



# "國嘉"特寧膠囊25毫克 DANTERLENE CAPSULES 25MG "KOJAR"

衛署藥製字 第 033389 號

須由醫師處方使用

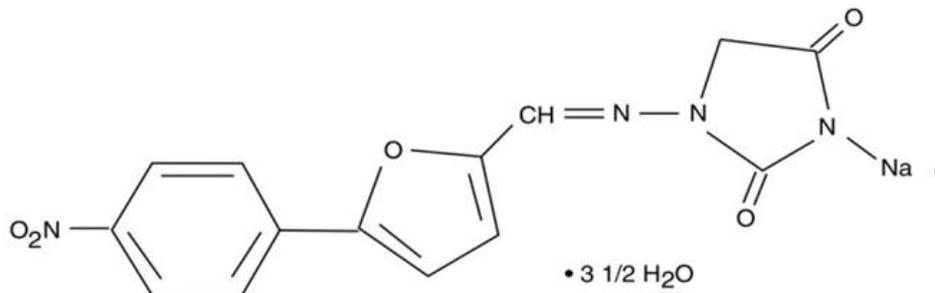
版本日期 2023-05-05

## 特殊警語

Dantrolene sodium 具潛在肝毒性，不應在建議條件以外情況使用。有症狀的肝炎(致死性和非致死性)在不同給藥劑量下都有被通報。每天服用最高 400 毫克病人的發生率遠低於每天服用 800 毫克或更多劑量的病人。即使治療方案中包含短期零星的高劑量療程，也會顯著增加嚴重肝損傷風險。經血液化學檢查異常(肝臟酶升高)證實的肝功能障礙，在暴露於不同時期的 Dantrolene sodium 病人中有觀察到。明顯的肝炎在療程開始後不同時間間隔內發生，但最常見於療程第3至第12個月之間。在女性、35 歲以上病人，以及除了 Dantrolene sodium 以外還服用其他藥物的病人，肝損傷的風險更高。自發性通報顯示服用 Dantrolene sodium 的老年人有更高比例的致死性肝臟事件。然而，這些病例中的大多數都伴有干擾因素，例如併發疾病及/或併服具潛在肝毒性藥物(見 6.5 老年人)。Dantrolene sodium 應僅在能配合適當肝功能監測之下使用，包括頻繁檢測 SGOT 或 SGPT。若服用 Dantrolene sodium 45 天後仍無法觀察到效益，則應停止使用 Dantrolene sodium。應依個別病人給予最低有效劑量。

## 1 性狀

Dantrolene Sodium 是一種橘黃色粉末，微溶於水，但由於其微酸性，在鹼性溶液中溶解度有所增加。無水鈉鹽的分子量為336，水合鈉鹽含有約15%的水，分子量為399，結構式如下：



### 1.1 有效成分及含量

每粒膠囊含：Dantrolene Sodium..... 25 mg

### 1.2 賦形劑

Lactose、Starch、Talc、Magnesium Stearate

膠囊殼(Gelatin、Sodium Lauryl Sulfate、Titanium Dioxide、New Coccin、Tartrazine、Purified Water)

### 1.3 劑型

膠囊劑

### 1.4 藥品外觀

淺粉紅色膠囊，內含橘黃色粉末，膠囊帽與身皆印有KJ145。

## 2 適應症

### 2.1 慢性痙攣：如脊髓損傷、中風、腦性麻痺或多發性硬化症引起之復發性痙攣。

Dantrolene sodium capsule 可控制由上運動神經元異常(例如脊髓損傷、中風、腦性麻痺或多發性硬化症)引起的臨床痙攣，對於因痙攣後遺症而導致功能性康復受阻的病人特別有助益。此類病人必須具有可逆性痙攣狀態，如此痙攣狀態的緩解才會有助於恢復殘餘功能。Dantrolene sodium capsule 不適用於治療因風濕性疾病引起的骨骼肌痙攣。

如果出現改善，通常會在劑量調整期間內發生(見 3 用法及用量)，其表現為痙攣嚴重程度的減輕，和恢復在沒有 Dantrolene sodium capsule 下無法達成之日常功能的能力。

偶爾用 Dantrolene sodium capsule 治療可能會輕微但有意義地改善痙攣狀態。在這種情況下，應該從病人和那些每天經常接觸和照顧他的人那裡獲得此類症狀改善的訊息。短暫停用 Dantrolene sodium capsule 2 至 4 天通常會導致痙攣症狀加重，這可能有助於確認臨床現象。

