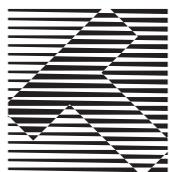


本藥須由醫師處方使用

GMP

G-12311

衛部罕藥製字第 000012 號



沙立邁 膠囊 50毫克

Thalimide Capsules 50mg

### 【警告】

Thalimide 會造成嚴重、危急生命之胎兒缺陷。

若懷孕婦女服用 Thalimide，會使胎兒導致嚴重的缺陷或胎內死亡，即使僅服用一顆 Thalimide 亦會造成。鄭重聲明懷孕及可能懷孕之女性絕不可服用 Thalimide，當服用 Thalimide 時也絕對不可受孕。

除非您已閱讀及簽署服用 Thalimide 之「女性病患服用 Thalimide 同意書」/ 男性病患服用 Thalimide 同意書，願完全遵照同意書上的指示，聽從醫師的勸戒下，才可服用本藥物。若您開始服用 Thalimide 後，一旦無法配合或不願遵照同意書之內容時，必須自動立即停用本藥，並且知會醫師。

### 【處方醫師及調劑藥師須知】

1. 在開立處方時，必須了解若懷孕婦女服用本藥將有導致畸胎的危險性。

Thalimide 主要導致不正常畸胎的情形包括：胎兒殘肢 (Amelia)、海豹肢型體畸胎 (Phocomelia)、骨發育不全或骨缺乏、耳外觀變形 (包含無耳、小耳、或外耳道缺乏)、臉部癱瘓、眼部缺陷 (無眼、小眼畸形)、以及天生性的心臟缺陷、消化道、泌尿道、生殖器官等生長畸形也曾報導過，胎兒死亡率可達 40%。

2. 開藥前，必須給予病患閱讀及簽署服用 Thalimide 之「女性病患服用 Thalimide 同意書」/ 男性病患服用 Thalimide 同意書，僅有病患願意完全遵照同意書的指示下，才可處方 Thalimide 給患者。

3. 必須告知病患避孕應從 Thalimide 服用前一個月開始，直至 Thalimide 停用後一個月。除子宮切除、或停經持續二年以上的婦女以外，都須採用可靠安全的避孕方式。原則上應同時採取二種避孕措施。具生育能力的女性，在服用 Thalimide 之前，醫師應提供適當且安全的避孕方式。

服用 Thalimide 之前：在服藥 24 小時之前必須進行驗孕檢查 (檢查的敏感度至少達 50mIU/mL)，且必須確定檢查報告為陰性反應 (-) 才可處方本藥。

服用 Thalimide 期間：服用的第一個月，病患必須每星期回診接受驗孕檢查，爾後每個月檢查一次，當經期不規律時則必須每二星期檢查一次。若病患發生月經週期延遲或不正常的經期出血時，醫師都需給予病患進一步的驗孕檢查及評估。

一旦發生病患在服藥期間懷孕，必須立刻停用本藥，醫師需通報全國藥品不良反應通報中心 (電話：02-2370-1704) 及知會美時化學製藥股份有限公司，同時應會請時胎研究之產婦專科醫師給予進一步的評估與建議。

### 【女性病患須知】

Thalimide 對孕婦及可能懷孕之病患乃為禁忌，需使用 Thalimide 的女性病患必須完全遵照服用 Thalimide 之「女性病患服用 Thalimide 同意書」之條文並簽署「女性病患服用 Thalimide 同意書」，才可使用本藥。

### 【男性病患須知】

必須完全遵照服用 Thalimide 之「男性病患服用 Thalimide 同意書」之內容並簽署「男性病患服用 Thalimide 同意書」，才可服用本藥。

### 【賦形劑】

Microcrystalline cellulose 101, Mannitol EZ, Crospovidone, Magnesium stearate

橘色膠囊帽組成：New Coccin, Titanium Dioxide, Sunset Yellow FCF, Gelatin, Purified Water

白色膠囊殼組成：Titanium Dioxide, Gelatin, Purified Water

### 【功能】依文獻記載

Thalimide 是一免疫調節劑且具有抑制血管生長功能，使用於麻瘋性結節性紅斑 (Erythema Nodosum Leprosum, ENL) 病人，服用後 24-48 小時內可以明顯減輕 ENL 之發燒、不舒服、憂鬱與心神不寧、皮膚病變、白血球過多、關節神經痛、神經炎、罕九副罕炎與虹膜睫狀體炎等症狀，三天後結節軟化及伴隨臨床改善，六至十天後結節會消失，大部份病人可以在二十一天療程後症狀完全解除，但復發率極高，復發後需再重複治療。

