



"安星"甲烯藍注射液10毫克/毫升

Methylene Blue Injection 10mg/mL "Astar"

衛部罕藥製字 第 000013 號

限由醫師使用

版本日期 2022-11-10

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每毫升(mL)含：Methylene Blue.....10mg

1.2 賦形劑

Glycerin、Hydrochloric Acid、Water for Injection。

1.3 劑型

注射劑。

1.4 藥品外觀

深藍色藥液，充填於10mL無色玻璃瓶裝。

2 適應症

變性血紅素血症(Methemoglobinemia)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

靜脈注射使用。

成人一般劑量為每公斤體重1-2毫克，亦即每公斤體重0.1-0.2毫升注射液，靜脈注射時間需超過5分鐘。如果給予首次劑量1小時後症狀仍持續或復發，或變性血紅素(methemoglobin)濃度仍然顯著高於臨床正常值範圍，可考慮給予重複劑量(1-2毫克/公斤體重，亦即0.1-0.2毫升注射液/公斤體重)。治療一般不超過1天。治療過程中使用的最大累積劑量建議為7毫克/公斤，大量給予將導致病情惡化，切勿超過此劑量，否則某些易受影響的病人可能會產生變性血紅素血症。治療苯胺(aniline)或二胺苯砒(dapsone)所引起的變性血紅素血症時，最大累積劑量建議為4毫克/公斤(參考5.1警語/注意事項)。

目前無足夠資料得以推導出連續輸注的建議劑量。

3.2 調製方式

本品是低張溶液，注射前可用50毫升、濃度50毫克/毫升(5%)的葡萄糖溶液稀釋，以避免局部疼痛，特別是使用於兒科病人。必須以極緩慢的速度注射5分鐘以上。不得以皮下(subcutaneous)或腦脊髓膜(intrathecal)內注射方式給藥。

本藥品不得與9毫克/毫升(0.9%)氯化鈉溶液混合用於注射，因為氯化物已證實會降低methylothioninium chloride 的溶解度。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 老年人

不需調整劑量。

3.3.2 腎功能不全病人

Methylthioninium chloride需謹慎施用於中度與重度腎臟疾病病人，因為目前已收集到的相關數據不多，而且methylthioninium chloride主要由腎臟排出。可能需要調降劑量(<1毫克/公斤)。

3.3.3 肝功能不全病人

目前尚無重度肝功能不全病人使用經驗。

3.3.4 兒科病人

超過3個月的嬰兒、兒童和青少年，劑量和成人相同。

3個月或不滿3個月的嬰兒或新生兒：建議劑量是0.3-0.5毫克/公斤體重，亦即0.03-0.05毫升注射液/公斤體重，靜脈注射時間需超過5分鐘。如果給予首次劑量1小時後症狀仍持續或復發，或變性血紅素濃度仍然顯著高於臨床正常值範圍，可考慮給予重複劑量(0.3 -0.5毫克/公斤首次劑量,亦即0.03 -0.05毫升注射液/公斤首次劑量)(參考第6之6.4小兒)。治療一般不超過1天。

4 禁忌

1. 嚴禁脊髓腔內注射(intrathecal injection)，因將造成神經壞死。
2. 氯酸鹽中毒引起的變性血紅素血症。
3. 對活性成分或任何其他 噻染料(thiazine dyes)過敏。
4. 缺乏 NADPH還原酶。
5. 葡萄糖-6-磷酸鹽去氫酶缺乏症(G6PD)病人，因有溶血性貧血風險。
6. 亞硝酸鈉引起的變性血紅素血症。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

本品必須以極緩慢的速度注射5分鐘以上，以避免局部高濃度化合物導致更多的變性血紅素生成。藥物會讓尿液及糞便呈藍綠色，並讓皮膚呈藍色，可能妨礙發紺的診斷。若病人所罹患的變性血紅素血症是由苯胺所引起，可能需要給予重複劑量治療。

使用methylthioninium chloride治療可能會加重海因茲氏小體(Heinz body)形成和溶血性貧血，需特別謹慎。因此可考慮使用較低的劑量，並且總累積劑量不得超過4毫克/公斤。本品會讓二胺二苯 (dapsone)所引起的溶血性貧血症狀惡化，因為形成的二胺二苯碳反應代謝物羥胺(hydroxylamine)會氧化血紅素。治療二胺二苯 所引起的變性血紅素血症，建議總累積劑量不得超過4毫克/公斤。

請依據建議劑量給藥，過量投與將導致疾病惡化。如果懷疑病人患有變性血紅素血症，給予methylthioninium chloride期間因為脈動式血氧計的血氧飽和度量測結果可能有誤，建議使用血氧計(co-oximetry)監測血氧飽和度。麻醉科醫師需密切注意接受二胺二苯 治療病人的變性血紅素血症徵兆，以及本品給藥對BIS(Bispectral Index;雙頻腦波指數)的干擾。

使用本品治療前後應監測心電圖(ECG)和血壓，因為低血壓和心律不整是潛在的不良反應(參考第8項副作用/不良反應)。對於methylthioninium chloride治療沒有反應的病人，可

