃道解毒。在稍後的時間點進行腸胃道解毒可能在用量特別大或使用持續性藥效劑型時才有效。

只有極少量的tramadol血清含量在透析過程中被排除，因此不適合利用血液透析或血液過濾方式治療tramadol的急性中毒。

10 藥理特性

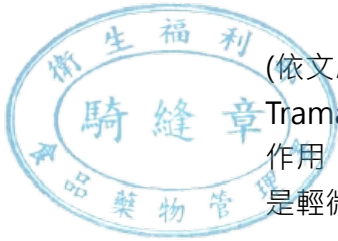
10.1 作用機轉

(依文獻記載)

藥物分類:其他鴉片類; ATC-編碼:N02 AX02.

Tramadol是一種作用於中樞神經系統的鴉片類止痛劑。它是作用於 μ 、 δ 和 κ 鴉片接受器的非選擇性純致效劑，對於 μ 接受器有較高的親和力。其他造成其止痛作用的機制為抑制神經元再吸收正腎上腺素，以及促進血清素的釋放。

10.2 藥效藥理特性



(依文獻記載)

Tramadol具有鎮咳的作用。與嗎啡相反的是，tramadol在止痛劑量下沒有抑制呼吸的作用。同樣地，腸胃道蠕動也比較不會受到影響。它對於心臟血管系統的影響似乎也是輕微。tramadol的效力據報導是嗎啡的1/10到1/6。

10.3 臨床前安全性資料

(依文獻記載)

以大鼠和狗為對象，重覆經口服和靜脈投予tramadol長達6到26週，以及以狗為對象，口服投予長達12個月的血液學、臨床化學和組織學的研究顯示，沒有任何與主成分有關之變化的證據。

只有在使用超出治療範圍相當高的劑量後，發生中樞神經系統的不良反應現象：靜坐不能(Akathisia)、流涎、痙攣和體重減輕。

大白鼠和狗的容忍口服劑量分別為20毫克/公斤體重和10毫克/公斤體重，狗直腸投予20毫克/公斤體重劑量沒有發現任何反應。

在大白鼠中，tramadol劑量超過50毫克/公斤/天以上，會在母體發生毒性作用，並提高新生兒的死亡率。在幼獸中則會發生骨化形成異常，以及陰道和眼睛的延後張開。

雄性及雌性生殖能力不受影響。

在兔子中，劑量超過125毫克/公斤/天以上在母體會有毒性作用，及幼獸骨骼異常。在一些體外實驗系統中發現致突變作用的證據。體內研究則無這類的影響。根據截至目前所瞭解的資料，tramadol應可以被歸類為並不具有致突變性(Non mutagenic)。

針對tramadol hydrochloride致癌可能性的研究已經在大鼠和小鼠中進行。在大鼠的研究顯示，沒有任何與主成分相關之癌症發生率增加的證據。

在小鼠中的研究則顯示在雄性動物中肝細胞腺瘤發生率增加(為劑量相關性的，超過15毫克/公斤以上具劑量相關性，但增加並不顯著)，及在所有劑量組別的雌性動物增加肺部腫瘤(顯著增加但與劑量無關)。

11 藥物動力學特性

(依文獻記載)

在口服投與後大約90%的tramadol可被吸收。

平均絕對生體可用率約為70%，不論是否伴隨食物攝入。

吸收和非代謝可得的tramadol之間的差異可能是由於首渡效應(first-pass effect)。

口服投與後首渡效應(first-pass effect)約為30%。

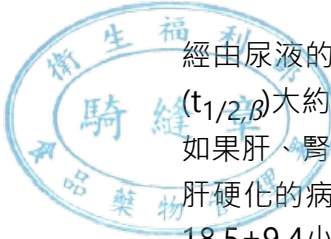
口服投與100 mg tramadol液劑，1.2小時後平均最高血漿濃度(peak plasma concentration, C_{max})為 309 ± 90 ng/mL。口服投與相同劑量之固體製劑，2小時後平均最高血漿濃度 C_{max} 為 280 ± 49 ng/mL。

Tramadol有高的組織親和力($V_{\alpha, \beta} = 203 \pm 40$ 升)。它的血漿蛋白結合率(plasma protein-binding ratio)約為20%。

Tramadol能通過血腦障壁(blood-brain barriers)和胎盤障壁(placental barriers)。在乳汁中可以發現非常少量的Tramadol和它的O-去甲基化衍生物(分別為使用劑量的0.1%和0.02%)。