### 【作用機轉】依文獻記載

Thalimide 的免疫調節機轉尚未十分清楚，但有許多抑制發炎與免疫抑制作用之研究被發表，其中包括抑制嗜中性白血球之趨化性、降低單核細胞之吞噬作用、降低氧中間產物之產生 (superoxide 及 hydroxyl radicals)、改變 T-細胞的比例 (即降低幫助者 T-細胞 (helper T-cell) 且提高抑制者 T-細胞 (suppressor T-cell))、以及降低 IgM 值和降低 IgM 抗體形成。另外 Thalimide 可抑制 ENL 病人之腫瘤壞死因子 (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 以及干擾素- $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ , INF- $\gamma$ ) 作用，減輕局部及全身性症狀，抑制發炎細胞至病變處。

### 【適應症】

麻瘋性結節性紅斑 (Erythema Nodosum Leprosum, ENL)

Thalimide 可用於中度至重度 ENL 出現皮膚徵兆之急慢性期治療。亦可持續用於預防及抑制 ENL 皮膚徵兆復發。不可單獨用於治療發生中度至重度神經炎之 ENL。

### 【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

所有病患都必須簽署服用 Thalimide 同意書，並願意確實遵守條文之規定後，醫藥人員才可處方本藥。具生育能力之女性患者，須在服藥前及服藥期間所有驗孕測試結果皆為陰性反應結果 (-)，才可使用本藥。(請參見注意事項)

麻瘋性結節性紅斑 (Erythema Nodosum Leprosum, ENL)

- 一般起始劑量為每天 100~300mg，一天一次伴水服用。服藥時間最好在睡前或晚飯後間隔超過一小時後服用。體重輕於 50 公斤之患者，須由低劑量開始使用。

- 嚴重或曾使用過高劑量控制 ENL 之患者，治療劑量可增至 400 mg/day，一天一次或分次伴水服用。服藥時間最好在睡前或晚飯後間隔超過一小時後服用。

- 併有中至重度神經炎之 ENL 患者，應同時給予病患類固醇藥物治療，當病患的神經炎改善，則類固醇的用量需降低或停止。

- 通常患者須持續服用 Thalimide 直至症狀減輕後再開始減量，療程通常需要二星期以上，其後可每二至四星期減少 50mg。

- 對於需長期使用預防復發之病人，應以最低劑量投予，並每三至六個月減量一次，可每二至四星期減少 50mg。

- 當錯過服藥時間時必須儘快服用，但若已接近下一次服用時間，則應放棄本次投予，不可同時服用雙倍藥量。

- 病人接受 Thalimide 治療時不需改變原使用之抗麻瘋化學治療藥物。

### 【藥物動力學】依文獻記載

吸收：

在同類 Thalimide 膠囊產品之人體試驗得知，Thalimide 從胃腸道吸收緩慢，到達血中最高濃度所需的時間 (Tmax) 為 2.9-5.7 小時。隨劑量的增加，濃度時間下曲線 AUC (area under the curve) 會成比例的增加，同時可觀察到 Tmax 隨劑量的增加延長，使最高濃度 (Cmax) 增加的比例降低，這說明 Thalimide 溶解度差阻礙藥物吸收的現象。(請參見表一)。當併服用 Thalimide 與高脂肪的食物時，Tmax 會延長為 6 小時，AUC 及 Cmax 也會些微改變 (<10%)。

[表一:Thalimide 藥動參數之平均值(%CV)]

試驗受試者/單次投予	AUC (µg-hr/mL)	Cmax (µg/mL)	Tmax (hrs)	排除半衰期 Half-life (hrs)
正常受試者 (14人)				
50mg	4.9(16%)	0.62(52%)	2.9(66%)	5.52(37%)
200mg	18.9(17%)	1.76(30%)	3.5(57%)	5.53(25%)
400mg	36.4(26%)	2.82(28%)	4.3(37%)	7.29(36%)

Hansen 疾病患者 (6人)				
400mg	46.4(44.1%)	3.44(52.6%)	5.7(27%)	6.86(17%)

