含 tramadol 成分藥品用於兒童之風險探討

劉伊晨、陳薔卉、黃薇伊、陳文雯
財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心

前言

Tramadol 為鴉片類止痛劑，作用於 μ、δ 和 κ 鴉片受器的非選擇性致效劑，對於 μ 受器有較高的親和力，此外，還能抑制神經元再吸收正腎上腺素（norepinephrine），促進血清素（serotonin）的釋放，達到止痛的效果。目前我國核准含 tramadol 成分藥品許可證共 31 張，為第四級管制藥品，其中注射劑有 8 張、口服單方有 16 張、口服複方有 7 張。Tramadol 常見的副作用有噁心和嘔吐等，嚴重不良反應則有呼吸抑制，可能危及生命。

我國衛生福利部於 2017 年 9 月 12 日公告含 tramadol 藥品用於兒童之風險效益再評估相關事宜，建議含 tramadol 成分藥品使用原則如下：（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。且於 2017 年 10 月 2 日要求所有該成分藥品製造商將上述內容刊於中文仿單「警語及注意事項」處。

有鑒於含 tramadol 成分藥品具前述之安全性疑慮，全國藥物不良反應通報中心針對國內相關藥品之不良反應安全資料與處方型態進行分析，期能了解國內使用此藥品之風險程度，以提供國內藥品安全風險評估之參考。

國內不良反應通報案件分析

統計至 2017 年 6 月 7 日止，全國藥物不良反應通報中心共接獲 1,117 例疑似因使用含 tramadol 成分藥品引起不良反應之通報案例，個案最終結果有 9 例死亡、9 例危及生命、1 例為造成永久性殘疾、65 例導致病人住院或延長住院時間、157 例其他嚴重不良反應（具重要臨床意義之事件），其餘 876 例則為非嚴重不良反應。

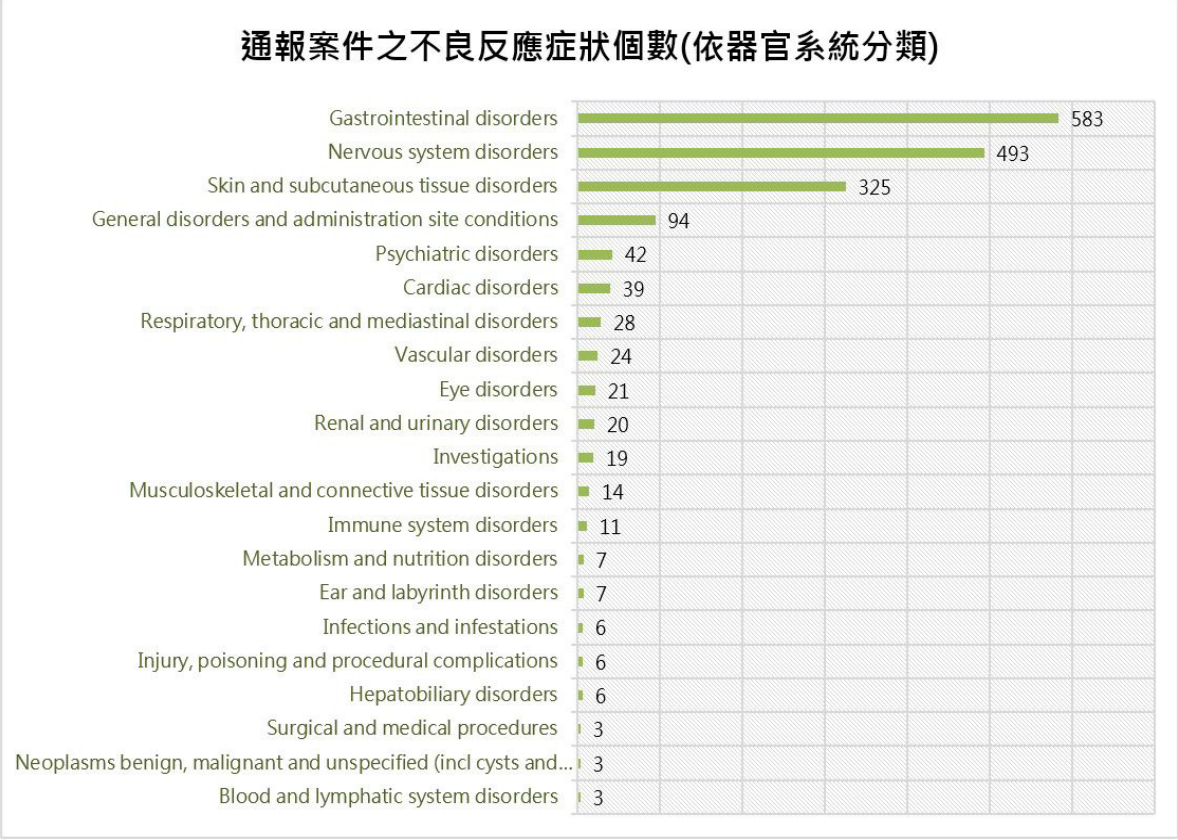
進一步以 Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）之器官系統分類（system organ of class, SOC）分析 1,117 件不良反應案例共 1,754 項不良反應症狀（圖一），多數為「gastrointestinal disorders」，共 583 項（占 33.24%）；其次是「nervous system disorders」，共 493 項（占 28.11%）及「skin and subcutaneous tissue disorders」，共 325 項（占 18.53%）；而呼吸道相關之不良反應（respiratory, thoracic and mediastinal disorders）則有 28 項，占 1.60%。常見的症狀為噁心和嘔吐，與臨床試驗觀察到的現象一致。

