管4

# “史達德”妥滿多膠囊 50 毫克

Tramadol 50 Stada Capsules
衛署藥輸字第 023134 號
本藥須由醫師處方使用

**1.藥品名稱**
Tramadol 50 Stada Capsules - “史達德”妥滿多膠囊 50 毫克

**2.成份**
**主成分:** tramadol hydrochloride
50mg/硬膠囊
完整的賦形劑明細，請參閱 6.1 節

**3.劑型**
白色膠囊

**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**
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，餐前或餐後之一般建議劑如下：

成人及 12 歲以上青少年之單一劑量:1-2 粒 Tramadol 50 Stada Capsules（50-100 毫克 tramadol hydrochloride）與開水一起吞服。如果無法完全解除疼痛，30-60 分鐘後再服一粒 Tramadol 50 Stada Capsules。較嚴重的疼痛，對於止痛藥劑的需求量相對增高，可給予二粒 Tramadol 50 Stada Capsules，作為起始劑量。
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 tramadol hydrochloride 每日最高劑量為 400 毫克。
兒童：於劑量的計算中，Tramadol 50 Stada Capsules 不建議用於年齡小於 12 歲之兒童。
老年病人：對於急性疼痛不需調整劑量或投與次數，慢性疼痛之 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：對於急性疼痛不需調整劑量或投與次數。嚴重的肝、腎功能不全之病人，不建議使用。在較不嚴重的病人，則可考慮以較長的給藥間隔治療。

**使用期間**
Tramadol的投與不應超過絕對必要的治療期。
若考慮到疾病的本質和嚴重程度，須以Tramadol長期治療疼痛，那麼，必須以短的時間間隔規律地監測（如有需要在治療中斷的時期也須監測），以隨時確認是否有繼續使用的必要性。

**4.3禁忌症:**
**Tramal禁用於：**
**-對 tramadol 或任何賦形劑（請參閱 6.1 節）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務須經審慎考慮，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。**
**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閥值藥物之病人，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投與tramadol。**
**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不能作為鴉片依賴性病人之取代物。**

**4.5 交互作用**
**Tramadol 不能和 MAO 抑制劑合併使用（請參閱第 4.3 節）。**

**前 14 天內曾以 MAO 抑制劑治療的病患投予鴉片類配西汀（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 Tramal 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（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。**
**不建議同時將 tramadol 和混合型致效劑/拮抗劑（如 buprenorphine、nalbuphine、 pentazocine）併用，理論上本品在這種情形下會降低其止痛效果。Tramadol 會誘發痙攣，和增加選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)、三環抗鬱劑、抗精神病藥物和其他降低發作閾值藥物的誘發痙攣的可能性。**

**在少數的個案中，曾經有使用 tramadol 與其他像是選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)或 MAO 抑制劑等血清素藥物合併治療而暫時產生血清素症候群的報告。血清素症候群的症狀可能包括有例如混亂、燥動、發燒、發汗、運動失調、反射亢進、肌陣攣和腹瀉。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 懷孕和授乳**
**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。懷孕期間長期使用可能會造成新生兒戒斷症候群。哺乳期間，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。**

**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。當與其他中樞作用藥物，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, <1/1000**
**非常罕見: <1/10 000**
**未知: 無法從現有的資料判斷**
**心臟血管疾病：**
**不常見：心臟血管調節作用（心悸、心跳過速、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患。**
**罕見：心搏過緩，血壓增高。**
**神經系統疾病：**
**非常常見：暈眩。**
**常見：頭痛、昏昏欲睡。**
**罕見：食慾改變、感覺異常、顫抖、呼吸抑制、癲癇性痙攣（epileptiform convulsions）、肌肉之不隨意收縮、協調動作異常、昏厥。**
**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。**
**癲癇性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)。**
**未知: 語言能力障礙**
**精神疾病：**
**罕見：幻覺、混亂、睡眠障礙、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。
眼睛疾病：
罕見：視力模糊。
未知：散瞳
呼吸疾病：
罕見：呼吸困難。
曾有氣喘惡化的報告，但是其因果關係仍未被確定。
腸胃道疾病：
非常常見：噁心。
常見：便秘、口乾、嘔吐。
不常見：乾嘔, 腸胃道刺激（感受到胃部的壓力、脹氣）、腹瀉
皮膚和皮下組織疾病：
常見：發汗
不常見：皮膚反應（如皮膚搔癢、紅疹、蕁麻疹）。
肌肉骨骼疾病：
罕見： 運動無力（motorial weakness）。
肝膽疾病：
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）。
一般疾病：
常見：疲倦
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；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、個人化、現實感喪失、偏執狂)。

**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。相對於嗎啡， tramadol 較沒有抑制呼吸的作用。同樣地，腸胃道蠕動較不會受到影響。它對心臟血管系統的影響似乎也較輕微。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 (Tramal 50 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 Tramal 50 Capsules 的生體可用率為 68±13%。
服用 Tramal 50 Capsules 之後大約 2 小時會達到最高血清濃度。服用 Tramal Retard 100mg"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，Tramal 錠劑和口服滴劑的藥物動力性質和 Tramal 膠囊並沒有顯著的差別。Tramal 口服膠囊和 Tramal 錠劑兩者的 $C_{max}$ 之間有 10%的差別。使用 Tramal 口服滴劑達到 $C_{max}$ 所需的時間為 1 小時，Tramal 錠劑為 1.5 小時，而 Tramal 膠囊則是 2.2 小時，顯示口服滴劑能被快速地吸收。
Tramadol 有高的組織親和力（$V_{d,ß}$ = 203 ±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的 90%。不論投予的方式為何，排除半衰期（$t_{1/2,ß}$）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-desmethyltramadol 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(肌酐酸括清率 <5 毫升/分鐘)中，數值分別為 11±3.2 小時和 16.93 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-desmethyltramadol 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-desmethyltramadol 要比原藥的藥效高出 2 到 4 倍。它的半衰期 $t_{1/2,ß}$（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。
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，在各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。

**5.3 臨床試驗前安全性資料**
以大白鼠和狗為對象，使用超出治療範圍之高的劑量時，發生中樞神經系統的不良反應現象為：煩亂不安、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/公斤體重劑量時沒有可觀察到的症狀。
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。投予超過 50 毫克/公斤/天以上的較高劑量後，女性的懷孕機率下降。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。在一些體外實驗中發現 tramadol 有導致突變的作用。但體內研究目前並無導致突變的充分證據。
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，沒有任何與主成份相關之癌症發生率增加的證據。在小鼠中的研究則顯示在公鼠中肝細胞腺瘤發生率增加（有劑量相關性的傾向， 15 毫克/公斤以上隨劑量增加呈相關性），及在所有劑量組別的母鼠增加肺部腫瘤的發生率（統計顯著但與劑量無關）。

**6.產品資訊**
**6.1 賦形劑**
Dibasic Calcium phosphate dihydrate, Gelatin, Magnesium stearate, Colloidal anhydrous silica, colouring agent E171,Titanium Dioxide

6.2 配伍禁忌
無

6.3 貯架期
在包裝上之有效期限後請勿使用

6.4 貯存特別注意事項

6.5 包裝
16-1000 粒以下盒裝

6.6 處置特別注意事項
丟棄的特殊注意事項
沒有特別的需求。
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**：STADA Arzneimittel AG
**廠　址**：StadastraBe 2-18, D-61118 Bad Vilbel, Germany
**藥　商**：華安藥品股份有限公司
**地　址**：台北市中山區復興北路164號6樓