



抗痙攣劑®
阿雷彼阿慶® 注射液
ALEVIATIN Injection

衛署藥製字第045701號

貯存：請於25℃以下保存

禁忌(以下病患請勿服用)

- (1)對本劑成份或 Hydantoin 系化合物有過敏症的病患
(2)有竇性心跳緩慢 (sinus bradycardia)，高度刺激傳導障礙的患者(有時會引起心跳停止)

■ 組成、性狀

商品名	阿雷彼阿慶注射液
成份、含量	1安瓿中Phenytoin sodium 250mg
添加物	1安瓿 5ml中,NaOH適量,propylene glycol 2ml, ethanol 0.525ml,注射用水適量
劑 型	安瓿注射劑 安瓿內容物為無色澄明的液體
pH	約12
滲透壓比	約29(對生理食鹽水比)

■ 適應症：癲癇症

- 1.長時間持續著癲癇樣痙攣發作時(癲癇連續狀態status epilepticus)
2.無法口服給藥且有痙攣發作出現之濃厚疑慮時(特別是意識障礙，手術中，手術後)
3.急於需要抑制癲癇樣痙攣發作時

■ 用法、用量

本劑的有效劑量是依發作的程度，患者的耐藥性等而異，通常成人以本劑2.5~5mL(phenytoin sodium 125~250mg)，以1分鐘不超過1mL的速度緩慢的由靜脈注射。
以上用量無法抑制發作時，於30分鐘後再追加給與2~3 mL (phenytoin sodium 100~150mg)，或考慮其他對策。在小孩子之用量，以成人量為基準，依體重決定之。
由本劑的給與而使痙攣消失，恢復意識後改以口服方式給藥。本藥限由醫師使用。

【用法、用量相關之使用上的注意】

- (1)出現眼球震顫、發音障礙 (articulation disorder)、運動失調、眼肌麻痺時是因過量給藥，應立即停止給藥。又，出現意識障礙，血壓下降，呼吸障礙時，立即以人工呼吸，氧氣吸入，昇壓劑的投與等進行適切的處置為更適切的調整用量，最好進行本劑血中濃度的測定。
(2)急速靜脈注射時，有時會引起心臟停止，暫時性的血壓下降，呼吸抑制等的循環、呼吸障礙，故以1分鐘不超過1 mL的速度緩慢的注射。又，嚴重衰弱的患者，高齡者，有心臟疾患的患者因較易出現此些副作用，故應注意在注射時更放慢速度。

■ 使用上的注意

- 1.慎重投與(以下病患慎重投與之)
(1)嚴重衰弱患者，高齡者，有心臟疾患患者(易引起心臟停止，呼吸停止)
(2)有肝障礙的病患(有使肝障礙惡化，血中濃度上昇之虞)
(3)有血液障礙的病患(有使血液障礙惡化之虞)
(4)藥物過敏症的病患
(5)甲狀腺機能低下的病患(有引起甲狀腺機能異常之虞)
(6)糖尿病病患(非胰島素依存型的糖尿病病患，有引起高血糖的報告)
- 2.重要的基本注意
(1)在混合發作型，單獨給藥時有時會誘發小發作或使小發作增惡。
(2)連續服藥時，因投與量急速的減少或中止投與時，有時會出現癲癇連續狀態status epilepticus，要中止給藥時，應緩緩的減量等慎重的進行。
對高齡者、身體虛弱者須特別注意。
(3)連續服藥時希望能進行肝、腎機能及血液檢查。
(4)有時會引起嗜睡，注意力，集中力，反射運動能力等的低下，故本劑投與中的病患請勿開車或操作伴有危險性的機械。
- 3.相互作用
本劑主要由藥物代謝酵素CYP2C9及一部份的CYP2C19所代謝。又、有CYP3A的誘導作用。(參照「藥物動態」之項)併用時需注意