針對個案年齡分析，未滿 18 歲之案例

僅 6 例且無未滿 12 歲孩童之通報案例，孩童通報案例平均年齡為 16.3（範圍：12.0-17.9）歲，皆非用於扁桃腺切除或腺樣體切除之術後止痛，且皆無發生呼吸困難相關之不良反應。個案最終結果為其他嚴重不良反應（具重要臨床意義之事件）有 1 例，為 12 歲女性因腹痛使用 tramadol 注射劑型止痛，發生嘔吐後經投予 metoclopramide 狀況緩解；其餘 5 例為非嚴重不良事件，案例基本資料整理於表一。

使用 tramadol 後發生 respiratory, thoracic and mediastinal disorders 之不良反應通報且後果為嚴重不良反應之案例共計 15 例，平均年齡為 63.8（範圍：34.0-103.0）歲，男性有 3 例（20.00%），女性有 12 例（80.00%）；使用的劑型為注射劑的有 9 例（60.00%），口服則有 6 例（40.00%）。案例中未發現有過量使用之情形（成人每日最大劑量為：短效劑型 400mg、長效劑型 300mg），顯示不論病人接受的每日劑量高低，皆有可能發生呼吸窘迫或呼吸抑制等相關不良反應。15 例嚴重不良反應中有 1 例死亡案例，此案件為 103 歲男性參加疼痛藥物治療的觀察性研究，服用 Ultracet ® 後因肺炎和呼吸衰竭而休克死亡，但此案件缺乏頻率、時序及適應症等資訊，案件評估為資料不全。上述案件基本資料彙整於表二。

圖一　國內使用含 tramadol 成分藥品引起不良反應症狀之 SOC 分類



表一　12 歲至未滿 18 歲孩童使用含 tramadol 成分藥品於止痛引起不良反應之通報案例

編號	年齡 / 性別	藥品	用藥原因	給藥途徑	劑量 / 頻率	不良反應症狀	不良反應結果
1	17.7/F	tramadol	Myositis	IM	50 mg/STAT	Rash	非嚴重不良反應
2	17.9/M	tramadol/ acetaminophen（37.5/325 mg）	氣胸、肺氣腫、肺葉切除	PO	1 tab/ QID	Nausea、vomiting	非嚴重不良反應
3	16/M	tramadol	Right proximal fibula osteosarcoma	IV	100mg/STAT	Dizziness	非嚴重不良反應
4	17/M	tramadol	Abdominal pain, epigastric	IV	50 mg/STAT	Rash	非嚴重不良反應
5	17/F	tramadol/ acetaminophen（37.5/325 mg）	UNK	PO	1 tab/Q6H	Dizziness	非嚴重不良反應
6	12/F	tramadol	腹痛	UNK	UNK	Vomiting	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應

