

久裕企業股份有限公司 函

公司地址：新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 5

聯絡電話：02-82277999 分機 2203

聯絡人：萬如耘

受文者：醫院/診所/藥局

發文日期：中華民國 110 年 11 月 05 日

發文字號：字第 11011008 號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：新包裝照片/新版仿單

主旨：暉致醫藥藥品 Dilantin Kapseals 100mg（癲能停膠囊，內衛藥製字第 000817 號）—

包裝及仿單變更通知。

說明：

一、本公司為暉致醫藥股份有限公司之經銷商。

二、暉致醫藥藥品 Dilantin Kapseals 100mg（癲能停膠囊）變更要點如下：

1. 自批號 303975/303974 起包裝上藥商地址變更為台北市信義區松仁路 100 號

42-43 樓（新仿單版號為 CDS 20181019-2）。

2. 瓶身上條碼由 4719863755526 變更為 1210001150942，其餘不變（詳見照片）。

三、此次變更係依衛生福利部規定自行辦理更新，是項藥品之成分、健保代碼及健保售價均無改變，敬請惠予繼續使用，不勝感激！

順頌 商祺

正本：醫院/診所/藥局

副本：

久裕企業股份有限公司

負責人：傅輝東



~新包裝照片~





癲能停膠囊 Dilantin Kapseals

內衛藥製字第000817號

【成份名(中文名)】

Phenytoin sodium

【劑型、含量】

膠囊劑，每顆膠囊含有100 mg之phenytoin sodium。
膠囊中還包含下列非活性成分：滑石粉(Talc)、硬脂酸鎂(Magnesium Stearate)、乳糖(Lactose)、明膠(Gelatin)、純水(Purified Water)、紅色六號(New Cocaine)、黃色四號(Tartrazine)、硬脂基十二烷基硫酸鈉(Sodium Lauryl Sulfate)、甘油(Glycerine)、二氧化鈦(Titanium Dioxide)。

【適應症】

大發作及局部發作型癲癇，預防及治療神經外科手術所引起之癲癇發作。

【用法用藥】

本藥須由醫師處方使用。

成人：

一次分次服

初始劑量為100 mg，每日服用3次，視病人需要調整之。一般維持劑量為100 mg，每日2-3次，必要時可使用更低或更高劑量，亦視病人之狀況而調整之。由於一般本藥在藥動學及藥效學方面顯著之個體差異性，須小心監測病人之毒性反應、血中濃度，及臨床療效，並藉以適切調整每一位病人之劑量。

一、負荷劑量

有肝病或腎病病史之病人不適用此給藥法。
最初至少可投與1000 mg，分3次給藥(400 mg、300 mg、300 mg)，投藥間隔為2小時；24小時後按投藥間隔劑量，並密切監測病人之血中濃度。

兒童：

初始劑量為每日每公斤體重5 mg，分2-3次投藥。每日最高劑量為300 mg。通常維持劑量為每公斤體重4-8 mg，6歲以上之兒童可采用成人最低劑量(每日300 mg)，以上劑量亦皆須視病人之個別狀況而調整之(參見成人，分次給藥一節)。

【處方調配者注意】

1. 醫師為病人重新調配phenytoin sodium capsules時，須先確定下列事項：
 - (1) 所用之品牌是否已修改處方組成。
 - (2) phenytoin sodium capsules所指為延時型或速效型。
 - (3) 醫生希望病人繼續使用的為延時型或速效型。
2. 調配時欲改用不同於與病人正在服用之劑型或品牌時，應先與處方醫師協商，因為可能會產生不同的生物利用度，其結果可能造成發作控制失效或是造成中毒濃度。
3. 每100 mg phenytoin sodium的鈉含量是0.35 mEq (8 mg)，或100 mg phenytoin sodium膠囊含有92 mg phenytoin，並不相當於100 mg phenytoin的鈉含量。

特殊族群給藥

腎臟或肝臟病病人：請參見**注意事項**。
老年病人：Phenytoin 應清率在老年病人中會些微降低，因此可能需要降低劑量或減少投藥頻率(請參見**藥物動力學-特殊族群-年齡**)。