如果治療後能顯著減少疼痛及/或致殘性痙攣如陣攣，或能顯著降低病人所需之照護的程度及/或強度，或能使病人擺脫自己認為重要的任何困擾的痙攣表現，則將長期給予 Dantrolene sodium capsule 引入病人治療方案的決定是合理的。

### 2.2 惡性高熱：術前預防惡性高熱，以及惡性高熱重症後預防復發。

對於已知或高度懷疑會發生惡性高熱的病人，若需要麻醉及/或手術，術前應口服 Dantrolene sodium capsule 以預防或減輕惡性高熱的症狀。且仍須遵守目前針對此類病人的臨床管理實務，包括仔細監測惡性高熱的早期徵兆、減少暴露到發病誘因，即時使用靜脈注射 Dantrolene sodium，並在出現惡性高熱跡象時採取相應的支持措施。惡性高熱危象後應口服 Dantrolene sodium capsule，以防止惡性高熱症狀的復發。

## 3 用法及用量

### 3.1 用法用量

**3.1.1 慢性痙攣：**使用 Dantrolene sodium capsule 之前，應考量病人對治療的潛在反應。使用 Dantrolene sodium capsule 治療目標應該是減少痙攣狀態，以恢復原本靠其他方法無法實踐的日常功能。關於潛在反應的部分，請見 2 適應症。

在開始使用 Dantrolene sodium capsule 治療之前，建立治療目標(恢復和維持特定功能，例如治療性鍛鍊計劃、使用牙套、轉移動作等)很重要。應增加劑量直到達到與疾病造成障礙相應的最大效能。且無須進一步增加劑量。

#### 常見劑量

重要的是要個別化調整劑量以獲得最大效果。建議使用能產生最佳反應的最低劑量。鑑於長期使用 Dantrolene sodium capsule 可能造成肝損傷，如果在 45 天內效益不明顯，則應停止治療。

#### 成人

建議依以下步驟調整劑量，有些病人在達到更高的每日劑量前不會有反應。每個劑量應維持 7 天以確定病人的反應，如果在下一個劑量沒有觀察到進一步效益，劑量應該減少到前一個劑量。

每次 25mg，每天 1 次，連續 7 天，然後，

每次 25mg，每天 3 次，連續 7 天，

每次 50mg，每天 3 次，連續 7 天，

每次 100mg，每天 3 次。

某些病人可能需要每天 4 次的劑量治療。每日總劑量不應超過每天 4 次、每次 100 毫克。(見特殊警語)

### 3.1.2 惡性高熱：

**3.1.2.1 術前預防：**術前 1 至 2 天，將 4 至 8 mg / kg / day 的 Dantrolene sodium capsule 劑量

分成 3 或 4 次口服使用。最後一次給藥應在預定手術前約 3-4 個小時給予，並以最小量的水服用。此劑量通常會產生骨骼肌無力和鎮靜(嗜睡和疲倦)，通常可在建議劑量範圍內調整，以避免失能或過度胃腸道過度刺激，包括噁心及/或嘔吐。

### 3.1.2.2 惡性高熱危象後治療：

惡性高熱危象後也應口服 Dantrolene sodium capsule，劑量為每天 4 至 8 mg/kg，分成 4 次服用，持續 1 至 3 天，以防止惡性高熱復發。

## 3.2 調製方式

無相關資料。

## 3.3 特殊族群用法用量

### 3.3.1 慢性痙攣小兒病人：

建議依以下步驟調整劑量，有些病人在達到更高的每日劑量前不會有反應。每個劑量應維持 7 天以確定病人的反應，如果在下一個劑量沒有觀察到進一步效益，劑量應該減少到前一個劑量。

0.5 mg/kg，每天 1 次，連續 7 天，然後，

0.5 mg/kg，每天 3 次，連續 7 天，

1 mg/kg，每天 3 次，連續 7 天，

2 mg/kg，每天 3 次。

某些病人可能需要每天 4 次的劑量治療。每日總劑量不應超過每天 4 次、每次 100 毫克。(見特殊警語)

## 4 禁忌

4.1 Dantrolene Sodium 具潛在的肝毒性，肝病( active hepatic disease) 如肝炎與肝硬化，禁用 Dantrolene Sodium。

4.2 當肌肉的痙攣被用於維持運動中的直立姿勢和平衡，或利用肌肉痙攣來獲得或維持增強功能時，禁用 Dantrolene Sodium。

## 5 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

#### 5.1.1 警語：

重要的是認識到，使用 Dantrolene Sodium 可能會導致異質型( idiosyncratic ) 或超敏型 ( hypersensitivity ) 的致命性和非致命肝損傷。