表二　使用含 tramadol 成分藥品引起呼吸系統相關之嚴重不良反應通報案例

編號	年齡 / 性別	肝腎功能	用藥原因	給藥途徑	劑量 / 頻率	不良反應症狀	不良反應發生時間（用藥後）	不良反應結果
1	34/F	UNK	Tubo-ovarian abscess	IV	50 mg/STAT	Chest discomfort	0 日	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
2	60/M	UNK	左舌癌併淋巴轉移	IM	100 mg/UNK	Hyperhidrosis、dyspnoea	5 分鐘	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
3	48/M	eGFR: 47.2	Primary immune thrombocytopenia purpura、MI	IV	100 mg/STAT	Dyspnoea	輸注當下	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
4	48/F	Scr: 0.99 mg/dL	上腹痛	IV	50 mg/STAT	Dyspnoea	16 分鐘	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
5	60/F	UNK	腰痛	IM	100 mg/STAT	Dyspnoea	43 分鐘	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
6	42/F	Scr: 0.7 mg/dL	全身麻醉頭頸部手術	IV	50 mg/Q8H	Dyspnoea	20 分鐘	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
7	66/F	UNK	壞死性肌膜炎	IV	tramadol（100 mg/2 ml）drip for 10 minutes	Dyspnoea	10 分鐘	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應

表二　使用含 tramadol 成分藥品引起呼吸系統相關之嚴重不良反應通報案例（續）

編號	年齡/性別	肝腎功能	用藥原因	給藥途徑	劑量/頻率	不良反應症狀	不良反應發生時間（用藥後）	不良反應結果
8	63/F	Impaired renal function	Pelvic arteriovenous malformation、ulceration	PO	1 tab*/Q6H	Hypercapnia	1 日	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
9	48/F	UNK	UNK	PO	1 tab*/HS	Throat irritation	2 日	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
10	69/F	末期腎臟病	肩部粘連性	PO	1 tab*/QID	Dysphonia	UNK	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
11	90/F	Hemodialysis	跌倒頭痛	PO	50 mg/QID	Respiratory failure	1 日	危及生命
12	90/F	UNK	跌倒、屁股及腳部挫傷	IM	100 mg/STAT	Dyspnoea	30 分鐘	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
13	44/F	UNK	Traffic accident	PO	1 tab*/Q6H	Hiccups	UNK	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
14	90/F	UNK	Severe back pain	IV	100 mg/Q12H	Throat tightness	0 日	其他具重要臨床意義之嚴重不良反應
15	103/F	肝硬化	UNK	PO	UNK	Respiratory failure	UNK	死亡

*　=tramadol 37.5mg+acetaminophen 325mg

全民健康保險資料庫處方型態分析

以全民健康保險研究資料庫全人口之門急診治療及醫令明細檔（CD 檔、OO 檔）和住院治療及醫令明細檔（DD 檔、DO 檔），分析 2012 至 2014 年 3 年間，使用 tramadol 成分藥品之處方型態，結果如下：

一、年齡分析

使用人數以 2014 年為例（如圖二），共有 884,872 人使用含 tramadol 成分藥品，其中 12 歲至未滿 18 歲有 6,129 人（0.69%），未滿 12 歲有 922 人（0.10%）。未滿 18 歲兒童中，12 歲至未滿 18 歲族群占 86.92%，未滿 12 歲則占 13.08%。

以 2014 年為例（如圖三），tramadol 成分藥品處方筆數共 3,001,255 筆，其中 12 歲至未滿 18 歲有 11,372 筆（0.38%），未滿 12 歲有 1,912 筆（0.06%）。每年處方 tramadol 成分藥品筆數逐年上升，而處方於未滿 18 歲兒童之筆數中，12 歲至未滿 18 歲每年所占比例相近，平均約占 87.40%；未滿 12 歲兒童每年所占比例亦相近，平均約占 12.60%。