### 分布：

Thalimide 與人體血漿蛋白的結合率為 55% 至 66%，在罹患 HIV 的成年男子接受每天 100mg 的 Thalimide 後，可以在精液中偵測出 Thalimide 的存在。

### 代謝：

Thalimide 於人體代謝確實的途徑目前仍不十分清楚。雖然 Thalimide 似乎不是廣泛經由肝臟代謝，但似乎是在血液中經由非酵素性的水解轉化成多種代謝物。於重複投予之人體試驗中，給予 10 位健康的女性受試者 Thalimide 200mg 持續 18 天，顯現第一天與第十八天的藥物動力學參數相似，由此可見重複使用其藥物代謝的情形不受抑制或促進。

### 排除：

如表一所示 Thalimide 單次投予平均之排除半衰期為 5 至 7 小時，而重複投予亦是相同。小於 0.7% 的投予量以原形由尿液排出，腎臟清除率 (Renal Clearance) 為 1.15mL/min。單次投予藥物，於 48 小時後尿液中無殘餘之 Thalimide。本藥物經水解後可形成多種代謝產物，4-OH-Thalimide (佔 0.02% 投予量) 可在投予後 12-24 小時測出。

### 特殊病患族群之藥動資料：

HIV 血清檢查陽性反應 (+) 之病患：在單次投予人體試驗中，其藥動參數與健康受試者無顯著差異。

Hansen 疾病患者：從有限的資料得知，Hansen 病患服用本藥後，測出 Thalimide 生體可用率 (Bioavailability) 提高、AUC 及 Cmax 增加 (如表一)。

腎功能不全及肝病者：其藥動資料尚未確定。

年長者：20-69 歲無顯著差別。

嬰幼兒：18 歲以下藥動資料缺乏。

### 【臨床資料】依文獻記載

根據國外發表的臨床文獻中，在雙盲、隨機分配、對照組比對試驗中，病患以 7 天為一療程服用 Thalimide 100mg 一天四次；或對照藥品，體重不足 50 公斤者減低劑量，ENL 病患之皮膚病變改善、完全緩解反應或皮膚損傷消失達 60% 以上 (如表二所示)。

[表二]

病患人數	療程數	有效率%*	
		Thalimide	Aspirin
92	204	75%	25%
52	173	66%	10%

\*包含>50%改善、完全緩解反應或皮膚損傷消失

對於長期使用類固醇之慢性 ENL 病人，依據雙盲、隨機分配、安慰劑對照試驗結果，一天三次 Thalimide 100mg 有助於降低類固醇使用量，請參見表三。

[表三]

治療時間	病患人數	類固醇使用量降低之病患	
		Thalimide	Placebo
4 星期	9	4/5	0/4
6 星期 (交叉試驗)	8	8/8	1/8

Thalimide 預防 ENL 的復發效果，從 102 位病人之回顧資料評估得知，證實當病患停止使用 Thalimide 則疾病復發，若再次投予則疾病緩解。

在美國已有 Thalimide 用於兒童的經驗，11-17 歲 20 位兒童病患，一天服用 Thalimide 100mg，其療效與安全性與成人治療類似。

同時，Thalimide 已超過 1600 位 ENL 病患使用之經驗，其能有效地治療中至重度 ENL 之皮膚病變。

### 【服藥過量】依文獻記載

服用 Thalimide 過量達 14.4gm，目前仍無死亡案例報告，且所有病患經治療，恢復後無後遺症。

### 【藥品依賴性】依文獻記載

本藥不會產生生理或心理上依賴性，但仍需避免病患當鎮靜安眠藥濫用。

### 【副作用】依文獻記載

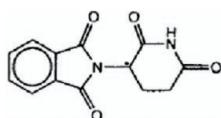
Thalimide 可能會導致昏睡、困倦、周邊神經病變、頭昏、起立性低血壓、白血球減少、HIV 病毒量增加等情形。曾有 Thalimide 引起的過敏及心跳減慢之報導。

使用 Thalimide 最常見的副作用包括：困倦、想睡及皮膚疹。從國外進行對照組臨床試驗中得知，Thalimide 在 ENL 及 HIV 血清檢查呈陽性 (+) 反應之病患所發生的不良事