在使用 Dantrolene Sodium 前，最好進行肝功能檢測如 SGOT、SGPT、鹼性磷酸酶 ( alkaline phosphatase )、總膽紅素 ( total bilirubin )，做為病人的基線值或確認病人是否有肝病。若病人存在且確認基線值肝指數異常，則可能增加 Dantrolene Sodium 產生肝毒性的可能性，雖然這個可能性尚未確定。

服用 Dantrolene Sodium 期間，應在適當時間間隔檢測肝指數(包括定期檢測 SGOT 或 SGPT)。若發現數值異常應停止使用。只有當藥物的益處對病人非常重要時，才應考慮重新開始或繼續治療。部分病人在繼續治療後肝指數恢復到正常數據，部分則否。

如果出現與肝炎相符的症狀，並伴有肝功能檢查異常或黃疸，則應停用 Dantrolene Sodium。如果症狀是由 Dantrolene Sodium 引起並及早發現，肝功能指數的異常通常會在停藥後恢復正常。在一些有臨床或檢驗證據的肝損傷病人已有重新開始使用 Dantrolene Sodium 的經驗。如果進行此類重新開始治療，則應僅在明確需要 Dantrolene Sodium 的病人中進行嘗試，並且須僅在先前症狀和檢驗數據異常已排除後再執行。

病人應住院治療，藥物應以非常小且逐漸增加的劑量重新開始。應經常性進行生化監測，如有任何肝損傷復發的跡象應立即停藥。有些病人在服用挑戰劑量( challenge dose ) 後出現明顯的肝臟異常跡象，有些則否。

考慮到女性和 35 歲以上病人出現藥物誘發、可能致命的肝細胞疾病的可能性明顯增加，因此應特別謹慎使用 Dantrolene Sodium。根據自發通報案例，在使用 Dantrolene Sodium 的老年病人中，有更高比例的致死性肝臟事件。然而，這些病例中的大多數都伴有干擾因素，例如伴隨疾病及/或併服具潛在肝毒性藥物( 見 6.5 老年人 )。

#### 5.1.2 注意事項：

5.1.2.1 肺功能損傷，尤其是慢性阻塞性肺病，以及因心肌疾病導致心臟功能受損的病人，應謹慎使用。

5.1.2.2 Dantrolene Sodium 與伴有嗜酸性粒細胞增多的胸腔積液有關。

5.1.2.3 有既往肝病或肝功能異常病人應謹慎使用( 見 5 警語及注意事項 )。

5.1.2.4 併用鎮靜劑時應謹慎。

5.1.2.5 服用本品可能引起光過敏反應。服用時應警告病人不要暴露在陽光下。

#### 5.2 藥物濫用及依賴性

尚未在人類或動物研究中評估藥物濫用和依賴的可能性。

#### 5.3 操作機械能力

服用 Dantrolene Sodium capsule 時應警告病人不要駕駛汽車，或從事危險職業。

### 6 特殊族群注意事項

#### 6.1 懷孕

懷孕等級C類。

Dantrolene sodium 尚未執行適當的動物生殖研究。且目前未知孕婦服用 Dantrolene sodium 是否會對胎兒產生傷害或影響生殖能力。因此，應僅在治療利益大於對母嬰可能造成的潛在危害後才予以使用。在一項非隨機分配、開放標籤研究中，有 21 名足月妊娠病人在分娩前 2 至 10 天每天接受預防性口服 100 mg Dantrolene Sodium。Dantrolene Sodium 在分娩時容易通過胎盤；然而，新生兒 Dantrolene Sodium 水平連續 2 天每天下降約 50%，然後急劇下降。低劑量未檢測到新生兒呼吸道和神經肌肉副作用。在得出更明確的結論之前，需要更高劑量的更多數據。目前尚無相關動物數據。

#### 6.2 哺乳

哺乳期母親不宜使用 Dantrolene Sodium。

#### 6.4 小兒

Dantrolene sodium capsule 在 5 歲以下兒童病人的長期安全性尚未確定。由於該藥物的不良作用可能僅在多年後才變得明顯，因此兒童病人長期使用 Dantrolene Sodium capsule 的風險效益評估格外重要。

#### 6.5 老年人

Dantrolene sodium capsule 的臨床研究尚未包括足夠的 65 歲及以上的受試者，無法確定他們的反應是否與年輕受試者不同。其他文獻中報告的臨床經驗未發現老年病人和年輕病人之間的反應差異。一般而言，因為老年病人肝、腎、心臟功能下降，且伴隨疾病及併服其它藥物治療的頻率更高，故對於老年病人的劑量選擇應謹慎。