圖二　國內使用含 tramadol 成分藥品之人數與其年齡分布

圖三　國內 tramadol 成分藥品用於未滿 18 歲族群之處方筆數與其年齡分布

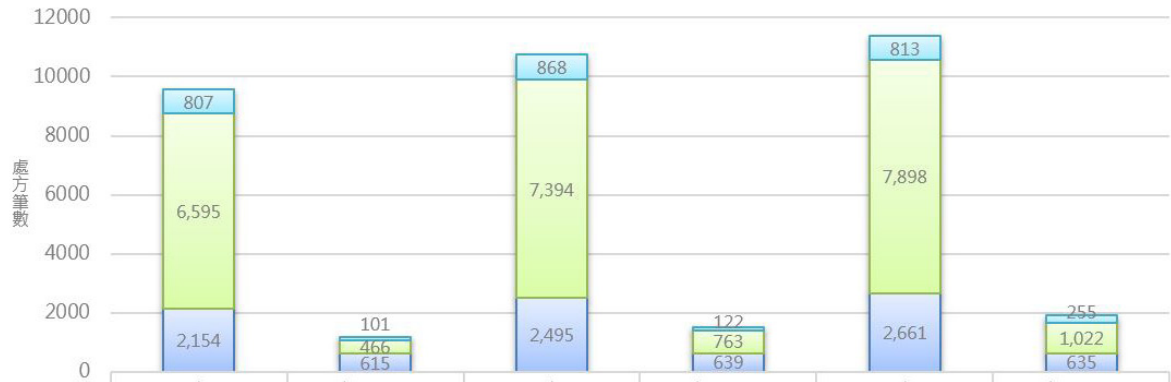
二、劑型分析

分析開立 tramadol 成分藥品於未滿 18 歲之族群之劑型分布（如圖四），以 2014 年為例，處方於 12 歲至未滿 18 歲最多為口服複方劑型，有 7,898 筆（69.45%），其次為注射劑型，有 2,661 筆（23.40%），最少為口服單方劑型，有 813 筆（7.15%），每年各劑型所占比例相近。

開立於未滿 12 歲族群之劑型分布（如圖四），以 2014 年為例，處方筆數最多亦為口服複方劑型，有 1,022 筆（53.45%），其次為注射劑型，有 635 筆（33.21%），

最少為口服單方劑型，有255筆(13.34%)；注射劑處方比率從2012年的52.03%下降至2014年的33.21%，而口服處方比率則從2012年的47.96%上升至2014年的66.79%。

圖四　Tramadol處方於未滿18歲族群之劑型分布



	2012年 12歲至未滿18歲	2012年 未滿12歲	2013年 12歲至未滿18歲	2013年 未滿12歲	2014年 12歲至未滿18歲	2014年 未滿12歲
口服單方	807 (8.44%)	101 (8.54%)	868 (8.07%)	122 (8.01%)	813 (7.15%)	255 (13.34%)
口服複方	6595 (69.01%)	466 (39.42%)	7394 (68.74%)	763 (50.07%)	7898 (69.45%)	1022 (53.45%)
注射劑	2154 (22.54%)	615 (52.03%)	2495 (23.19%)	639 (41.93%)	2661 (23.40%)	635 (33.21%)

三、醫療院所類別分析

未滿18歲處方tramadol之醫療院所分布，基層院所之處方比數於2012至2014年所占比例上升顯著，其中處方於未滿12歲族群所占比例從2012年的1.02%上升至2014年的29.19%（表三）。

四、開方科別分析

12歲至未滿18歲之處方開立科別主要為骨科、急診醫學科及小兒科，每年比例相近。未滿12歲之處方科別則以家醫科有顯著上升之趨勢，於2014年已達29.51%（表四、表五）。

表三　Tramadol處方於未滿18歲之醫療院所分析

	地區醫院（%）	區域醫院（%）	基層院所（%）	醫學中心（%）
2012年	**10.67**	**36.64**	**1.73**	**50.96**
12歲至未滿18歲	11.46	38.21	1.82	48.51
未滿12歲	4.42	24.30	1.02	70.26
2013年	**10.67**	**34.03**	**7.17**	**48.13**
12歲至未滿18歲	11.68	35.84	5.89	46.59
未滿12歲	3.63	21.44	16.09	58.84
2014年	**9.82**	**32.76**	**11.60**	**45.82**
12歲至未滿18歲	10.93	35.47	8.60	44.99
未滿12歲	3.30	16.82	29.19	50.68
總計	**10.36**	**34.33**	**7.20**	**48.11**