【禁忌】

Dilantin禁止使用於對phenytoin及其賦形劑，或其他hydantoins類藥物過敏的病人。

Phenytoin禁止與delavirdine併用，因為對病毒毒性可能喪失，此外也可能對delavirdine或非核苷酸反轉錄酶抑制劑(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)類藥物產生抗藥性。

【注意事項】

1. 對中樞神經系統的影響：Phenytoin的血清濃度若持續在適當範圍之上，則可能產生癡呆(delinium)、精神病(psychosis)或腦病(encephalopathy)等精神紊亂的症狀，或極少見不可逆性小腦功能障礙以及/或小腦萎縮。因此在建議在第一個急性中毒或戒除症狀時，立即調整血清濃度，若血清濃度過高，有必要調降phenytoin的劑量；若症狀持續存在，則建議停用phenytoin。
2. 對造血系統的影響：偶有使用phenytoin發生造血系統併發症的報告，而這些併發症會發覺。併發症包括：血小板減少症、白血球減少症、顆粒白血球減少症、無顆粒白血球減少症，以及伴隨或不伴隨骨髓抑制之再生不能貧血。

有些報告指出phenytoin與淋巴腺炎(局部或全身)，包括良性淋巴結腫大、假性淋巴瘤、淋巴瘤及何杰金氏病的形成有關。雖然某些關聯尚未確立，但若發現淋巴腺炎時，必須與其他型態的淋巴結腫大有所區分。與淋巴結相關的病變可能會與類似HSS/DRESS的徵象與症狀(請參見**注意事項-過敏性症候群/嗜伊紅性白血球增加及全身性症狀的藥物反應(HSS/DRESS)**)，對所有淋巴結病的病例，必須長期追蹤觀察，並儘量使用替代的抗癲癇藥來控制癲癇發作。

3. 對肝臟的傷害：肝臟是phenytoin代謝的主要部位，過去曾通報急性肝炎及肝臟受損的病例，而且這些狀況在罕見情況下可致死。
4. 嚴重皮膚反應：Phenytoin可能會導致罕見、嚴重皮膚的不良反應(SCARs)，如急性廣泛性發疹性藥疹(AGEF)(請參見**副作用-皮膚副作用**)、剝落性皮炎、Stevens-Johnson症候群(SJS)、毒性表皮壞死溶解症(TEN)以及嗜伊紅性白血球增加及全身性症狀的藥物反應(DRESS)，這些事件可能具有致命性。

雖然嚴重的皮膚反應可能會在毫無警訊的情況下發生，病人仍應注意是否出現皮膚與其他HSS/DRESS的症狀(請參見**注意事項-過敏性症候群/嗜伊紅性白血球增加及全身性症狀的藥物反應(HSS/DRESS)**)，只要發現任何可能的徵兆或症狀，便應立即就醫診治。如果出現皮膚疹，醫師應建議病人停止治療。

如果是較輕微的皮膚疹(麻疹樣皮膚疹或猩紅熱型皮膚疹)，或可於皮膚完全消退後恢復治療。如果重新開始治療後再度發生皮膚疹，則應禁止再使用phenytoin治療。黑人病人使用phenytoin，造成嚴重皮膚反應與其他過敏反應的風險可能較高。針對華裔病人所進行的研究發現，在使用另一種carbamazepine類藥物的病人中，發生SJS/TEN的風險與華裔人服白血球脫落HLA-B*1502基因(一種遺傳性的雙鏈HLA-B基因變異)之間有強烈的關聯性。有強力的證據顯示，在使用可能引起SJS/TEN之藥物(包括phenytoin)治療的亞裔病人中，HLA-B*1502基因可能促使發生SJS/TEN的危險因子之一。對帶有HLA-B*1502基因的病人，當有其它替代療法可供選擇時，應考慮避免使用可能引起SJS/TEN的藥物(包括phenytoin)。

文獻報告顯示併用phenytoin、顯微放射線照射及皮膚移植時逐漸減量，可能伴隨多形性紅斑和/或SJS和/或TEN的形成。

5. 對肝臟代謝的影響：有報告指出phenytoin與吡咯嗟沉著症(porphyrria)的惡化有關。患有該症病人使用phenytoin治療時需小心。
6. 對肌肉與骨骼的影響：有報告指出phenytoin具有抑制肌球蛋白的作用，導致高血鈣症，phenytoin也會使尿中鈣的排泄量上升。