藥品名	臨床症狀、處置方法	機轉、危險因子
Zonisamide	(1) Phenytoin的血中濃度有時會上昇(注1) (2) 此些藥品的血中濃度有時會下降(注2)	(1) 可能是因Zonisamide會抑制肝代謝 (2) 可能是因本劑會誘導肝藥物代謝酵素所引起
Clobazam		(1) 作用機轉不明 (2) 因本劑的誘導肝藥物代謝酵素所引起
Carbamazepine	(1) 有時Phenytoin的血中濃度會上昇(注1) (2) 有時Phenytoin的血中濃度會降低(注3) (3) 有時這些藥品的血中濃度會下降(注2)	(1) Carbamazepine會抑制肝代謝 (2) Carbamazepine會誘導肝藥物代謝酵素所引起 (3) 因本劑的誘導肝藥物代謝酵素所引起
Valproic Acid		(1) Valproic Acid會抑制肝代謝 (2) 可能是因Valproic Acid會引起蛋白結合的替換，使遊離的Phenytoin濃度上昇，促進肝代謝所致 (3) 因本劑的誘導肝藥物代謝酵素所引起
Thioridazine	(1) 有時Phenytoin的血中濃度會上昇(注1) (2) 有時Phenytoin的血中濃度會降低(注3)	(1)(2) 的作用機轉不明
Nelfinavir mesylate	(1) 有時Phenytoin的血中濃度會上昇(注1) (2) 有時Phenytoin的血中濃度會降低故須注意痙攣的發生(注3) (3) 有時Nelfinavir mesylate的濃度會降低(注2)	(1) 可能是Nelfinavir mesylate會抑制肝代謝 (2) 作用機轉不明 (3) 作用機轉不明，但可能是本劑會誘導肝藥物代謝酵素等所致
Coumarin系抗凝血劑 Warfarin	(1) 有時Phenytoin的血中濃度會上昇(注1) (2) 有時Coumarin系抗凝血劑的作用會增強 有時Coumarin系抗凝血劑的作用會減弱應經常測定血液的凝固時間來調整Coumarin系抗凝血劑的用量	(1) Coumarin系抗凝血劑會抑制肝代謝 (2) 由本劑所引起蛋白結合的替換，會使Coumarin系抗凝血劑的血中濃度上昇 (3) 由本劑的肝藥物代謝酵素誘導等所致
Ethosuximide sulthiame Ticlopidine, Fluconazole Miconazole, Sulfamethoxazole. Trimethoprim, Sulfamethizole, Chloramphenicol, Cimetidine, Omeprazole, Diltiazem, Amiodarone, Disulfiram, Allopurinol, P-aminosalicylic acid Isoniazide, Methylphenidate Fluvoxamine maleate	有時Phenytoin的血中濃度會上昇(注1)	可能是此些藥品會抑制肝代謝
Fluorouracil系藥品, (Tegafur)製劑 (Doxylfluridine等) 三環抗憂鬱劑 (Imipramine等) 四環抗憂鬱劑 (Maprotiline等) Trazodone	有時Phenytoin的血中濃度會上昇(注1)	作用機轉不明
Tacrolimus	(1) 有時Phenytoin的血中濃度會上昇(注1) (2) Tacrolimus的血中濃度有降低之虞	(1) 作用機轉不明 (2) 由本劑的肝藥物代謝酵素誘導等所致
Theophylline, Aminophylline	(1) 有時Phenytoin的血中濃度會降低，故須注意痙攣的發生(注3) (2) 有時Theophylline的血中濃度會降低而使作用減弱，須注意用量(注2)	(1) 作用機轉不明 (2) 由本劑的肝藥物代謝酵素誘導等所致
Rifampicin	有時Phenytoin的血中濃度會降低，故須注意痙攣的發生(注3)	因Rifampicin的肝藥物代謝酵素誘導等所致
Vinca alkaloids (Vincristine等) Cisplatin		作用機轉不明
Itraconazole, Felodipine, Verapami Nifedipine,Nisoldipine, Disopyramide, Quinidine 副腎皮質賀爾蒙製劑 (Dexamethasone等) Estrogen製劑 Progesterone製劑 (Norgestrel, ethinyl-estradiol等) Flecainide, Mexiletine, Paroxetine,Quetiapine, Praziquantel	有時此些藥品的血中濃度會降低而使作用減弱，故須注意用量(注2)	由本劑的肝藥物代謝酵素誘導等所致
Cyclosporin	有時此些藥品的血中濃度會降低而使作用減弱，故須注意用量(注2)	由本劑的肝藥物代謝酵素誘導等所致。又本劑會阻礙吸收。
甲狀腺賀爾蒙製劑 Levothyroxine等		作用機轉不明
Doxycycline Saquinavir, Indinavir	有時Doxycycline的血中半衰期會縮短 此些藥品的血中濃度有降低之虞	由本劑的肝藥物代謝酵素誘導等所致。
非去極化肌肉鬆弛劑 Vecuronium bromide Pancuronium bromide 等	Phenytoin長期投與時，非去極化肌肉鬆弛劑的作用有時會減弱	作用機轉不明
降血糖劑 (Insulin 口服降血糖劑)	有時降血糖劑的作用被減弱而引起高血糖，須注意血糖的上昇	本劑會抑制Insulin分泌作用所致
Acetazolamide	易出現佝僂病、骨軟化症(參照「副作用」(2)之項)	本劑會促進Vitamine D的不活性化，可能是因Acetazolamide所引起的代謝性酸中毒，腎尿管障礙的影響所致
含有St.John's Wort的食品	Phenytoin的代謝被促進，故有血中濃度降低之虞，本劑投與時須注意勿攝取含有St.John's Wort的食品	可能是St.John's Wort肝藥物代謝酵素誘導等所致。