表四　12 歲至未滿 18 歲以下主要開方科別（列出前三名）

2012 年			2013 年			2014 年		
就醫科別	筆數	百分比（%）	就醫科別	筆數	百分比（%）	就醫科別	筆數	百分比（%）
骨科	2,894	30.28	骨科	3,066	28.50	骨科	3,063	26.93
急診醫學科	1,280	13.39	急診醫學科	1,593	14.80	急診醫學科	1,812	15.93
小兒科	801	8.38	小兒科	967	8.99	小兒科	899	7.91

表五　未滿 12 歲主要開方科別（列出前三名）

2012 年			2013 年			2014 年		
就醫科別	筆數	百分比（%）	就醫科別	筆數	百分比（%）	就醫科別	筆數	百分比（%）
小兒科	433	37.14	小兒科	397	26.29	家醫科	559	29.51
骨科	271	23.24	骨科	266	17.62	小兒科	522	27.56
急診醫學科	123	10.55	家醫科	248	16.42	骨科	239	12.62

五、未滿 18 歲族群處方 tramadol 之適應症分析

以 2014 年為例，共有 102 筆（占 0.76%）含 tramadol 成分藥品用於未滿 18 歲且適應症為「扁桃腺切除或腺樣體切除之術後止痛」，處方筆數有逐年上升趨勢，2014 年所占總處方比例與 2013 年（共 93 筆，占 0.76%）相當，僅較 2012 年（共 48 筆，占 0.45%）高出約 0.31 %。未滿 12 歲處方含 tramadol 成分藥品之主診斷分析，於 2012 年主診斷為「癌症化療及免疫療法」居冠，為 5.34%；「急性呼吸道感染」比例逐年上升，於 2013 年及 2014 年為最主要的開方主診斷，2013 年為 13.32%，於 2014 年已達 21.81%。

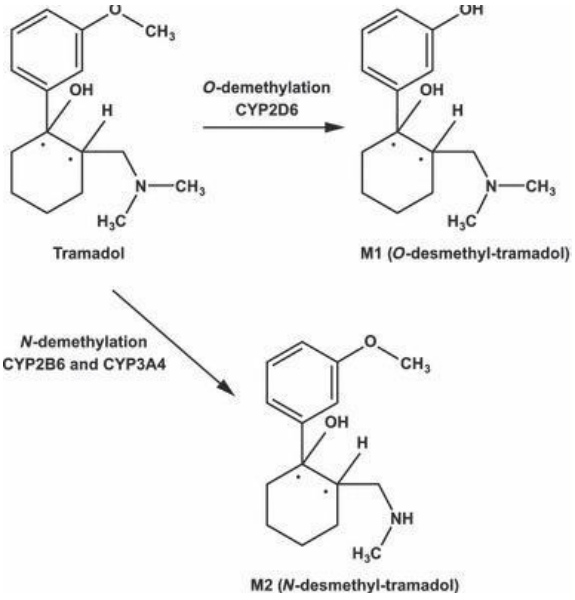
Tramadol 風險效益及他國行政措施分析

一、代謝途徑及藥物動力學作用

Tramadol 為作用於中樞神經系統的鎮痛劑，效果大約是 morphine 的 1/10 至 1/6 倍。在人體代謝主要由肝臟酵素 CYP2D6 經 O-demethylation 途徑代謝成 O-desmethyltramadol（M1）及由 CYP3A4 經 N-demethylation 途徑代謝成 N-desmethyltramadol（M2），產物再與葡萄醣醛酸結合[1]（如圖五）。其代謝產物只有 M1 具有活性，作用強度高於原型 tramadol 約 2 至 4 倍，因此若個體為 CYP2D6 超快藥物代謝者（ultra-rapid metabolizers，UM），可能造成血中 M1 濃度高於預期，而導致呼吸抑制等毒性風險增加。亞洲人種為 CYP2D6 UM 之盛行率較其他人種為低（僅 1.2 %- 2 %），其餘人種盛行率如表六。另根據目前針對台灣人 CYP2D6 基因型態的研究[2–4]，顯示台灣人 CYP2D6 最常見的表現型態為 effective

（“normal”）metabolizer（50.5%）和 intermediate metabolizer（IM）（48.9%），而 UM 的比例僅占 0.3%。

圖五　Tramadol 代謝途徑 [1]



針對不同的代謝基因型態，tramadol 的建議劑量如表七，顯示若為 UM 者，應降低 30% 的劑量。

表六　不同族群之 UM 盛行率 [5]