Phenytoin與其它已證實會誘導CYP450酶的抗癲癇藥物會提高維生素D的代謝作用，從而間接影響骨骼的代謝。對長期接受治療的癲癇病人，這種作用可能會導致維生素缺乏，並會升高發生骨軟化症、骨折、骨質疏鬆症、低血鈣及低磷酸血症的風險。

7. 有生育能力的婦女：孕婦服用phenytoin可能會對胎兒造成傷害，產前暴露於phenytoin可能會增加先天畸形與其他發育不良的風險(請參見**生育能力、懷孕及授乳期**)。
8. 本藥治療期間，依病人情況應定期做下列全部或部分之檢測，依情況某些病人或許尚須做其他檢測：血鈣值、全血細胞計數、腦電圖、肝功能、血中phenytoin值、淋巴腺評估和牙齒之定期檢測。
9. 服用本藥之病人，須特別注意下列事項：
 - (1) 須與食物或牛奶同時服用或餐後立即服用以減少胃部刺激。
 - (2) 須定期看醫生監督治療進展，停藥時應採用漸減方式，以免癲癇突發，並先與醫師諮詢。
 - (3) 已與藥物併用者可能抑制胰島素的釋出，故糖尿病病人，須特別察察。
 - (4) 服用本藥時，避免喝含酒精之飲料。急性酒精攝取可能使phenytoin血清濃度上升，長期攝取酒精則會降低血清濃度。
 - (5) 注意是否需作外科、牙科手術或緊急治療。
 - (6) 維持良好的牙齒衛生保健，因為有牙齦腫痛、腫脹或出血發生的可能。
 - (7) 開車、操作機器或做其它需高警覺性工作時須留心。
10. 過敏性症候群/嗜伊紅性白血球增加及全身性症狀的藥物反應(HSS/DRESS)：服用抗癲癇藥物(包含phenytoin)的病人，曾有過敏性症候群(HSS)或嗜伊紅性白血球增加及全身性症狀的藥物反應(DRESS)的報告，其中某些事件是致命或危及生命的。

HSS/DRESS通常(但不一定)特徵為發燒、皮膚疹和/或淋巴結腫大，並涉及其他器官，例如：肝炎、腎炎、血液學異常、心肌炎、肌炎或肺炎。初始症狀可能與急性病毒感冒類似。其他常見表現包括關節痛、黃疸、肝腫大、白血球增多、嗜伊紅性白血球增多。從首次用藥到出現症狀的間隔時間通常為2至4週，但也曾有在使用抗癲癇藥物治療超過3個月(含)後才出現症狀的個別報告。

若出現此類徵象與症狀，須立即停藥病人，若無法確立造成徵象與症狀的原因，則應停用phenytoin。發生HSS/DRESS之風險較高的病人包括黑人病人、過去曾發生過此症狀的病人(使用phenytoin或其他抗癲癇藥物所致)、有此症候群家族史、以及免疫功能受到抑制的病人。在先前曾出現過敏反應的病人中，此症候群的表現會較為嚴重。

11. 自殺：在使用抗癲癇藥物治療各個適應症的病人中，曾有自殺意念與行為的報告。一個對抗癲癇藥隨機性、安慰劑對照研究的綜合分析顯示有些微增加自殺意念與行為的風險。這個風險的原因仍未知，而現有資料未能排除phenytoin風險增加的可能性。
12. 由於心臟、肺病或病人或更低白蛋白血症病人其體內未結合態phenytoin的比例增加，應謹慎解釋phenytoin的總血清濃度。高膽紅蛋白血症病人之未結合態phenytoin的濃度可能會升高，對於這些病人族群，考量未結合態phenytoin的濃度可能更加有用。

13. 對心臟的影響：過去曾通報心跳過緩與心跳停止的病例，最常發生在phenytoin中毒時(請參見**過量**)，但也曾在服用建議的phenytoin劑量與濃度時發生。
14. 血管性水腫：接受phenytoin治療的病人曾被報導過有血管性水腫，如果出現血管性水腫症狀，如臉部、口腔周圍或上呼吸道發生腫脹，應立即停用phenytoin(請參見**副作用-免疫**)。
15. 使用phenytoin口服型的病人須知：