能患有細胞色素b5還原酶缺乏症(cytochrome b5 reductase deficiency)、葡萄糖-6-磷酸鹽去氫酶缺乏症或硫血紅素症(sulphaemoglobinemia)，應考慮使用其他療法。

methylthioninium chloride與作用於血清素系統之藥品併用，可能引起嚴重或致命之血清素症候群，應避免和選擇性血清素回收抑制劑(SSRIs)、血清素和正腎上腺素回收抑制劑(SNRIs)、單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)等藥品併用。病人若併用methylthioninium chloride與作用於血清素系統之藥品，應監測是否發生血清素症候群，若出現血清素症候群相關症狀應停用methylthioninium chloride。

5.3 操作機械能力

Methylthioninium chloride對開車與操作機器有中度的影響。實際上，開車會受意識混亂、暈眩及可能發生的視覺干擾影響。然而，這項藥品只有在危急情況下在醫院緊急施用，因此風險有限。

5.5 其他注意事項

本藥品不得與9毫克/毫升(0.9%)氯化鈉溶液混合用於注射，因為氯化物已證實會降低methylthioninium chloride的溶解度。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

(依文獻記載)

目前沒有懷孕女性使用methylthioninium chloride的適當數據。動物試驗發現methylthioninium chloride具有生殖毒性(參考10.3臨床前安全性資料)。對人類的潛在風險仍然未知。只有在有確切需要的情況下，孕婦才能使用Methylthioninium chloride，例如發生可能致命的變性血紅素血症。

6.2 哺乳

(依文獻記載)

目前仍不清楚methylthioninium chloride是否會分泌於人類的乳汁中，也尚無動物試驗探討。

無法排除對哺乳中幼兒的風險。根據動力學數據，使用Methylthioninium chloride Proveblue治療後需停止哺乳6天。

6.3 有生育能力的女性與男性

(依文獻記載)

體外實驗證實，methylthioninium chloride會降低人類精子的活動力，影響程度與劑量相關。

6.4 小兒

此藥施用於新生兒和未滿3個月的嬰兒時，操作須非常謹慎，因為這類病人體內負責將變性血紅素轉換成血紅素NADPH-變性血紅素還原酶濃度較低，比較容易因高劑量的methylthioninium chloride而引起變性血紅素血症。

6.8 其他族群

高血糖或糖尿病人：

以50毫克/毫升(5%)葡萄糖溶液稀釋的methylthioninium chloride為高血糖或糖尿病病人注射時需格外小心，因為葡萄糖溶液可能會使高血糖或糖尿病症狀惡化。

7 交互作用

目前尚無交互作用研究。

由於可能引起嚴重中樞神經不良反應，包含潛在可能致命之血清素症候群，Methylthioninium chloride 應避免用於接受促進血清素傳遞藥物的病人，包括選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)、bupropion、buspirone、clomipramine、mirtazapine 和 venlafaxine。

使用血清素傳遞藥物的病人如果必須靜脈注射 methylthioninium chloride，應儘可能使用最低劑量，並在用藥後的4小時期間密切觀察藥物對中樞神經系統的影響。體外研究顯示

，methylthioninium chloride 是 CYP450 1A2、2B6、2C9和2C19的強效抑制劑。此項發現的臨床意義仍然未知，但不排除如果和methylthioninium chloride 併用的藥物是這些同工酶的受質，可能會增加這類併用藥物的全身暴露量。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

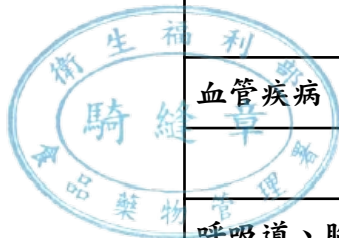
(依文獻記載)

最常通報的不良反應有噁心、腹痛及胸痛、頭痛、暈眩、顫抖、焦慮、意識混亂、呼吸困難、心搏過速、高血壓、變性血紅素血症和多汗症。靜脈注射 methylthioninium chloride 偶爾會引起低血壓和心律不整，這些異常可能會導致病人死亡，很罕見。

與作用於血清素系統之藥品併用發生血清素症候群。

下表列出靜脈注射給藥後，發生於成人、兒童和青少年(0-17歲)的不良反應(除了高膽紅素血症僅發生於嬰兒)。目前尚不清楚發生的頻率(無法從現有數據中估算)。

全身器官類別	不良反應
血液和淋巴系統疾病	變性血紅素血症、高膽紅素血症 ¹
	溶血性贫血
免疫系統疾病	過敏反應
精神疾病	意識混亂
	躁動
神經系統疾病	暈眩、頭痛、焦慮、顫抖
	發燒
	失語症
眼睛異常	瞳孔放大
心臟疾病	心律不整



	心搏過速
血管疾病	高血壓
	低血壓
呼吸道、胸腔與縱膈疾病	呼吸困難
	呼吸急促
	缺氧
腸胃道疾病	噁心、嘔吐、腹痛、糞便變色(藍綠色)
皮膚與皮下組織疾病	皮膚變色(藍色)、盜汗
	蕁麻疹
腎臟與泌尿系統疾病	尿液變色(藍綠色)
全身症狀與給藥部位症狀	胸痛
	注射部位局部組織壞死
實驗室檢查	血紅素降低