注1：有時會出現Phenytoin的中毒症狀，此時需減量並注意。（參照「用法、用量相關之使用上的注意」(1)之項）
注2：要將本劑減量或停藥時，需注意此些藥品血中濃度的上昇。
注3：要將此些藥品減量或停藥時，需注意本藥血中濃度的上昇。

4. 副作用

本藥品並未實施副作用頻率的明確調查。

(1) 重大副作用

- 1)Stevens-Johnson 症候群，Lyell症候群，SLE症狀。
有時會出現此些症狀時，需充分觀察。若出現此些症狀時，停止給藥並進行適切的處置。
- 2)遲發性的嚴重過敏症
初期症狀會出現發疹，發燒。之後會有伴隨有淋巴結腫脹，肝機能障礙，白血球增加，嗜酸性白血球增加，異型淋巴球出現等的遲發性的嚴重過敏症狀，故充分觀察，出現此些症狀時停止給藥進行適切處置。另並需注意發疹，發燒，肝機能障礙等症狀會有再發或延長的情形出現。
- 3)再生不良性貧血，全血球減少，無顆粒球症，單核細胞白血病(monocytic leukemia)，血小板減少，溶血性貧血，紅血球發育不全(pure red cell aplasia)。
有時會出現此些症狀，若出現此些症狀時，進行減量或停止給藥的適切處置。
- 4)肝機能障礙，黃疸
有時會出現伴有AST(GOT)，ALT(GPT)，γ-GTP上昇的肝機能障礙及黃疸，若出現異常時，停止給藥進行適切的處置。
- 5)間質性肺炎
有時會出現間質性肺炎(肺炎)，若出現此些症狀時停止給藥。
- 6)心臟停止，心室纖維顫動(ventricular fibrillation)，呼吸停止，會因注射速度或患者的狀態而出現此些症狀，須充分觀察，出現症狀時停止給藥立即進行適切的處置。[參照「禁忌」(2)，「慎重投與」(1)，「用法.用量相關之使用上的注意」(2)之項。
- 7)強直發作
有時會出現強直發作，此時應停止給藥進行適切的處置。
- 8)淋巴腫，淋巴結腫脹
有時會出現此些症狀，須充分觀察，出現此些症狀時應進行減量等適切的處置。

(2) 其他的副作用

分 類	頻 率 不 明
過敏症(注1)	猩紅熱樣、麻疹樣、中毒疹樣發疹
血液(注2)	巨母紅血球性貧血 (megaloblastic anemia)
肝臟(注3)	AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇の肝機能障礙，黃疸
腎臟	蛋白尿等の腎障礙
精神神經系統	不隨意運動【運動困難(dyskinesia)，舞蹈症，姿勢保持不能(asterixis)等】，神經變性病(neuropathy)，注意力、集中力、反射運動能力等の低下，倦怠感
牙齦增生(注4)	牙齦增生
骨、齒(注5)	佝僂病，骨軟化症，牙齒形成不全
內分泌系統	甲状腺機能検査値(血清T ₃ ，T ₄ 値等)の異常，高血糖
其他	口渴，血管痛，血清葉酸値の低下