使用phenytoin的病人應知悉嚴格從醫師開立之劑量療程的重要性，以及向其醫師告知任何導致病人無法依處方口服此藥之臨床狀況(例如手術等)的重要性。

應告知病人使用其他藥物或含酒精飲料需事先徵詢醫師的意見。應指示病人在發生皮膚疹時致電聯絡其醫師。應強調良好牙齒衛生的重要性，以盡量減少牙齒增生及其併發症的發生。

【生育能力、懷孕及授乳期】

生育能力

於動物試驗中，Phenytoin對生育能力未有直接影響。

於懷孕期間使用

Phenytoin可穿過人體胎盤。已有很多報告指出，癲癇婦女服用抗癲癇藥與其所生小孩之高出生缺陷發生率之間有關。少數系統性報告或個案報告指出，這種相關性可能適用於所有抗癲癇藥。

雖有報告指出，接受藥物治療癲癇婦女所生的小孩缺陷發生率較高，但這並不足以充分證明其間有確定的因果關係。在針對藥物於人體中的致畸性取得充分資料前，未確立的治療上選擇，應僅限於或癲癇症或急性型癲癇發生缺陷的影響，可能比藥物治療更重要，絕大多數使用抗癲癇藥治療的母親能生出正常的嬰兒。需注意的是，當病人使用抗癲癇藥是為了防止可能因電氣不足而危及生命的連續癲癇發作時，不可停用抗癲癇藥。對於輕微且不常發作的病人，如伴隨不會對病人產生嚴重之威脅，可考慮在懷孕前及懷孕期間停藥，但無法保證無生命危險之發作不會危及發育中的胚胎或胎兒。處方醫師在治療或勸導有生產可能性的癲癇婦女時，需評估並告知其風險效益。

應僅對於有生育能力的婦女和孕婦之潛在致畸風險大於風險時才可使用phenytoin。通常時，向孕婦及有生育能力的婦女建議其他替代治療方案。有高比例的病人在懷孕期間癲癇發作的頻率會增加，因phenytoin的吸收或代謝發生變化，對懷孕的癲癇病人做定期的phenytoin血中濃度測試，有助於劑量的適當調整，但後者可能須再調整劑量。在接受phenobarbital和/或phenytoin的癲癇女性病人所產下的嬰兒中，過去曾通報嚴重先天性畸形發生新生兒低血鈣症、Vitamin K可預防或治療此種情形，因此建議在分娩前施予及新生兒出生後給予Vitamin K。應建議尚無懷孕計劃但有生育能力的婦女於治療期間使用有效的避孕方法。Phenytoin可能會導致育前藥家藥避藥(hormonal contraceptives)治療作用失效(請參見**藥物交互作用**)。

Phenytoin對於大鼠、小鼠與家兔具有致畸胎性。

哺乳婦女使用

不建議服用本藥的婦女哺乳，因低濃度phenytoin會分泌於乳汁中。Phenytoin在乳汁中的濃度約為相對應母體血清濃度的三分之一。

【藥物交互作用】

Phenytoin大量與血清蛋白結合，並傾向競爭性取代。Phenytoin由肝臟細胞色素(CYP) P450酶系CYP2C9與CYP2C19代謝。由於phenytoin屬於飽和型代謝作用，因此易受於抑制劑藥物交互作用影響。抑制代謝作用可能造成phenytoin血中濃度顯著提高，並增加了藥物中毒的風險。Phenytoin是強效的肝臟代謝酶誘導劑，可能降低藉由這些酶系代謝的藥物血清濃度。

