

\正 本

美時化學製藥股份有限公司 函

地 址：台北市信義區松仁路 277 號 17 樓

聯絡電話：02-2700-5908

傳 真：02-2700-8286

受文者：各醫療院所、久裕企業股份有限公司

發文日期：中華民國 112 年 4 月 26 日

發文字號：111(總)美字第 279 號

速別：普通件

密等及解密條件：無

附件：附件一 衛服部公文、附件二 新版仿單

主旨：本公司之產品「"美時" 妙而通持續釋放錠 100 毫克(鹽酸妥美度) MUACTION SUSTAINED RELEASE TABLETS 100MG "Lotus" (TRAMADOL HYDROCHLORIDE)」(衛署藥製字第 042770 號)，仿單變更，如說明段。

說明：

- 一、本公司之產品「"美時" 妙而通持續釋放錠 100 毫克(鹽酸妥美度)」，核可適應症為「中度至嚴重性的急慢性疼痛」以下簡稱本產品，承蒙 貴單位採用，特此致謝。
- 二、本產品依衛授食字第 1111404751 號通知，為確保民眾用藥安全，須辦理 opioid 類品之中文仿單變更，並依衛授食字第 1110724944 號准予仿單變更通知公文(附件一)，本產品「盒裝自批號 D19243」及「瓶裝自批號 D19245」開始仿單變更，新版仿單如附件二。
- 三、主要變更項目章節及說明如下：

章節	標題	備註
3	用法及用量	依據仿單格式化規定修改段落內容。 依據首家藥品仿單更新內容，新增使用方法、使用期間。
7	交互作用	依據TFDA公告更新內容：血清素症候群。
8	副作用/不良反應	依據TFDA公告更新內容：血清素症候群。 依據首家藥品仿單更新內容，調整文字敘述方式。

- 四、特函知 貴單位，敬請查照。



美時化學製藥股份有限公司

負責人：Wilhelm Robert Wessman

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號
聯絡人：洪名方
聯絡電話：(02)2787-7434
傳真：(02)2653-2071
電子郵件：hungmf@fda.gov.tw

110
台北市信義區松仁路277號17F



受文者：美時化學製藥股份有限公司

發文日期：中華民國111年12月13日
發文字號：衛授食字第1110724944號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：貴公司依111年7月18日衛授食字第1111404751號函申請許可證衛署藥製字第042770號「"美時"妙而通持續釋放錠100毫克（鹽酸妥美度）」仿單變更一案（案號1110724944），准予備查，復請查照。

說明：

- 一、復貴公司111年11月17日111總(美)字第849號函。
- 二、市售品及庫存品應依藥事法第80條相關規定，自核准變更之日起6個月內辦理驗章後，始得販賣。

正本：美時化學製藥股份有限公司
副本：

部長 薛瑞元

"美時" 妙而通持續釋放錠 100 毫克 (鹽酸妥美度)
MUACTION SUSTAINED RELEASE TABLETS 100MG
"Lotus" (TRAMADOL HYDROCHLORIDE)

衛署藥製字 第 042770 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-12-09

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每錠含 Tramadol Hydrochloride 100mg。

1.2 賦形劑

Hydroxypropylmethyl Cellulose Viscos 3200-4800、Microcrystalline Cellulose PH102、Colloid Silicon Dioxide (Aerosil-200)、Magnesium Stearate。

1.3 劑型

長效錠劑。

1.4 藥品外觀

白色、圓形、雙凸、有一面中間刻線、另一面印有"LP61"。

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

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，應投予如下：

成人及 12 歲以上青少年

通常的起始劑量為 100 毫克 Tramadol Hydrochloride 一天兩次，在早上及晚上投予。如果無法解除疼痛，劑量可以向上調整到 200 毫克 Tramadol Hydrochloride，一天兩次。

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。

尚未確定 12 歲至未滿 16 歲兒童使用本品的安全性。

-

使用方法

長效錠可以在餐前或餐後已足量的水整粒吞服，不能掰半或咀嚼。

-

使用期間

Tramadol 的投予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。

3.3 特殊族群用法用量

兒童

由於其高的單位劑量，Tramadol 不建議用於年齡小於 12 歲之兒童。

老年病人

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

腎功能不全/洗腎及肝功能不全

肝、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授予間隔。嚴重的肝、腎功能不全之病人，不建議使用 Muaction“美時”妙而通[®] 持續釋放錠 100 毫克。

4 禁忌

[依文獻記載]

Tramadol 禁用於：

- 對本藥主成分或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. 交互作用)。
- 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

[依文獻記載]

5.1 警語/注意事項

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. 交互作用)，或明顯超過建議的每日最高劑量(請參閱9. 過量)，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. 交互作用)。

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授予 Tramadol。

5.1.1 併用 Benzodiazepines 類藥品或其他中樞神經抑制劑

Opioid 類藥品與 Benzodiazepine 類藥品或其他中樞神經系統抑制劑(包括酒精)併用，可能導致重度鎮靜(Profound Sedation)、呼吸抑制，昏迷及死亡之風險，故僅限於其他治療方式均無法達到預期效果時，方可考慮併用，且應使用最低有效劑量及最短治療時間，並嚴密監測病人是否有呼吸抑制及鎮靜等相關症狀。