### 【成份/組成及性狀】

Thalimide 每顆膠囊含主成份 Thalimide 50mg。

Thalimide 化學名： $\alpha$ -(N-phthalimido) glutarimide，分子式為 C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>，分子量 258.2，為免疫調節劑 (Immuno-modulatory agent)。外觀為米色至白色、近無味粉末。



Note: \* = asymmetric carbon

件 (Adverse Events, AEs) 比率如表四所示，其嚴重度皆為輕至中級，停藥後無不良後遺症。

[表四]Thalidomide-controlled臨床試驗不良反應事件發生率

不良事件	AEs (ENL病患)	AEs(HIV-seropositive病患)		
		Thalidomide		Placebo (N=35)
		50-300 mg/day (N=24)	100mg/day (N=36)	
全身	16(66.7%)	18(50%)	19(59.4%)	13(37.1%)
腹痛	1(4.2%)	1(2.6%)	1(3.1%)	4(11.4%)
無力	2(8.3%)	2(5.6%)	7(21.9%)	1(2.9%)
背痛	1(4.2%)	2(5.6%)	0	0
寒顫	1(4.2%)	0	3(9.4%)	4(11.4%)
臉部水腫	1(4.2%)	0	0	0
發燒	0	7(19.4%)	7(21.9%)	6(17.1%)
頭痛	3(12.5%)	6(16.7%)	6(18.7%)	4(11.4%)
感染	0	3(8.3%)	2(6.3%)	1(2.9%)
不舒服/抑鬱	2(8.3%)	0	0	0
頸部疼痛	1(4.2%)	0	0	0
頸部僵硬	1(4.2%)	0	0	0
疼痛	2(8.3%)	0	1(3.1%)	2(5.7%)
消化系統	5(20.8%)	16(44.4%)	16(50%)	15(42.9%)
食慾缺乏	0	1(2.8%)	3(9.4%)	2(5.7%)
便秘	1(4.2%)	1(2.8%)	3(9.4%)	0
腹瀉	1(4.2%)	4(11.1%)	6(18.7%)	6(17.1%)
口乾	0	3(8.3%)	3(9.4%)	2(5.7%)
胃腸脹氣	0	3(8.3%)	0	2(5.7%)
肝功能檢查異常	0	0	3(9.4%)	0
噁心	1(4.2%)	0	4(12.5%)	1(2.9%)
口腔念珠菌感染	1(4.2%)	4(11.1%)	2(6.3%)	0
牙痛	1(4.2%)	0	0	0
血液及淋巴	0	8(22.2%)	13(40.6%)	10(28.6%)
貧血	0	2(5.6%)	4(12.5%)	3(8.6%)
白血球減少	0	6(16.7%)	8(25%)	3(8.6%)
淋巴結病	0	2(5.6%)	4(12.5%)	3(8.6%)
代謝及內分泌系統	1(4.2%)	8(22.2%)	12(37.5%)	8(22.9%)
四肢水腫	1(4.2%)	3(8.3%)	1(3.1%)	0
高血脂	0	2(5.6%)	3(9.4%)	1(2.9%)
SGOT增加	0	1(2.8%)	4(12.5%)	2(5.7%)
神經系統	13(54.2%)	19(52.8%)	18(56.3%)	12(34.3%)
不安	0	0	3(9.4%)	0
想睡	1(4.2%)	7(19.4%)	6(18.7%)	0
失眠	0	0	3(9.4%)	2(5.7%)
焦躁	0	1(2.8%)	3(9.4%)	0
神經病變	0	3(8.3%)	0	0
皮膚感覺異常	0	2(5.6%)	5(15.6%)	4(11.4%)
暈暈	9(37.5%)	13(36.1%)	12(37.5%)	4(11.4%)
顫抖	1(4.2%)	0	0	0
頭暈	2(8.3%)	0	0	0
呼吸系統	3(12.5%)	9(25.0%)	6(18.7%)	9(25.7%)
咽喉炎	1(4.2%)	3(8.3%)	2(6.3%)	2(5.7%)
鼻炎	1(4.2%)	0	0	4(11.4%)
竇炎	1(4.2%)	3(8.3%)	1(3.1%)	2(5.7%)
皮膚及相關部位	10(41.7%)	17(47.2%)	18(56.3%)	19(54.3%)
粉刺	0	4(11.1%)	1(3.1%)	0
皮膚真菌感染	1(4.2%)	2(5.6%)	3(9.4%)	0
指甲不正常	1(4.2%)	0	1(3.1%)	0
搔癢	2(8.3%)	1(2.8%)	2(6.3%)	2(5.7%)
起疹子	5(20.8%)	9(25.0%)	8(25.0%)	11(31.4%)
丘疹	1(4.2%)	6(16.7%)	6(18.7%)	2(5.7%)
流汗	0	0	4(12.5%)	4(11.4%)
泌尿生殖系統	2(8.3%)	6(16.7%)	2(6.3%)	4(11.4%)
蛋白尿	0	3(8.3%)	1(3.1%)	2(5.7%)
血尿	0	4(11.1%)	0	1(2.9%)
性功能障礙	2(8.3%)	1(2.8%)	0	0