許多藥物會提高或降低phenytoin的血清濃度，或被phenytoin影響，濃縮有藥物交互作用的可能性時，測量phenytoin的血清濃度特別有幫助。

下列是最常出現的藥物交互作用—

1. 許多藥物會經由減低肝臟CYP450酶系對phenytoin的代謝速率(如dicumarol, disulfiram, omeprazole, ticlopidine)，或降低phenytoin競爭蛋白結合部份(salicylates, sulfisoxazole, tolbutamide)或兩者併行(如phenylbutazone, valproate sodium)來增加phenytoin的血清濃度。
 - (1) 可能會提高phenytoin血清濃度的藥物：酒精(大量攝取)、止痛劑/抗發炎劑(如Azapropazone, Phenylbutazone, Salicylates)、麻醉劑(如Halothane)、維生素(如Chloramphenicol, Erythromycin, Isoniazid, Sulfadiazine, Sulfamethizole, Sulfamethoxazole-trimethoprim, Sulfaphenazole, Sulfisoxazole, Sulfonamides)、抗癲癇劑(如Felbamate, Oxcarbazepine, Sodium valproate, Succinimides, Topiramate)、抗真菌劑(如Amphotericin B, Fluconazole, Ketconazole, Miconazole, Itraconazole, Voriconazole)、抗腫瘤藥物(如Capecitabine, Fluorouracil)、Benzodiazepines/抗精神病藥物(如Chlordiazepoxide, Diazepam, Disulfiram, Methylphenidate, Trazodone, Viloxazine)、鉀離子通道阻斷劑/心血管藥物(如Amiodarone, Dicumarol, Diltiazem, Nifedipine, Ticlopidine)、H₂阻斷劑(如Cimetidine)、HMG-CoA還原酶抑制劑(如Fluvastatin)、荷爾蒙(如Estrogens)、免疫抑制劑(如Tacrolimus)、口服降血糖藥物(如Tolbutamide)、胃胃腸道阻斷劑(如Omeprazole)、血清再吸收抑制劑(如Fluoxetine, Fluvoxamine, Sertraline)。(本列表並非包括全部且未詳盡列出所有內容，仍應參閱各別藥物的仿單資訊)。
 - (2) 可能會降低phenytoin血清濃度的藥物：酒精(長期攝入)、抗生藥(如Ciprofloxacin, Rifampin)、抗癲癇藥物(如Valproate)、抗腫瘤藥物(如Bleomycin, Carboplatin, Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexate)、抗潰瘍藥物(如Sucralfate)、抗反轉錄病毒藥物(Fosamprenavir, Nelfinavir, Ritonavir)。

L625-08 LEA DILANTIN CAP		Pharmacode: 48	Edge Code	Colour
				
L	202 mm			
W	400 mm			

UBI Pharma Approved by: _____ Pfizer Approved by: _____

Date: _____ Date: _____

氣管擴張劑(如Theophylline)、心血管藥物(如Reserpine)、葉酸(Folic acid)、昇血糖藥物(如Diazoxide)、聖約翰草(St. John's Wort)(本列表並非包括全部且未詳列出所有內容,仍應參閱各別藥物的仿單資訊)。

(3) 可能會提高或降低phenytoin血清濃度的藥物:抗癲癇劑(如Carbamazepine, Phenytoin, Sodium valproate, Valproic acid)、抗生藥素(Ciprofloxacin)、及神經疾病用藥(Chlorthalidoxazole, Diazepam, Phenytoinazones)。(本列表並非包括全部且未詳列出所有內容,仍應參閱各別藥物的仿單資訊)。

2. 血中濃度及/或療效可能會因phenytoin而改變的藥物:抗生藥素(如Doxycycline, Rifampin, Tetracycline)、抗癲癇藥物(如Carbamazepine, Lamotrigine, Phenytoin, Sodium valproate, Valproic acid)、抗酸劑藥物(如Azoles, Foscaconazole, Voriconazole)、驅蟲藥(如Albendazole, Praziquantel)、抗癲癇藥物(如Teniposide)、抗反轉錄病毒藥物(如Delavirdine, Efavirenz, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir)、氣管擴張劑(如Theophylline)、鈣離子通道阻斷劑/心血管藥物(如Digoxin, Digoxin, Disopyramide, Mexiletine, Nicardipine, Nimodipine, Nisoldipine, Quinidine, Verapamil)、利尿劑(如Furosemide)、HMG-CoA還原酶抑制劑(如Atorvastatin, Fluvastatin, Simvastatin)、荷爾蒙(如Estrogen, Oral contraceptives)、請參見注意事項與生育能力、懷孕及授乳劑、昇血糖藥物(如Diazoxide)、免疫抑制劑、神經肌肉阻斷劑(如Alicurium, Cisatracurium, Pancuronium, Rocuronium, Vecuronium)、鴉片類止痛劑(如Methadone)、口服降血糖藥(如Chlorpromazine, Glyburide, Tolbutamide)、神經疾病用藥及抗憂鬱藥(如Clozapine, Paroxetine, Quetiapine, Sertraline)、維生素D、葉酸。(本列表並非包括全部且未詳列出所有內容,仍應參閱各別藥物的仿單資訊)。

