

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盡列出所有內容,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: 抗腫瘤劑、抗痙攣劑(如Carbamazepine, Phenobarbital, Sodium valproate, Valproic acid)、抗生素(Ciprofloxacin)、及神經疾病用藥(Chlordiazepoxide, Diazepam, Phenothiazines)。(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. 血中濃度及/或療效可能會因phenytoin而改變的藥物: 抗生素(如Doxycycline, Rifampin, Tetracycline)、抗痙攣藥物(如Carbamazepine, Lamotrigine, Phenobarbital, Sodium valproate, Valproic acid)、抗黴菌藥物(如Azoles, Posaconazole, Voriconazole)、驅蟲藥(如Albendazole, Praziquantel)、抗腫瘤藥物(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Digitoxin, Digoxin, Disopyramide, Mexiletine, Nicardipine, Nimodipine, Nisoldipine, Quinidine, Verapamil)、皮質類固醇、Coumarin類抗凝劑(如Warfarin)、Cyclosporine、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、懷孕及授乳期**)、昇血糖藥物(如Diazoxide)、免疫抑制劑、神經肌肉阻斷劑(如Alcuronium, Cisatracurium, Pancuronium, Rocuronium, Vecuronium)、鴉片類止痛劑(如Methadone)、口服降血糖藥(如Chlorpropamide, 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盡列出所有內容,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)及游離態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含有會干擾phenytoin吸收的鈣離子。Phenytoin的服用時間應與鈣劑,包括含鈣的制劑,錯開以預防吸收困難。
6. 研究文獻顯示:使用腸內餵食劑及/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不要與腸內餵食劑同時使用。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可能會增加葡萄糖、鹼性磷酸鹽酶及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。包括眼球震顫、運動失調、口齒不清、協調能力降低及心智紊亂。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、短暫緊張、運動痙攣、頭痛、感覺異常及嗜眠。極少數發生運動困難,包括舞蹈症、肌緊張不足、震顫,及撲翼樣震顫(asterixis),而與phenothiazine及其他抗精神病藥物誘發者類似。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、嘴唇唇大、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)包括猩紅熱樣或麻疹樣的皮疹。麻疹樣的皮疹最常見,其他型態的皮膚炎極少見。其他可能致命的型態,包括大疱性的、剝落性的或紫斑樣的皮膚炎,紅斑性狼瘡,急性廣泛性發疹性膿疱症(AGEP), Stevens-Johnson syndrome (SJS)及毒性表皮壞死溶解症(TEN)(請參見**注意事項 - 嚴重皮膚反應**一節)。曾被報導過發生蕁麻疹。
5. 造血系統:偶有報導指出使用本藥可能發生致命的造血系統併發症,包括血小板減少症、白血球減少症、顆粒性白血球過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。淋巴腺病(包括良性淋巴結增生、假性淋巴瘤、淋巴瘤以及何杰金氏病)(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 - 過敏症候群/嗜伊紅性白血球增加及全身性症狀的藥物反應**一節)、全身性紅斑性狼瘡、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. 全身整體性: 過敏與類過敏反應。
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松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,除非已確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。最初症狀為眼球震顫、運動失調及發音障礙(dysarthria)。其他徵兆為震顫、反射過強、嗜眠、困倦、昏昏欲睡(lethargy)、口齒不清、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時會出現眼球震顫、30 mcg/ml時會有運動失調,及超過40 mcg/ml則會有發音障礙及昏睡,但也有超過50 mcg/ml卻無中毒跡象的報告。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,且最終完全復原。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。應仔細觀察呼吸及循環系統的適足性,並採取適當的支持措施。因phenytoin並不完全與血漿蛋白結合,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度中毒。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。

【藥物藥效學】

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。或許是藉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(能夠降低膜的鈉梯度)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爆鄰近的皮質區域。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. 游離態phenytoin的濃度在病人與一般人的蛋白質結合特性中可能不一樣。Phenytoin分佈至腦脊髓液、唾液、精液、胃腸液、膽汁及乳汁中。腦脊髓液、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%的淨固有廓清率),而CYP2C19參與較少(10%的淨固有廓清率)。不過當phenytoin濃度較高時,則CYP2C19的貢獻對可能提高。
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)系統達飽和狀態。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%或更多劑量便可能會使穩定態濃度大幅變動,造成中毒的結果。研究顯示phenytoin的廓清率會因phenylbutazone和suflaphenazole等CYP2C9抑制劑而下降。過去也曾有施用ticlopidine等CYP2C19抑制劑的病人廓清率下降的案例。

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,而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,可能遵囑性不佳或為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。雖使用標準劑量但phenytoin血清濃度仍有高變異性的病人,是一項棘手的臨床問題。因此確定血中濃度對這類病人有很大幫助。必要時,應在開始治療、變更劑量或在療程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態。波谷濃度(在病人施用下一個排定劑量的前一刻測量)可提供關於臨床上有有效血清濃度範圍的資訊,並確認病人遵囑性。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閾值。
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)和游離態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的廓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的給藥具有高度變異性,須個別化調整(請參見**用法用量-特殊族群給藥-老年病人**)。

【臨床前安全性資料】

致癌性

在經胎盤致癌性以及成人致癌性試驗中,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。這些齧齒動物腫瘤在臨床的重要性尚未確立。

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。其染色體致斷裂性(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