與所有接受 Dantrolene Sodium 的病人一樣，建議老年病人使用能達到最佳反應的最低劑量。自主通報案例指出，接受 Dantrolene Sodium 的老年病人發生致命性肝臟事件比例較高。但是，這些病例中大多數包括併發疾病及 / 或同時服用具肝毒性的藥物(有關肝毒性的詳細資訊，請見 5 警語及注意事項與特殊警語)。

## 7 交互作用

7.1 Dantrolene Sodium 可能會引起嗜睡，同時服用中樞神經抑制劑如鎮靜劑和安定劑可能會導致嗜睡更嚴重。

7.2 尚未確定 Dantrolene Sodium 與雌激素療法之間的藥物交互作用，但如果同時使用此兩種藥品，仍應謹慎。同時接受雌激素治療的 35 歲以上女性，其發生肝毒性的機率較大。

7.3 心血管衰竭很少出現於同時用 Verapamil 和 Dantrolene Sodium 治療的病人。在以 halothane / $\alpha$ -chloralose 麻醉的豬中併用 Verapamil 和 Dantrolene Sodium 可導致心室顫動和心血管衰竭，並伴有明顯的高血鉀症。在建立這些發現與人類的相關性之前，不建議在惡性高熱治療期間併用 Dantrolene Sodium 和鈣通道阻滯劑。

7.4 Dantrolene Sodium 可能增強 vecuronium 引起的神經肌肉阻斷。

## 8 副作用/不良反應

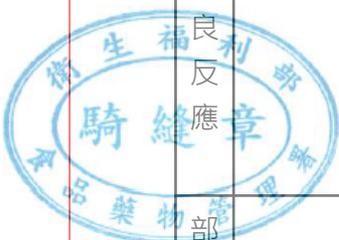
### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

8.1.1 常見副作用是嗜睡、頭暈、虛弱、全身不適、疲勞和腹瀉。這些通常是短暫的，發生在早期治療階段，通常可以透過從低劑量開始逐漸增加劑量直至建立最佳治療劑量來消除。

8.1.2 腹瀉可能很嚴重，且需暫時停止治療。若重新使用後再次出現腹瀉，則應永久停用。

8.1.3 其它不常見副作用如下：

| 部位   | 胃腸道   | 肝膽                                  | 神經系統                               | 血液                               |
|------|---|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| 不良反應 | 便秘(在罕見情況下會發展為腸阻塞)、胃腸道出血、厭食、吞嚥困難、胃刺激、腹部絞痛、噁心及/或嘔吐。 | 肝炎(見 5 警語及注意事項)。                    | 言語障礙、癲癇、頭痛、頭暈、視覺障礙、複視、味覺改變、失眠、流口水。 | 再生不良性貧血、貧血、白血球減少症、淋巴性淋巴瘤、血小板減少症。 |
| 部位   | 精神疾病  | 泌尿生殖系統                              | 皮膚                                 | 肌肉骨骼                             |
| 不良反應 | 精神抑鬱、精神錯亂、神經緊張。                                   | 頻尿、結晶尿、血尿、勃起困難、尿失禁及/或夜尿、排尿困難及/或尿殘留。 | 毛髮生長異常、痤瘡樣皮疹、瘙癢、蕁麻疹、濕疹、出汗。         | 肌痛、背痛。                           |
| 部位   | 呼吸系統  | 特殊感覺                                | 過敏反應                               | 其它                               |
| 不    | 窒息感、呼吸抑制。   | 過度流淚。                               | 胸腔積液伴有心                            | 顫抖、發燒                            |



|                  |                              |  |                                     |  |
|------------------|------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| 良<br>反<br>應      |                              |  | 包炎、胸腔積液<br>伴有嗜酸性粒細<br>胞增多、過敏反<br>應。 |  |
| 部<br>位           | 心血管                          |  |                                     |  |
| 不<br>良<br>反<br>應 | 心搏過速、血壓不穩<br>定、靜脈炎、心臟衰<br>竭。 |  |                                     |  |

在已發表文獻有包括一些 Dantrolene Sodium 在患有抗精神病藥物惡性症候群 (NMS) 病人的使用報告。Dantrolene Sodium capsule 不適用於治療 NMS，因病人有可能在使用 Dantrolene Sodium capsule 治療下死亡。

## 9 過量

過量服用可能出現的症狀包括(但不限於)肌肉無力和意識狀態改變(例如嗜睡、昏迷)、嘔吐、腹瀉和結晶尿。對於急性過量，應採取一般支持措施並立即洗胃。應給予大量靜脈輸液以避免發生結晶尿。應保持足夠的氣道，手邊應備有人工復甦設備。應進行心電圖監測，並仔細觀察病人。迄今為止，沒有在 Dantrolene Sodium 過量服用後進行透析處置的經驗。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