3. 雖然三環類抗憂鬱藥(tricyclic antidepressants)可能會促使病人癲癇發作,但此非真正的藥物交互作用,可能需要調整phenytoin的劑量。

4. 研究文獻顯示:口服投予nelfinavir及phenytoin時, nelfinavir會造成phenytoin(全部及游離phenytoin)的濃度曲線下面積(AUC)分別減少29%及28%。因此同時給予此二藥時,應監測phenytoin血中濃度。

5. Molindone hydrochloride含有干擾phenytoin吸收的鈣離子。Phenytoin的服用時間應與鈣劑製劑,包括含鈣的制酸劑,錯開以防吸收困難。

6. 研究文獻顯示:使用腸內期食劑製劑及/或相關營養補充的病人,其phenytoin的血漿濃度較預期為低,因此建議phenytoin不要與腸內期食劑同時使用。對這類病人,需較頻繁地監測血清中phenytoin濃度。

7. phenytoin可能會降低protein-bound iodine (PBI)的血清濃度,也可能使dexamethasone或metyrapone測試結果低於正常值。Phenytoin可能增加葡萄糖、鹼性磷酸酯酶及gamma glutamyl transpeptidase (GGT)的血中濃度,也可能影響血鈣及血糖的新陳代謝測試結果。

【副作用】

Phenytoin曾發生過下列不良反應(頻率未知,無法從現有資料估計):

1. 中樞神經系統方面:此身體系統的不良反應相當常見,且通常與劑量有相關性,包括眼球震盪、運動失調、口齒不清、協調能力降低及心智混亂。曾有小腦萎縮的通報案例,且較可能出現在處於phenytoin濃度升高以及/或長期使用phenytoin的狀況時。(請參見注意事項-中樞神經系統的影響一節)。少數發生頭昏、暈眩、失眠、短暫驚厥、運動失調、頭痛、感覺異常及嘔吐。極少發生運動困難,包括舞蹈症、肌緊張不足、震顫,及肢體震顫(asterixis),而與phenytoin及/或其他抗精神藥物誘發者類似。長期使用phenytoin的病人曾被觀察到發生感覺性為主的多發神經病變。

2. 結締組織系統:臉部特徵變粗糙、嘴唇腫大、牙齦增生、多毛症,以及佩洛尼氏症。

3. 胃腸系統:急性肝衰竭、毒性肝炎、肝臟受損、嘔吐、噁心,以及便秘(請參見注意事項-肝臟傷害一節)。

4. 皮膚系統方面:皮膚表現(有時會伴隨發燒)包括紅斑性紅腫或麻疹樣的皮疹。麻疹樣的皮疹最常見,其他型態的皮膚反應極少見。其他可能致命的型態,包括大泡性的、剝離性的或紫斑樣的皮膚炎,紅斑性紅腫,急性廣泛性發疹性膿疱症(AGEP), Stevens-Johnson syndrome (SJS)及毒性表皮剝離症(TEN)(請參見注意事項-嚴重副作用一節)。曾報導過過敏性皮膚炎。

5. 造血系統:偶有報告指出使用本品可能發生致命的造血系統副作用,包括血小板減少症、白血球減少症、顆粒性白血球減少症及伴隨或不伴隨骨髓抑制的再生不能貧血。巨紅血球症及巨母紅血球性貧血也曾被報導過。淋巴腺瘤(包括良性淋巴腺增生、假性淋巴腺、淋巴癌)以及阿杰金氏病(請參見注意事項-造血系統一節)曾被報導過。

6. 免疫: HSS/DRESS (請參見注意事項-過敏反應群/噁伊紅性白血球增加及全身性症狀的藥物反應一節)、全身性紅斑性紅腫、結節性動脈周圍炎,以及免疫球蛋白異常。曾被報導過發生血管性水腫(請參見注意事項-血管性水腫)。