#### 【警語】依文獻記載

1. Thalidomide 最嚴重之毒性，即為致畸胎作用 (Teratogenicity)，包括：海豹肢型體畸胎 (Phocomelia)、及胎兒胎內死亡。此發生的危險期在上月經期後 35 至 50 天的懷孕婦女，即使一次劑量都會導致胎兒畸形。
2. Thalidomide 導致的周邊神經病變也是常見的。尤其較普遍發生於持續數月時間使用 Thalidomide 之病人，症狀包括：腳趾及足部麻木、肌肉疼痛、疼痛性麻痺、對稱性之感覺與運動神經病變 (symmetrical sensorimotor neuropathy)、輕微姿勢性顫抖、不自主的腳踝抽痛、指甲易碎及紅手掌。中度症狀發生時停藥可以完全恢復，但若持續使用會使麻痺變為永久性且擴展至腿部。其發生機轉可能為軸突退化，且下肢感覺纖維最先受到影響。

#### 【注意事項】依文獻記載

1. 孕婦用藥等級：X(孕婦禁止服用)。
2. 對於 Thalidomide 過敏者不可使用。過敏反應包括：紅斑性的皮膚疹、可能伴隨發燒、心跳加快及血壓降低。若病患發生的反應嚴重，應暫停使用本藥，若第二次投予本藥，此反應仍繼續發生，則停止使用本藥。

3. Thalidomide 曾經有發生嚴重的皮膚反應如 Stevens-Johnson Syndrome 與皮膚毒性壞死等報告。如果有服用 Thalidomide 時發生起疹子的現象時應該停止使用，如需要再服用應該在臨床醫師的評估下重新服用，但如果發生皮膚剝落、紫斑症或懷疑有 Stevens-Johnson Syndrome 或皮膚毒性壞死的可能時，Thalidomide 則不應該再繼續使用。

4. 學者們發現癌症病患控制血液凝固的機制可能產生錯亂，因而導致血栓症之發生。癌症相關之散發性血管內凝固 (DIC) 亦有血栓及出血的危險，有 9% 到 15% 的病患需接受治療。雖然根據 PDR 或其他藥典之資料，未記載 Thalidomide 會引起 DVT(Deep Vein Thrombosis, 深層靜脈栓塞) 之發生比率，但因癌症患者可能會發生 DVT，且合併化學治療劑於多發性骨髓瘤病患之治療有可能會增加 DVT 之發生率。因此建議使用 Thalidomide 於其 DVT 危險因子之病人時，應提醒病人多活動，尤其是常坐或久臥之病人，必要時可使用彈性襪，或使用 warfarin 預防之。

5. 使用 Thalidomide 的病人，經報告指出有 1.1% 的使用者會有水腫的情況發生，但其原因並不清楚。在發表的文獻資料指出，因服用 Thalidomide 造成的水腫的嚴重程度通常為輕度，且停止使用後即可恢復。如發生水腫的副作用時，使用利尿劑可以有效的控制水腫的副作用。

6. 曾有病患使用 Thalidomide 發生心跳減慢 (Bradycardia) 的情形，但目前尚無因心跳減慢需要藥物治療或醫療處置的報導。

7. 用藥前，必須給予病患閱讀及簽署服用 Thalidomide 之「女性病患服用 Thalidomide 同意書 / 男性病患服用 Thalidomide 同意書」，僅有病患願意完全遵照同意書的指示下，才可處方 Thalidomide 給患者。