族群	UM 基因型 / 表現型	盛行率（UM/ 總人數）
非洲人種（衣索比亞）	Active duplicate genes	29 %（35/122）
非裔美洲人	Three active duplicate genes	3.4 %（3/87） 6.5 %（60/919）
東北亞人種	Active duplicate genes	1.2 %（5/400） 2 %
高加索人種	Three active duplicate genes	3.6 %（33/919） 6.5 %（18/275）
希臘人種	CYP2D6*2xN/ UM	6.0 %（17/283）
匈牙利人種	Active duplicate genes	1.90 %
北歐人種	Active duplicate genes	1–2 %

表七　不同 CYP2D6 基因型態之 tramadol 建議劑量 [6]

Phenotype	Genotype	Therapeutic recommendation for tramadol
Ultrarapid metabolizer	More than two copies of functional alleles	Reduce dose by 30 % and be alert to ADEs (e.g., nausea, vomiting, constipation, respiratory depression, confusion, urinary retention) or select alternative drug (e.g., acetaminophen, NSAID, morphine—not oxycodone or codeine)
Intermediate metabolizer	One active allele and one inactive allele, or two decreased activity alleles, or one decreased activity allele and one inactive allele	Be alert to decreased efficacy. Consider dose increase. If response is still inadequate, select alternative drug—not oxycodone or codeine—or be alert to symptoms of insufficient pain relief
Poor metabolizer	Two inactive alleles	Select alternative drug—not oxycodone or codeine—or be alert to symptoms of insufficient pain relief

ADE: Adverse Drug Event

二、用於孩童之安全性

目前針對 tramadol 使用於兒童之安全性文獻報告不多，臨床試驗僅有短期使用（使用含 tramadol 藥品後 8 小時內、24 小時內和第 3、8、16 及 30 天）之分析[7–9]，觀察到常見的不良反應有噁心和嘔吐（約 10-19%）、暈眩和頭痛（約 17-19%）、嗜眠（約 8%）及搔癢（約 7-13%）；而 tramadol 長期使用於兒童之安全性報告中，僅有一篇為 Brown SC *et al*.（2004）[10] 發表的個案報告，該案為患有 Ehlers-Danlos syndrome - hypermobility type 的兄弟，分別從 6 歲及 7 歲開始給予 50 mg BID 至 QID 及 25 mg BID，持續使用 12 個月進行疼痛控制，然期間並未發生任何不良反應。Tramadol 迄今在孩童並沒有標準的建議使用劑量，目前在孩童的研究中最常使用的劑量為 IV/PO 1-2 mg/kg。

三、用於孩童扁桃腺切除或腺樣體切除術後止痛之風險效益

在 2013 年美國 FDA 禁止 codeine 使用於孩童扁桃腺切除或腺樣體切除術後止痛，此類型手術為當兒童有阻塞型睡眠呼吸中止症（obstructive sleep apnea syndrome, OSAS）[11] 和反覆性扁桃腺發炎時所執行，OSAS 之發生率約為 1-3 %，好發年齡為 3-6 歲[12]。法國耳鼻喉科 - 頭頸部手術學會於 2014 年發表關於未滿 12 歲兒童扁桃腺切除或腺樣體切除手術後止痛準則[13]（如表八），指出術後給予 IV tramadol（1-2 mg/kg）之止痛效果相當於給予 IV morphine（0.1 mg/kg），且較不易發生血氧飽和度降低之情形，tramadol 在合理劑量（1 mg/kg Q6H）內發生呼吸抑制的風險很低，因此評論在孩童扁桃腺切除或腺樣體切除術後使用 tramadol 止痛之效益大於風險，然仍需注意使用在為 UM 之 OSAS 患者。Orliaguet G *et al*.（2015）[14] 報導了一位 5 歲孩童因 OSAS 進行扁桃腺切除術後使用 tramadol（1 mg/kg）止痛產生呼吸抑制的嚴重不良反應，後發現該病童為 CYP2D6 UM，作者認為 tramadol 可能與 codeine 藥理作用類似，在 UM 的孩童上使用有顯著的風險。

表八　孩童扁桃腺或腺樣體切除術後止痛治療[13]

	NSAID option	Tramadol option	Corticosteroid option	Modified NSAID option (without intraoperative dexamethasone)
In hospital	Intraoperative dexamethasone. Recovery room morphine. Paracetamol, iv or per os. Ibuprofen in hospital.	Intraoperative dexamethasone. Recovery room morphine. Paracetamol, iv or per os. Tramadol in hospital.	Intraoperative dexamethasone. Recovery room morphine. Paracetamol, iv or per os.	Recovery room morphine. Paracetamol, iv or per os. Ibuprofen in hospital.
At home	Paracetamol per os. Ibuprofen.	Paracetamol per os. Tramadol.	Paracetamol per os. Prednisolone.	Paracetamol per os. Ibuprofen.