- 注1：出現此些症狀時，停止給藥。
注2：若出現此些症狀時進行減量等適切處置。
注3：有時會出現此些症狀，需充分觀察。若出現異常時，停止給藥並進行適切的處置。
注4：連續服用有時會出現牙齦增生。
注5：連續服用有時會出現此些症狀，需充分觀察，出現異常時(血清alkaline phosphatase値の上昇，血清鈣、無機磷の低下等)，進行減量或給與vitamin D投與等的適切處置。

5. 對高齡者的給藥

應觀察患者的狀態慎重的給藥。若要停藥時應慎重且緩緩減量進行之。〔高齡者易引起心臟停止，呼吸停止。參照「重要的基本注意」(2)之項〕

6. 對孕婦、產婦、授乳婦的給藥

- (1) 孕婦或可能懷孕的婦人，在判斷治療上的有益性(防止母體癲癇的頻頻發作，保護胎兒免於低氧狀態)高於危險性時才投與本藥。
〔懷孕中投與本藥的病患中，有多起畸形胎兒(口唇裂，口蓋裂，心臟畸形等)的例子於流行病學調查中被報告出〕
- (2) 於懷孕中不得不投與本劑時，盡可能單獨投與。〔懷孕時與其他抗癲癇劑(特別是primidone)併用的病患群，其生產的畸形兒有較單獨投與本劑時多的流行病學報告〕
- (3) 於懷孕中投與本劑時，有胎兒腫瘍(神經芽細胞腫等)的報告。
- (4) 於懷孕中投與本劑時，有時在新生兒會出現出血的傾向。
- (5) 於懷孕中投與本劑時，有時會出現葉酸低下的報告。

7. 過量給藥

症狀 主要初期症狀為眼振，構音障礙，運動失調，眼肌肉麻痺等。其他的症狀有振顫，過度的緊張亢奮，嗜睡，語言障礙，嘔氣，嘔吐。嚴重時會進入昏睡狀態，血壓降低，呼吸障礙，抑制血管系統而導致死亡。
處置 尚無特殊的解毒劑，故進行人工呼吸，氧氣吸入，昇壓劑投與等進行適切的處置。另phenytoin不會完全的與血漿蛋白結合，故嚴重時考慮血液透析。

8. 適用上的注意

- (1) 給藥途徑 本劑限靜脈內注射。
 - 1)為強鹼性有引起組織障礙之虞，故勿注射於皮下，肌肉或血管周邊。
 - 2)注射至動脈內時，有引起末梢壞死之虞，故絕對不可注射於動脈內。
- (2) 給藥時
 - 1)在靜脈內注射時，若藥品外漏至血管外時會引起疼痛，發紅，腫脹等的炎症，壞死，須慎重給藥。
 - 2)在靜脈內注射時，藥品不清楚是否外漏至血管外時，有時給藥部位之皮膚引起變色，疼痛，浮腫，漸漸擴大至遠方部位，甚至於壞死，須充分觀察，出現此些症狀時，進行適切的處置。
 - 3)靜脈內注射時，有時會出現血管疼痛，須十分注意注射部位，注射方法等。
- (3) 切割安瓿時 為避免異物的混入，應以酒精綿等先清拭。

9. 其他注意

- (1)長期投與例，有出現小腦萎縮的報告
- (2)有時會出現血清免疫globulin（IgA，IgG等）的異常
- (3)經胃管給與營養劑的病患，有本藥血中濃度低下的報告。
- (4)完好的容器應儲藏於適當的溫度下。稀釋的輸注混合物（苯乙內醯脈）不可冷藏。未稀釋的苯乙內醯脈注射劑若冷藏或冷凍，可能會產生沉澱物；將溶液再放置在室溫中，如果沉澱溶解，則此產品仍適合使用。微弱的黃色可能會逐漸產生，但這對溶液的效能應該沒有影響。^{o.1)}