8. 懷孕與哺乳病人不可服用 Thalidomide。生育婦女從使用 Thalidomide 前一個月直至停藥後一個月期間，都必須採用至少二種之避孕措施，包含一種確實有效之避孕方式同時外加輔助性的避孕方式。有效的避孕方式有：子宮內避孕裝置、荷爾蒙製劑的口服避孕藥丸、注射劑、或植入劑、輸卵管結紮、及性伴侶輸精管切除。而輔助性的避孕方式包括：使用子宮帽、及性伴侶使用保險套。

9. 男性患者在服用 Thalidomide 期間直至停藥後一個月，每一次性行為都必須全程使用保險套。

10. 女性病患在使用前 24 小時須做驗孕測試，(檢查的敏感度至少達 50mIU/mL)，服用 Thalidomide 的第一個月，須每星期回診接受驗孕檢查，爾後每個月檢查一次，當經期不規律時則必須每二星期檢查一次。若病患發生月經週期延遲或不正常的經期出血時，醫師則必須給予患者進一步的驗孕檢查及評估。

11. 本藥可能會引起昏睡作用，同時會加強酒精之安眠效果，服用時應避免開車或操作機器。

12. 服用 Thalidomide 後可能有頭暈、起立性低血壓的情形發生，因此建議病患當從坐姿站立時，可先坐直數分鐘後再起身站立。

13. 嗜中性白血球 (ANC) 低於 750/mm<sup>3</sup> 不可使用 Thalidomide。若在服藥期間發現病患有明显白血球減少的情形，則需持續追蹤血球變化，當 ANC 低於 750/mm<sup>3</sup> 以下，Thalidomide 的使用方式需重新評估。若白血球減少持續發生，可考慮停用本藥。

14. 開始服藥的最初三個月，病患需每月定期回診檢查，以便早日發現神經上的病變。同時建議在服藥前及服藥後每六個月，病患須做電生理測試 (即檢驗感覺神經活化電位, sensory nerve action potential, SNAP) 之振幅，以偵測無症狀之神經病變。當病患手足一出現有麻痺、刺痛、燒灼感及疼痛時應立即通知處方醫師，並立即停用本藥。通常初期症狀可於停藥後完全解除。

15. 亦有文獻指出：對於 HIV 血清檢查呈陽性反應 (+) 之患者，服用 Thalidomide 後會使 HIV 病毒增加，但其臨床意義尚不清楚。因此建議此類患者於服用本藥第一個月、第三個月以及往後每三個月檢測一次 HIV 病毒量。

16. 藥物交互作用：Thalidomide 會加強酒精、Barbiturates、Chlorpromazine、及 Reserpine 的鎮靜作用。與其他同樣會導致神經病變的藥物併用時應謹慎小心。

17. 注意病患服用的某些藥物，可能會降低荷爾蒙製劑避孕效果，例如 HIV-protease 抑制劑、Griseofulvin、Rifampin、Rifabutin、Phenytoin、或 Carbamazepine。因此醫師必須衡量此狀況，提供女性病患適當且有效的避孕措施。

#### 【規格】

每粒膠囊含 50mg Thalidomide

#### 【包裝】

4~1000 粒，塑膠瓶裝。

#### 【儲存方式】

本藥品必須置於緊密容器並儲存於 25°C 以下，避免熱及潮濕以及直接光照。

請置於小孩伸手不及之處。

請勿超過保存期限後使用。

#### 【保存期限】

請參見外盒標示。

#### 【參考資料】

1. Physicians' Desk Reference 58 edition (2004), pp1122-1127
2. Drug Metabolism and Disposition, Vol. 17, No. 4, 1989, pp402-405
3. The Lancet, July 13, 1985, pp80
4. The Annals of Pharmacotherapy, Vol. 24, 1990 May, pp482-483
5. Scand. J. Immunol. 1981 Vol. 13: pp553-562
6. International J. of Leprosy Vol. 37, No.2, pp135-146
7. International J. of Leprosy Vol. 39, No.2, pp585-589
8. British J Medicine 1991 Aug, Vol 303: pp470
9. The Journal of Infectious Diseases 1993;Vol.168: pp408-414
10. Archive Dermatology Mar 1984, Vol.120:pp338-341
11. The New England Journal of Medicine Sep. 3, 1992, p735
12. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1968, Vol.31: pp543-551
13. Drug Safety 2001, Vol.24 : pp87-117



藥商名稱：美時化學製藥股份有限公司  
製造廠名稱：美時化學製藥股份有限公司 南投廠  
製造廠地址：南投縣南投市新興里成功一路 30 號