抑制參與tramadol生物轉換之同功酶CYP3A4和CYP2D6兩者或其中之一的活性，可能會影響tramadol或其活性代謝產物的血漿濃度。直到如今，仍舊沒有臨床相關之交互作用的報告。

Tramadol和其代謝產物幾乎完全經由腎臟排出。



經由尿液的累積排除量為總放射活性使用劑量之90%。不論投予的方式為何，排除半衰期($t_{1/2,\beta}$)大約是6小時。在75歲以上的病人中，它可能延長大約1.4倍。

如果肝、腎功能受損，預料半衰期會輕微的延長。

肝硬化的病人中，tramadol和O-desmethytramadol的排除半衰期則分別為 13.3 ± 4.9 小時和 18.5 ± 9.4 小時，在極端的案例中則分別達到22.3小時和36小時。

腎功能不全的病人(肌酐酸括清率 < 5 毫升/分鐘)中，數值分別為 11 ± 3.2 小時和 16.9 ± 3 小時，在極端的案例中則分別達到19.5小時和43.2小時。

在人體中，tramadol主要是透過N-和O-去甲基作用，和其O-去甲基化產物與葡萄糖醛酸結合而被代謝的。唯有O-desmethytramadol具有藥理活性。其他代謝產物之間在量上則有相當的個體間差異。到目前為止，在尿液中發現了11種代謝產物。動物實驗顯示O-desmethytramadol要比原藥的藥效高出2到4倍。它的半衰期 $t_{1/2,\beta}$ (6名健康的志願者)為7.9小時(範圍在5.4到9.6小時之間)，也就是說，根本上和tramadol的半衰期相似。

Tramadol在治療的劑量範圍裡具有線性的藥物動力學性質。

血清濃度和止痛效果之間的關係是呈現劑量相關性的，但是，在個別的案例中有相當的差別。在100到300納克/毫升(ng/ml)之間的血清濃度通常是有效的。

小兒族群

口服給藥於1到16歲病人單一劑量及多劑量的Tramadol，及O-desmethytramadol的藥動學，大致上來說與成人病人依體重調整劑量給藥的藥動學近乎相似。但對於八歲以下的病人，卻有較高的個體差異性。

對於一歲以下病人Tramadol及O-desmethytramadol的藥動學雖已有相關研究，但尚未歸納出完整特性。

從包含此年齡層的試驗資訊顯示經CYP2D6形成O-desmethytramadol的比例在新生兒中持續增加，並在約一歲時CYP2D6活動力可達成人水平。此外，一歲以下病人因尚未成熟的Glucuronidation系統及腎功能可能導致O-desmethytramadol的延緩排除及累積。

12 臨床試驗資料

(依文獻記載)

小兒族群

腸道及非腸道投與Tramadol的療效，以超過兩千名小兒病人，年紀從新生兒至17歲為對象，進行臨床實驗。

在這些臨床實驗中，研究手術後的疼痛(特別是腹部)，拔牙手術後疼痛，骨折，燒創傷，以及其他需要止痛劑治療達七天的疼痛狀況的止痛適應症。

在單劑量投與高達2 mg/kg或多劑量投與高達每日8 mg/kg，(每日最高劑量不得超過400 mg)，Tramadol療效優於安慰劑，與Paracetamol、Nalbuphine、Pethidine、低劑量Morphine相比療效較高或相當。此臨床實驗結果證實Tramadol的止痛療效。

Tramadol的安全性在成人及一歲以上孩童是相似的(請見3.3節)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

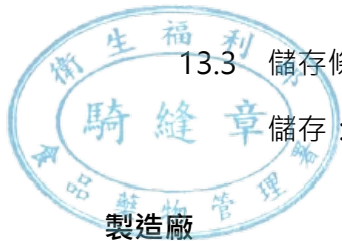
包裝：2毫升玻璃安瓿裝，100支以下盒裝。

13.2 效期

保存期限請見外盒標示。

13.3 儲存條件

儲存：一般儲存溫度允許於30度以下



製造廠

MSN LABORATORIES PRIVATE
LIMITED

Formulations Division, Plot No. 42, Anrich Industrial Estate,
Bollaram, Sangareddy District-502 325, Telangana, India °

藥商

上亞科技股份有限公司

台北市松山區南京東路五段188號9樓之12