■ 藥物動態

1. 血中濃度²⁾

(於健康成人，250mg或125mg靜脈內一次投與)

Cmax(ug/mL)	T1/2 β (h)
無資料	約10

2. 血漿蛋白結合率³⁾

約90%(in vitro，人血漿，約20ug/ml，限外濾法)

3. 主要代謝產物及代謝途徑^{4,5)}

主要為在肝臟，其一個phenyl group 被水解，生成5-(p-hydroxyphenyl)-5- phenylhydantoin(HPPH)後，大部份被glucuronic acid 結合。

4. 排泄途徑及排泄率²⁾

排泄途徑：主要由尿中排泄
排泄率：尿中排泄率以總HPPH在24小時內為54.0~58.0%，最終為82.4~93.0%，phenytoin為0.4~0.7%。〔健康成人，250mg靜脈內投與一次〕

5. 代謝酵素⁶⁾

cytochrome P450分子種：主要為CYP2C9及一部分的CYP2C19。

■ 藥效藥理

phenytoin對mouse，rat等的最小電擊痙攣閾值(threshold)或對pentetrazol痙攣閾值(threshold)幾無作用，但可改變對最大電擊痙攣的pattern，可強抑制最大電擊痙攣的強直相¹⁰⁾。
另本劑可安定神經膜¹¹⁾，可抑制在synapse的post-tetanic potentiation (PTP)¹²⁾。
由此些事項可知，本劑的抗癲癇作用不是使痙攣閾值(threshold)上昇，而是阻止由發作焦點的癲癇發射擴散^{10,13)}。
Phenytoin Sodium靜脈注射於mouse時，最大電擊痙攣抑制作用約在30分鐘後達peak，其值持續1.5小時，之後緩緩降低¹⁴⁾。

■ 關於有效成份的理化學

一般名：Phenytoin
學名：5,5-Diphenylimidazoline-2,4-dione
分子式：C₁₅H₁₂N₂O₂
分子量：252.27
熔點：約296℃(分解)
性狀：為白色結晶性的粉末或顆粒，無味無臭，略溶於ethanol(95%)或acetone，微溶於diethylether。幾不溶於水。可溶於NaOH 試劑溶液。

■ 處理上的注意

本品因是強鹼性，故無法與其他藥品配合。又，pH降低時會析出結晶。

■ 包裝

阿雷彼阿慶®注射液(以Phenytoin sodium 5w/v %) 5mL 10安瓿盒裝

■ 主要文獻

- 1) LAWRENCEA. TRISSEL. Handbook on Injectable Drugs 12th edition. P.1114
- 2) Suzuki.T. et al：Chem. Pharm. Bull., 18：405.1970
- 3) Hooper, W.D. et al：Clin. Pharmacol. Ther., 15：276, 1974
- 4) Butler, T.C.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 119：1, 1957
- 5) Maynert, E.W.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 130：275, 1960
- 6) Bajai, M., et al：Drug Metab. Dispos., 24：1401, 1996
- 7) Swinyard, E.A.：J. Am. Pharm. Assoc. Sci., 38：201, 1949
- 8) Swinyard, E.A., et al：J. Pharmacol. Exp. Ther., 106：319, 1952
- 9) Goodman, L.S., al：J. Pharmacol. Exp. Ther., 108：168, 1953
- 10) Rall, T.W. & Schleifer, L.S.：GOODMAN and GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., p.436, 1990
- 11) Korey, S.R.：Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 76：297, 1951
- 12) Esplin, D.W.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 120：301, 1957
- 13) Toman, J.E.P.：Neurology, 1：444, 1951
- 14) Ensor, C.R. et al：Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 100：113, 1959

委託製造者：東生華製藥股份有限公司
地 址：台北市南港區園區街3之1號3樓之1
製 造 廠：聯亞藥業股份有限公司新竹廠
地 址：新竹縣湖口鄉中興村光復北路45號
商標授權者：大日本住友製藥株式會社