5.1.2 睡眠相關的呼吸異常

Opioid 類藥品可能導致與睡眠相關的呼吸異常，包括中樞性睡眠呼吸中止症(Central Sleep Apnea, CSA) 及與睡眠相關的低氧血症。

CSA 風險增加與使用 Opioid 類藥品的劑量相關。對於患有 CSA 病人，請考慮降低 Opioid 類藥品的

總劑量。

5.1.3 CYP2D6-代謝

Tramadol 經由 CYP2D6 肝臟酵素代謝。如果患者缺乏該酵素或該酵素在患者中完全不存在，則可能無法獲得足夠的陣痛效果。

據估計，高達 7% 的高加索族群有這種缺陷，然而，如果患者是超快速代謝者，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。

針對不同人群的超快速代謝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%

5.1.4 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，術後投予 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)。

5.1.5 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，嚴重得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。這些因素可能導致鴉片類藥物毒性症狀的惡化。

*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嚴重不良反應，包括：異常嗜睡、哺乳困難或嚴重呼吸問題。

5.1.6 兒童發生危及生命的呼吸抑制之其他風險因子

使用 Tramadol 的兒童曾發生危急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，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。

5.1.7 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、體溫升高)，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。

5.1.8 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 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。

5.2 藥物濫用及依賴性

Tramadol 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。

有生理性依賴性的病人若突然停藥，戒斷症狀有可能會發生。

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。

5.3 操作機械能力

即使是根據指示作用，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。

6 特殊族群注意事項

[依文獻記載]

6.1 懷孕

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

母體投予 Tramadol 藥物，約 0.1%的劑量會分泌至乳汁中。

母體在產後立即高達一天 400 毫克的口服劑量，這相當於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。在單次投予 Tramadol 之後通常不需要中斷哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

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。

7 交互作用

[依文獻記載]

Tramadol 不能和 MAO 抑制劑合併使用(請參閱4. 禁忌)。

對前 14 天內曾以 MAO 抑制劑治療的病人投予鴉片類配西汀(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 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 與其他中樞神經抑制劑(如包括酒精在內)一起使用，可能會加強對中樞神經系統的作用(請參閱8.副作用/不良反應)。

到目前為止的藥物動力學研究結果顯示，同時或先前投予 Cimetidine(酵素抑制劑)，未必發生臨床相關的交互作用。同時或先前投予 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。併用血清素活性藥物(Serotonergic Drugs)(如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) (請見4. 禁忌)、Linezolid及靜脈注射甲基藍(Methylene Blue)等)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。

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

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。

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。

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(請參閱8. 副作用/不良反應)。

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

[依文獻記載]

8.1 臨床重要副作用/不良反應

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：>1/1,000·<1/100

罕見：>1/10,000·<1/1,000

非常罕見：<1/10,000

未知：無法從現有的資料判斷。

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。

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。

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.警語及注意事項、7. 交互作用)。

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)。這些作用包括情緒的改變(通常是洋洋得意·偶爾出現侷促不安)、活動方面的改變(通常

是抑制、偶爾是活動力增加)·和辨識及感覺能力的改變(如判斷能力及知覺障礙)。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. 交互作用)，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。

胃腸道異常：

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。

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)。

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。

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)。

全身性異常：

常見：疲倦。

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(請參閱5. 警語及注意事項)。

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。

只有及少量的 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

[依文獻記載]

10.1 作用機轉

Tramadol 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。

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。

10.2 藥效藥理特性

藥物分類：其他鴉片類；ATC-編碼：N02AX02

Tramadol 是一種作用於中樞神經系統的鴉片類止痛劑。

10.3 臨床前安全性資料

以大鼠和狗為對象，重複經口服和靜脈投予 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。在大鼠的研究中，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]

在口服投予後大約 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)。口服投予後首

渡效應(First-Pass Effect)約為 30%。

Tramadol 有高的組織親和力($V_d, \beta=203+40$ 升)。它的血漿蛋白結合率(Plasma Protein-Binding Ratio)約為 20%。服用 Tramadol 100mg 後的 4.9 小時達到最高血漿濃度 $141+40$ ng/ml。服用 Tramadol 200mg 後的 4.8 小時達到最高血漿濃度 $260+62$ ng/ml。

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%)。

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。

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-desmethyl Tramadol 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-desmethyl Tramadol 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，基本上和 Tramadol 的半衰期相似。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%。如果肝、腎功能受損，預料半衰期為輕微的延長。

肝硬化的病人中，Tramadol 和 O-desmethyl Tramadol 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(肌酐廓清率 <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。Tramadol 在治療使用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-desmethyl Tramadol 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-desmethyl Tramadol 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-desmethyl Tramadol 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-desmethyl Tramadol 的延緩排除及累積。

12 臨床試驗資料

[依文獻記載]

小兒族群

腸道及非腸道投予 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，進行臨床試驗。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。

在單劑量投予高達 2mg/kg 或多劑量投予高達每日 8mg/kg ，(每日最高劑量不得超過 400mg)，Tramadol 療效優於安慰劑，與 Paracetamol，Nalbuphine，Pethidine，低劑量

111.12.09

Morphine 相比療效較高或相當，此臨床試驗結果證實Tramadol的止痛療效。Tramadol安全性在成人及一歲以上孩童是相似的(請參閱3. 用法用量)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

6-1000錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

請置於25°C以下儲存，本品應放在兒童拿取不易之處。

15 其他

處置特別注意事項

任何未使用的產品或廢棄物應當遵循當地法令要求予以棄置。

製造廠

美時化學製藥股份有限公司南投廠 南投縣南投市新興里成功一路 30 號

藥商

美時化學製藥股份有限公司 台北市信義區松仁路 277 號 17 樓