7. 實驗室檢查:甲狀腺功能檢查異常。

8. 全身性反應:過敏與過敏反應。

9. 特殊感覺:味覺異常。

10. 肌肉骨骼系統:慢性癲癇病人長期(>10年)使用phenytoin可能會引發骨折與骨軟化症。另外也有發生骨質疏鬆症和其它骨骼代謝疾病的報告,如低血鈣、低磷酸血症,以及維生素D代謝物濃度降低。

【對駕駛及使用機器的能力之影響】

應勸導病人不要駕駛汽車或操作有潛在危險的機械,除非已知此藥物治療不會影響他們從事這些活動的能力。

【過量】

1. 成人的致死劑量估計約為2公克到5公克。最初症狀為眼球震盪、運動失調及聲音嘶啞(dysarthria)。其他症狀為震顫、反射過強、嗜睡、困倦、昏昏欲睡(lethargy)、口渴不清、視力模糊、噁心及嘔吐。病人可能出現昏迷及低血壓。過去曾報導心搏過緩及無收縮/心跳停止的案例(請參見注意事項-對心臟的影響)。死亡是因為呼吸及循環系統衰竭。

2. Phenytoin中毒的血清濃度,在不同個體間有顯著差異。通常20 mcg/ml時會出現眼球震盪、30 mcg/ml時會有運動失調,及超過40 mcg/ml則會有聲音嘶啞及昏睡,但也有超過50 mcg/ml卻無中毒現象的報告。過去曾有人服用高達25倍的治療劑量,達到>100 mcg/mL的血清濃度,且最終完全康復。曾有不可逆性小腦功能障礙以及小腦萎縮的通報案例。

治療

過量的治療,因沒有已知解毒劑,所以沒有特效療法。應仔細觀察呼吸和循環系統的穩定性,並採取適當的支持措施。因phenytoin並不完全與血清蛋白結合,可考慮使用血液透析。過去曾以全交換輸血治療兒童病人的重症中毒。急性過量時,應記住可能有其他中樞神經抑制劑存在,包括酒精。

【藥物相互作用】

Phenytoin是一種抗癲癇藥物,可用於治療癲癇症。其主要作用部位似乎是運動皮質,可在此抑制癲癇活動的擴散。或許是由促進神經元內的鈉流出,phenytoin有穩定閾值的傾向,可防止過度刺激或環境變化(能夠降低腦的納梯度)造成的興奮過度。這包括減弱突觸層級的強直後增強作用(post-tetanic potentiation)。強直後增強作用消失可防止皮質癲癇病灶引發鄰近的皮質區域,針對會引起強直陣攣癲癇(癲癇大發作)強直期的腦幹中心,phenytoin可降低其最大活性。

【藥物動力學】

1. Phenytoin是一種弱酸,且即使在腸道內水溶性也有限。此化合物經口服後會發生緩慢且稍有變異性的吸收作用,完全吸收後,它會迅速分布至所有組織。

2. 人體中phenytoin的血漿半衰期範圍為7至42小時,平均22小時。在開始以建議300 mg/day治療後,至少需7至10天達治療濃度穩定狀態,對phenytoin sodium而言,投藥後1.5至3小時可得其血中最高濃度。Phenytoin可見分布體積為0.6公升/公斤,且大部分(90%)與血漿蛋白質(主要是白蛋白)結合。

3. 游離phenytoin的濃度在病人與一般人的蛋白質結合特性可能不一樣。Phenytoin分佈至腦脊液、唾液、精液、胃腸液、膽汁及乳汁中。腦脊液、腦、唾液中的phenytoin濃度與血漿中游離phenytoin的濃度相近。

4. Phenytoin在肝臟氧化代謝。主要途徑包括4-羥基化作用,佔80%。CYP2C9在phenytoin的代謝過程中,扮演主要角色(90%的淨固有清除率),而CYP2C19參與較少(10%的淨固有清除率)。不過當phenytoin濃度較高時,則CYP2C19的貢獻可能提高。