1 只有嬰兒案例通報靜脈注射外滲將造成組織壞死。

兒科病人：

和成人的不良反應相同(除了高膽紅素血症僅發生於嬰兒)，嬰兒注射量在2-4 mg/Kg時可能發hemolysis或脫皮症狀。

8.2 臨床試驗經驗

目前尚無資訊。

8.3 上市後經驗

通報疑似不良反應：

藥品核准上市後，通報疑似不良反應非常重要。能夠持續監控藥品的效益及風險。醫護專業人員發現任何疑似不良反應，必須向國家通報系統提出通報。

9 過量

(依文獻記載)

無變性血紅素血症的個體：

無變性血紅素血症的個體經靜脈注射高劑量的Methylthioninium chloride (37毫克/公斤)會引發噁心和嘔吐、胸悶、胸痛、心搏過速、憂慮、大量盜汗、顫抖、瞳孔放大、藍綠色尿液、皮膚及黏膜呈藍色、腹痛、暈眩、感覺異常、頭痛、意識混亂、高血壓、輕微變性血紅素血症(最高7%)以及心電圖改變(T波平坦或倒置)，這些現象一般在注射後2-12小時內可以緩解。

有變性血紅素血症的個體：

Methylthioninium chloride的累積劑量可能導致呼吸困難和呼吸急促，可能與氧利用率下降有

關，這是由變性血紅素血症、胸痛、顫抖、發紺和溶血性貧血所引起。已有報告指出，使用過高的劑量(20-30毫克/公斤)治療苯胺或氯酸鹽所引起的嬰兒和成人的變性血紅素血症，會發生溶血性貧血。嚴重溶血可使用血液透析治療。

兒科病人：

嬰兒施用20毫克/公斤的methylthioninium chloride後觀察到高膽紅素血症。2名嬰兒在施用20毫克公斤的methylthioninium chloride後死亡。2名嬰兒皆具有複雜的醫療情況，methylthioninium chloride只是其中一項因素。應持續觀察病人，監測變性血紅素的濃度，並在需要時給予支持性處置。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

藥理治療分類:其他治療藥物、解毒劑，ATC碼:V03AB17

體內試驗顯示，在低濃度時，methylthioninium chloride可提升變性血紅素轉變為血紅素的速度。

10.2 藥效藥理特性

Methylthioninium chloride 已知造成某些組織染色。於副甲狀腺手術(非核准適應症)中併用。Methylthioninium chloride 與血清素傳遞藥物時，會引起中樞神經系統不良反應(參考第7項交互作用)。

10.3 臨床前安全性資料

重複劑量毒性:犬隻的一個月重複劑量毒性試驗未觀察到顯著毒性反應。暴露在與臨床劑量類似的濃度下，觀察到與臨床使用相關的不良反應，包括中度再生性貧血，伴隨着平均血小板數和纖維蛋白濃度增加，血中平均總膽紅蛋白數值些微增加，以及中度尿膽紅素濃度的發生率增加。

基因毒性:以細菌及小鼠淋巴瘤細胞執行基因突變分析發methylthioninium chloride有致突變性，但在小鼠微核體內試驗中，靜脈給予62毫克/公斤，未觀察到致突變性。

致癌性:雄性小鼠和雄性大鼠的研究發現methylthioninium chloride具致癌性。雌性小鼠的研究未觀察到明確的致癌性。雌性大鼠的研究未發現methylthioninium chloride的致癌證據。

生殖毒性:體外實驗證實，methylthioninium chloride會降低人類精子的活動力，影響程度與劑量相關。

Methylthioninium chloride會抑制小鼠細胞培養的雙細胞期胎的生長，以及抑制細胞培養的人類黃體細胞產生黃體素。大鼠和兔子的研究顯示，methylthioninium chloride具有致畸胎作用，對胎兒及母體皆有毒性。大鼠的研究顯示，methylthioninium chloride會增加再吸收率。

11 藥物動力學特性

經靜脈注射的Methylthioninium chloride會迅速被組織吸收，也可經口服良好吸收。大多數的劑量會以leucomethylthioninium chloride的形式自尿液中排出。Methylthioninium chloride經靜脈注射給藥後,估算的最終半衰期為18.5小時。

12 臨床試驗資料

兒科病人: 已有兩項回溯性研究和一項開放性、隨機分配臨床試驗證實，methylthioninium chloride能有效治療兒科病人的變性血紅素血症。文獻中也有療效的個案報告。重要安全資訊請參考第6之6.4小兒。

111.11.10

13 包裝及儲存

13.1 包裝

10毫升(mL)Vial。100支以下盒裝。

13.2 效期

標示於外盒及瓶身。

13.3 儲存條件

請貯存於25°C下避光貯存。允許短暫運輸溫度儲存於15°C~30°C。

製造廠

安星製藥股份有限公司

新竹縣新豐鄉鳳坑村坑子口 6 7 3 號

藥商

安星製藥股份有限公司

新竹縣新豐鄉鳳坑村坑子口 6 7 3 號