Dantrolene Sodium 可直接作用於肌肉，影響骨骼肌在神經-肌肉接合處以外部位的收縮反應而產生鬆弛效果。Dantrolene Sodium 在骨骼肌上可能透過干擾  $Ca^{++}$  從肌漿網中釋放來解離激發-收縮偶聯 (excitation-contraction coupling)。與慢肌纖維相比，這種效果在快肌纖維中較為明顯，但通常會同時影響到兩者。影響中樞神經系統，偶有嗜睡，頭暈和全身無力。儘管 Dantrolene Sodium 未直接影響中樞神經系統，但其間接影響的程度尚不清楚。

### 10.2 藥效藥理特性

透過人類爆發惡性高熱的臨床治療經驗，以及在惡性高熱的易感性豬隻所進行的實驗顯示，靜脈注射 Dantrolene Sodium 合併指示的支持措施，可有效逆轉惡性高熱的高代謝過程。已知人類與豬在惡性高熱之間的差異很小。對惡性高熱易感豬隻，預防性給予口服或靜脈注射 Dantrolene Sodium 以減少或預防惡性高熱產生，而其症狀隨著給予 Dantrolene Sodium 的劑量及刺激觸發惡性高熱的強度而不同。對判斷為惡性高熱易感的病人，口服 Dantrolene Sodium 的臨床經驗有限。結合使用靜脈給予 Dantrolene Sodium 治療惡性高熱的臨床經驗，及合併上述動物的實驗結果，指出以口服 Dantrolene Sodium 方式亦可減輕或預防人類惡性高熱症狀。前提是要遵守這類病人當前的管理慣例(請見適應症和用法用量)；若出現惡性高熱症狀，也可使用靜脈注射 Dantrolene Sodium 治療。

### 10.3 臨床前安全性資料

#### 10.3.1 致癌性、致突變性及生育力損傷

以 15、30、60 mg / kg / day 的 Dantrolene Sodium 給予 Sprague-Dawley 雌性大鼠 18 個

月後，與同期對照組相比，良性和惡性乳腺腫瘤的發生率增加；在最高劑量下，增加良性淋巴腺瘤的發生率。在相同劑量下，一項 30 個月的 Sprague-Dawley 大鼠試驗中，Dantrolene Sodium 可縮短乳腺瘤的發生時間；雌性大鼠在最高劑量下，造成肝淋巴管瘤及肝血管肉瘤的發生率增加。

在 Fischer-344 大鼠進行為期 30 個月的研究中，唯一與藥物相關的反應是與劑量相關的縮短乳腺瘤和睪丸瘤的發生時間。在 HaM / ICR 小鼠進行的 24 個月研究中，沒有發現致癌活性的證據。

無法完全排除對人體的致癌性，因此必須衡量對個別病人長期給藥的風險及效益。

在存在及不存在肝活化系統的情況下，Dantrolene sodium 在 Ames S. Typhimurium 細菌誘變試驗中皆造成陽性結果。

### 10.3.2 動物毒理及/或藥理

在大鼠，狗和猴子中進行劑量大於 30 mg / kg / Day 的長期研究，顯示生長或體重下降，以及肝病和可能的閉塞性腎病現象，這些現象在停止給藥後皆可回復。

## 11 藥物動力學特性

口服 Dantrolene Sodium 的吸收不完全，緩慢但穩定，血中濃度與投予劑量相關。骨骼肌鬆弛的持續時間及強度與 Dantrolene Sodium 劑量和血中濃度有關。成人服用 100 毫克 Dantrolene Sodium 的平均半衰期為 8.7 小時。Dantrolene Sodium 在人體的特定代謝途徑已被建立，成人和兒童病人代謝途徑相似，除了在血液和尿液中可測出的 Dantrolene Sodium 以外，體液中的主要代謝物是 5-hydroxy analog 和 acetamido analog。由於 Dantrolene Sodium 可能被肝微粒體酶代謝，因此可能透過其他藥物增強代謝。然而，Phenobarbital 和 Diazepam 似乎都不影響 Dantrolene Sodium 的代謝。

## 12 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

## 13 包裝及儲存

### 13.1 包裝

1000粒以下PE塑膠瓶裝、鋁塑盒裝。

### 13.2 效期

如外包裝所示。

### 13.3 儲存條件

請存放於兒童伸手不及處。

密閉貯存於25°C以下乾燥冷暗所，並在有效期限內使用。

## 製造廠

國嘉製藥工業股份有限公司幼獅三廠

臺中市大甲區日南里工十路2號

## 藥商

國嘉製藥工業股份有限公司幼獅三廠

臺中市大甲區日南里工十路2號