四、各國行政措施

美國食品藥物管理署（FDA）於 2017 年 4 月 20 日針對含 tramadol 成分藥品發布安全警訊[15]，由於 FDA 從 1969 年觀察至 2016 年，共發現 9 件 18 歲以下孩童因服用 tramadol 而發生嚴重呼吸相關不良反應案例，其中包含了 3 件死亡案例，因此要求新增列 tramadol 的使用禁忌「未滿 12 歲兒童之止痛」及「未滿 18 歲兒童扁桃腺及 / 或腺樣體切除後之止痛」；及增列警語處標註「不建議用於有肥胖、阻塞型睡眠呼吸中止症、嚴重肺部疾病等情形之 12 歲至 18 歲青少年，因為可能發生嚴重呼吸相關問題」及「不建議使用於哺乳婦女，因為會造成新生兒不良反應，風險包含嗜睡、哺乳困難或可能導致死亡之嚴重呼吸問題。」。另外，FDA 目前並沒有從文獻中發現有關任何於哺乳時使用 tramadol 而產生的不良反應，但在母乳中有發現 tramadol 及其代謝物 M1 的含量，可能對哺餵之嬰兒產生不良反應。

歐盟歐洲醫藥管理局（EMA）迄今並無發表含 tramadol 成分藥品的評估報告或行政措施。英國 MHRA 之 Larapam® 仿單，在「posology」處有標註不建議使用於未滿 12 歲之兒童，在「fertility, pregnancy and lactation」處提及不建議於哺乳時使用。

日本藥品醫療器材綜合機構（PMDA）於 2015 年 7 月發布含 tramadol 成分藥品警訊[16]，因指出在前 3 年 PMDA 共接獲 6 件因服用 tramadol 而產生 respiratory depression 之不良事件通報（其中 4 件因果關係無法排除；1 件為 off-label use；無死亡案件），故要求仿單應於「clinically significant adverse reactions」處加註「Respiratory depression」。

加拿大衛生部（Health Canada）於 2017 年 2 月發布含 tramadol 成份藥品警訊[17]，評估內容指出迄今雖然在加拿大並無關於兒童和青少年服用含 tramadol 成分藥品而產生嚴重呼吸困難的不良反應通報，但在國際通報案例中發現 1 例 5 歲兒童為 UM，使用 tramadol 後產生呼吸抑制不良反應。因此，加拿大要求仿單於警語（warning）處加註不建議使用於未滿 18 歲之兒童，因為可能為 UM，會代謝 tramadol 完整且快速，而增加嚴重呼吸困難風險。

結論

全國藥物不良反應通報中心未接獲未滿 12 歲及未滿 18 歲兒童在扁桃腺切除及 / 或腺樣體切除後因使用 tramadol 而產生不良反應之案件，但可能有低通報（under-reporting）之情形進而低估國內實際發生不良反應之案件數量。另根據全民健康保險 2012-2014 年之門急診和住院處方統計，處方於未滿 18 歲孩童的筆數和使用人數逐年增多，其中處方於 12 歲至未滿 18 歲占大多數，每年約占 87%，而未滿 12 歲族群，每年約占 13%。針對未滿 12 歲族群，暴露數量逐漸增多，處方於家醫科和基層院所比例逐年上升顯著（1.02% 上升至 29.19%），顯示 tramadol 使用於未滿 12 歲兒童在基層使用率增高。根據

目前資料，台灣人為 CYP2D6 UM 僅占 0.3%，另約有 49% 的人為 IM，IM 使用 tramadol 反而可能會因代謝不全而達不到止痛的療效而須提高劑量，故並不建議全面禁用 tramadol 使用於未滿 12 歲兒童。