5. 在血清濃度相對較高時,可能會使肝臟中參與phenytoin羥基化作用的細胞色素(cytochrome)系統飽和狀態。因此當血清濃度處於或超過治療範圍的上限時,少許增加phenytoin的劑量,就可能延長半衰期,並使血清濃度大幅

上升。此時只增加10%或更多劑量後可能會使穩定濃度大幅變動,造成中毒的結果。研究顯示phenytoin的藥清率會因phenylbutazone或sulfaphenazole等CYP2C9抑制劑而下降。過去也曾有施用ticlopidine等CYP2C19抑制劑的病人藥清率下降的報告。

6. Phenytoin大部分以無活性的代謝物排泄於膽汁中,接著經由小腸再吸收,一部分經腎小球濾過。較重要的是經由腎小管分泌作用,然後由尿液排出。低於5%的phenytoin以原態排出。

7. 絕大多數保持在穩定劑量的病人,其phenytoin血中濃度處於穩定狀態。相同劑量的phenytoin在不同病人的血中濃度差異可以很大。血清濃度低於尋常的病人,可能適應性不佳或為phenytoin的高度代謝者。肝臟疾病、先天性酵素不足或藥物交互作用都會干擾代謝作用而造成不尋常的血中濃度增加。若使用標準劑量但phenytoin血清濃度仍有高變異性的病人,應一試換予的臨床問題。因此確定血中濃度對這類病人有極大幫助。必要時,應在開始治療、變更劑量或在治療中新增或刪去另一種藥物的至少7到10天後測量血清濃度以達到平衡或穩定狀態。波谷濃度(在病人施用下一個穩定劑量的前一劑測量)可提供關於臨床有效血清濃度範圍的資訊,並確認病人適應性。波峰藥物濃度(在預期出現波峰濃度時測量)則代表個體在發生劑量相關副作用方面的關係。

8. 臨床試驗顯示,咀嚼與未咀嚼的錠劑具有生物相等性、具有大約相當的血清濃度,而且吸收速度高於100 mg膠囊。

藥物動力學交互作用

同時施用nelfinavir錠劑(1250 mg每天兩次)和phenytoin膠囊(300 mg每天一次)並未改變nelfinavir的血漿濃度。不過,同時施用nelfinavir使phenytoin(總量)和游離phenytoin的AUC數值分別下降29%和28%。

特殊族群

腎臟或肝臟疾病病人:請參見注意事項。

年齡: Phenytoin的藥清率隨著年齡增長有降低的趨勢(相較於20-30歲的病人,年齡超過70歲的病人降低20%)。Phenytoin的陰離具有高度變異性,須個別化調整(請參見用法用量-特殊族群群體-老年病人)。

【臨床前安全性資料】

致毒性

在經腦盤致毒性以及成人致毒性試驗中,飲食中給予小鼠30至600 ppm、大鼠240至2400 ppm的phenytoin,在給予較高劑量時,小鼠及大鼠的肝細胞腫瘤都會增加。在其它的試驗中,飲食中給予小鼠每公斤體重10 mg、25 mg或45 mg,大鼠每公斤體重25 mg、50 mg或100 mg兩年的期間,小鼠於每公斤體重45 mg劑量下,肝細胞腫瘤增加。未觀察到大鼠的腫瘤發生率增加。這些當面動物腫瘤在臨床的重要性尚未確定。

基因毒性試驗顯示phenytoin對於細菌或體外培養的哺乳動物細胞不具致突變性。其染色體斷裂性(clastogenic)作用於體外試驗而非體內。

【保存條件】

包裝: 6-1000粒塑膠瓶裝。

儲存條件: 室溫25°C以下。

本品應包裝於緊密容器,貯於陰涼乾燥、遠離潮濕及光線照射,且孩童不易取得處所。

版本: CDS 20181019-2

製造廠: 聯亞藥業股份有限公司新竹廠

廠址: 新竹縣湖口鄉中興村光復北路45號

藥商: 輝瑞大藥廠股份有限公司

地址: 台北市信義區松仁路100號42、43樓

L625-08

L625-08 LEA DILANTIN CAP		Pharmacode: 48	Edge Code	Colour
L	202 mm			
W	400 mm			

UBI Pharma Approved by: _____ Pfizer Approved by: _____

Date: _____ Date: _____