

悅釋疼注射液

Ramgic (Tramadol Hydrochloride Injection 50mg/mL)

衛部藥輸字第 026727 號
本藥限由醫師使用

1. 藥品名稱

Tramadol HCl Injection 50 mg/mL

2. 成分

主成分 tramadol hydrochloride

注射液:每一安瓿含 100 毫克(2 毫升)

賦形劑:每一毫升注射液含小於 1 mmol sodium

完整的賦形劑明細,請參閱 6.1 節

3. 劑型

注射液供肌肉、靜脈、皮下注射或靜脈輸注。透明無色的溶液

4. 臨床資訊

4.1 適應症

中度至嚴重性的急慢性疼痛

4.2 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 應授予如下

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 小時授予 (1-2 安瓿)	400 毫克 (最多 8 安瓿)
Tramadol Injection 100 毫克	100 毫克/每 4-6 小時授予 (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)

兒童

Tramadol Injection 不適合一歲以下之兒童。

1-11 歲之兒童授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,授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 6.6 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。

腎功能不全/洗腎及肝功能不全

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授予。

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。

4.3 禁忌症:

Tramadol Injection 禁用於:

- 對主成分或任何列於 6.1 節之賦形劑會產生過敏之病患
- 急性酒精、安眠藥、止痛劑、鴉片類或其他精神藥物中毒之病患
- 病人正服用或近 14 天內服用 MAO 抑制劑(請參閱 4.5 節)
- 未適當地治療控制之癲癇病患
- 用於成癮性麻醉藥品戒斷現象的治療

4.4 特別警語及注意事項

Tramadol 必須在特別照護下,方可用於下列病患: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 4.5 節),或明顯超過建議的每日最高劑量,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 建議劑量下發生癱瘓。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 4.5 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患授予 tramadol。

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。病患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。雖然 tramadol 屬於鴉片類作用劑,但無法抑制嗎啡戒斷症狀, tramadol 不能作為鴉片類藥物之取代物。

4.5 交互作用

Tramadol Injection 不能和 MAO 抑制劑合併使用(請參閱第 4.3 節)。

對前 14 天內曾以 MAO 抑制劑治療的病患授予鴉片類配西汀 (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 4.8 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 會誘發癱瘓,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藥物(如: bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol)誘發癱瘓的可能性。

使用 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 4.3 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。

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 4.8 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患對於 tramadol 的需求。

4.6 生育力、懷孕和授乳

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。

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。

授乳

授乳期間,大約有 0.1%的母親藥物使用劑量會分泌至乳汁中。在哺乳期間不建議使用 tramadol。在單次投與 tramadol 之後,通常不需要中斷哺乳。

生育力

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。

4.7 影響駕駛和機械操作之能力

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。

4.8 副作用

最常被報導的副作用是嘔吐和暈眩,兩者皆在超過 10%的病患身上發生。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, < 1/10000
- 非常罕見: < 1/10 000

未知: 無法從現有的資料判斷

心臟疾病:

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授予,及處於身體壓力狀態下之病患。

罕見:心悸過緩

血管疾病:

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授予,及處於身體壓力狀態下之病患。

罕見:血壓增高。

代謝和營養疾病

罕見:食慾改變

呼吸、胸腔和縱膈腔疾病

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 4.5 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。

神經系統疾病：

非常常見：暈眩。

常見：頭痛、昏昏欲睡。

罕見：語言能力障礙、感覺異常、顫抖、癲癇性痙攣（epileptiform convulsions）、肌肉之不隨意收縮、統合失調、昏厥。

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 4.4 和 4.5 節）。

精神疾病：

罕見：幻覺、混亂、睡眠障礙、精神錯亂、焦慮和作惡夢。使用 tramadol 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，偶而出現偏促不安）、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）。

眼睛疾病：

罕見：縮瞳、散瞳、視力模糊。

腸胃道疾病：

非常常見：噁心。

常見：便秘、口乾、嘔吐。

不常見：乾嘔、腸胃道不適（感受到胃部的壓力、脹氣）、腹瀉

皮膚和皮下組織疾病：

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、結締組織和骨骼疾病：

罕見：運動無力（motorial weakness）。

肝臟疾病：

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。

腎臟和尿道疾病：

罕見：排尿障礙（排尿困難、排尿疼痛和尿滯留）。

免疫系統疾病：

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。

一般疾病及投與部位情況：

常見：疲倦。

4.9 過量

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。

5. 藥理性質

5.1 藥效動力學性質

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。

5.2 藥物動力學性質

以肌肉注射進入人體後，tramadol 會迅速且完全地被吸收：45 分鐘後達到平均最高血清濃度（ C_{max} ），而生體可用率幾乎是 100%。在人體內，大約 90% 的 tramadol (tramadol capsules) 在口服後可被吸收，吸收半衰期為 0.38 ± 0.18 小時。

口服和靜脈注射後，比較血清 tramadol 濃度曲線下面積 (AUC)，所得的結果顯示 tramadol capsules 的生體可用率為 $68 \pm 13\%$ 。Tramadol capsules 和其他鴉片類止痛劑相較之下，其絕對生體可用率是相當高的。

服用 Tramadol capsules 之後大約 2 小時會達到最高血清濃度。服用 Tramadol capsules 長效錠劑後的 4.9 小時達到最高血漿濃度 141 ± 40 ng/ml。從 AUC 所測得生體利用率的程度來看 Tramadol 錠劑和口服滴劑的藥物動力性質和 Tramadol 膠囊並沒有顯著的差別。Tramadol 口服膠囊和

Tramadol 錠劑兩者的 C_{max} 之間有 10% 的差別。使用 Tramadol 口服滴劑達到 C_{max} 所需的時間為 1 小時，Tramadol 錠劑為 1.5 小時，而 Tramadol 膠囊則是 2.2 小時，顯示口服滴劑能被快速吸收。Tramadol 有高的組織親和力 ($V_{d,\beta} - 203 \pm 40$ 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 歲以上的病患中，它可能延長大約 1.4 倍。肝硬化的病患中，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。腎功能不全的病患 (肌酐酸清除率 < 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，基本上和 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，但是在個別案例中有相當的差別。在 100 到 300 微克/毫升之間的血清濃度通常是有效的。

5.3 臨床試驗前安全性資料

以大白鼠和狗為對象，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：煩躁不安、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白鼠和鼠中進行。在大白鼠的研究顯示，沒有任何與主成分相關之癌症發生率增加的證據。在鼠中的研究則顯示在男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/公斤以上劑量相關性，但增加並不顯著)，及在所有劑量組別的女性動物增加肺部腫瘤 (顯著增加，但與劑量無關)。

6. 產品資訊

6.1 賦形劑

Sodium acetate trihydrate, Water for Injection。

6.2 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。

6.3 貯架期

請參閱外盒上標示之有效日期，在包裝上之有效期限後請勿使用。

6.4 貯存特別注意事項

請存放於 30°C 以下。

6.5 包裝

2 毫升安瓿裝，100 支以下盒裝

6.6 處置特別注意事項

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), Tramadol Injection 之安瓿開瓶後,丟棄任何剩餘藥物,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: MSN Laboratories Private Limited

廠址: Formulations Division, Plot No. 42, Anrich Industrial Estate,
Bollaram, Medak District-502325, Telangana, India

藥商: 嘉豪生技有限公司

地址: 台北市內湖區基湖路 35 巷 51 號 7 樓