衛福部已於 2017 年 9 月 12 日更改含 tramadol 藥品用於兒童之使用原則，考量 CYP2D6 UM 的兒童使用 tramadol 仍存在風險，且藥物基因檢測並不普及，臨床上不易事先判斷，建議醫療人員於處方 tramadol 前仍應審慎評估個別病人使用之風險效益比及其使用之劑量，提醒病人或其照護者於用藥期間應密切注意病人或哺餵之嬰兒是否有出現呼吸相關不良反應之徵兆，若於用藥後發生呼吸淺、緩慢或呼吸困難、呼吸有雜音，以及其他症狀如意識不清、嗜睡、哺乳異常或全身無力，應立即停藥並迅速就醫，以降低不良反應可能造成之危害。

參考資料：

1. Kanaan, M., Daali, Y., Dayer, P. &Desmeules, J. Uptake/efflux transport of tramadol enantiomers and O-desmethyl-tramadol: focus on P-glycoprotein. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 105, 199–206 (2009).
2. Liou, Y.-H., Lin, C.-T., Wu, Y.-J. &Wu, L. S.-H. The high prevalence of the poor and ultrarapid metabolite alleles of CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, and CYP3A5 in Taiwanese population. J. Hum. Genet. 51, 857–863 (2006).
3. Tsai, M.-H. et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. Pharmacogenomics 11, 537–546 (2010).
4. Liao, H.-W. et al. Simultaneous detection of single nucleotide polymorphisms and copy number variations in the CYP2D6 gene by multiplex polymerase chain reaction combined with capillary electrophoresis. Anal. Chim. Acta 763, 67–75 (2013).
5. Food and Drug Administration Drug Safety Communication: Codeine use in certain children after tonsillectomy and/or adenoidectomy may lead to rare, but life-threatening adverse events or death. U.S. Food and Drug Administration. August 15, 2012. Retrieved date (n.d.).
6. Dean, L. Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
7. Friedrichsdorf, MD, FAAP, S. J. et al. Tramadol versus codeine/acetaminophen after pediatric tonsillectomy: A prospective, double-blinded, randomized controlled trial. J. Opioid Manag. 11, 283 (2015).
8. Rose, J. B. et al. Oral tramadol for the treatment of pain of 7-30 days' duration in children. Anesth. Analg. 96, 78–81, table of contents (2003).
9. Yenigun, A., Et, T., Aytac, S. &Olcay, B. Comparison of Different Administration of Ketamine and Intravenous Tramadol Hydrochloride for Postoperative Pain Relief and Sedation After Pediatric Tonsillectomy. J. Craniofac. Surg. 26, e21–e24 (2015).
10. Brown, S. C. &Stinson, J. Treatment of pediatric chronic pain with tramadol hydrochloride: siblings with Ehlers-Danlos syndrome - Hypermobility type. Pain Res. Manag. 9, 209–11 (2004).
11. Strauss, L. Anaesthetic management of paediatric adenotonsillectomy. South African Fam. Pract. 54, S17–S20 (2012).
12. Powell, S., Kubba, H., O' Brien, C. &Tremlett, M. Paediatric obstructive sleep apnoea. BMJ 340, c1918 (2010).
13. Constant, I. et al. How to replace codeine after tonsillectomy in children under 12 years of age? Guidelines of the French Oto-Rhino-Laryngology--Head and Neck Surgery Society (SFORL). Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis. 131, 233–8 (2014).
14. Orliaguet, G. et al. A Case of Respiratory Depression in a Child With Ultrarapid CYP2D6 Metabolism After Tramadol. Pediatrics 135, e753–e755 (2015).
15. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. U.S. Food and Drug Administration. April 20, 2017. Retrieved date (n.d.), from https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm
16. Summary of investigation results Tramadol hydrochloride, Tramadol hydrochloride/acetaminophen Non-proprietary name. Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. July 7, 2015. Retrieved date (n.d.), from https://www.pmda.go.jp/files/000206043.pdf
17. Summary Safety Review - Tramadol-containing Products - Assessing the Potential Risk of Serious Breathing Problems (Respiratory Depression) in Children and Adolescents. Health Canada. February 22, 2017. Retrieved date (n.d.), from http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/tramadol-eng.php