

恩舒注射劑 0.2 毫克/毫升

N.T.G. Premixed Injection 0.2mg /ml

G-11361

衛署藥製字第 056673 號

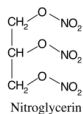
大容量玻璃容器

只能靜脈使用

靜脈給藥裝置可能會影響病人靜脈注射 nitroglycerin 的量(見**警告和用法用量**)。

描述

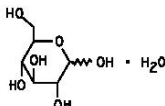
Nitroglycerin 是 1,2,3-propanetriol trinitrate，一種有機硝酸鹽，其結構式如下：



化學式為 $C_3H_5N_3O_9$ ，分子量為 227.09。有機硝酸鹽是血管擴張劑，對動脈和靜脈均有效。

Dextrose (Dextrose Hydrous)，是一含水葡萄糖，己糖結構式如下：

葡萄糖，化學指定為 D-glucose monohydrate ($C_6H_{12}O_2 \cdot H_2O$)，是一種易溶於水己糖，結構式為：



分子量為198.17。

賦形劑:Propylene glycol、Dextrose monohydrate、Nitric acid、Water for injection。

Nitroglycerin Injection 0.2mg /ml 是一種無菌、無熱原的nitroglycerin和葡萄糖注射用水溶液。此溶液為澄清、幾乎無色。

每毫升恩舒注射劑 0.2 毫克/毫升，含有 200 微克 nitroglycerin、1.80 毫克丙二醇和 50 毫克含水葡萄糖。可能含有硝酸或鹽酸以調整 pH 值。pH 值為 4.0 (3.0 ~6.5)，滲透壓為 277 mOsmol / L*。

*正常生理滲透壓範圍為 280~310 mOsmol / L。給予高滲透壓溶液 (≥ 600 mOsmol / L) 可能引起靜脈損傷。

雖然乾的硝化甘油具爆炸性，但含 5% 葡萄糖的 nitroglycerin 不會。

臨床藥理學

nitroglycerin 的主要藥理作用是放鬆血管平滑肌，隨之而來擴張了末梢動脈和靜脈，尤其是後者。靜脈的擴張促進周邊血液匯集及減少靜脈血液回流心臟，從而降低左室舒張末壓和肺毛細血管楔壓（前負荷）。小動脈放鬆全身降低血管阻力、動脈收縮壓和平均動脈壓（後負荷），也會發生對冠狀動脈擴張。前負荷降低、後負荷降低和冠狀動脈擴張的相關重要性仍然不確定。

大多數長期使用的藥物的設計，為持續的提供大於最低有效濃度的血中濃度，這策略不適用於有機硝酸鹽。幾個對照的臨床試驗評估持續給予硝酸鹽的抗心絞痛療效，在大多數的這些試驗中，連續治療 24 小時（或較少）後治療組與安慰劑組沒有區別。試圖逐步上升劑量以克服硝酸鹽耐受性，甚至使用遠遠超過急性的劑量卻仍然失敗。只有當硝酸鹽代謝好幾個小時，抗心絞痛療效才恢復。

藥物動力學: nitroglycerin 的分佈體積約 3 L/Kg, nitroglycerin 的清除非常迅速，血清半衰期約 3 分鐘。觀察到的清除率（接近 1 L/kg/min）大大超過肝血流；肝外代謝的已知位置包括紅血細胞和血管壁。

Nitroglycerin 的第一批代謝產物是無機氮和 1,2 - 和 1,3 - dinitroglycerols。Dinitrates 的血管擴張作用較 nitroglycerin 弱，但它們存在於血清的時間長，在整體 nitroglycerin 治療的貢獻效果未知。Dinitrates 進一步代謝為（無血管活性）mononitrates，最後代謝為甘油和二氧化碳。

為避免對 nitroglycerin 產生耐受性，給藥間隔 10-12 小時是足夠的，尚不清楚更短的間隔是否足夠。一個良好控制的臨床試驗中，受試者接受 nitroglycerin 似乎表現出反彈或療效降低的現象，使他們在每天無藥區間的試驗結束時，其運動耐受性明顯低於安慰劑組。

臨床試驗

尚未見文獻報導有關雙盲、安慰劑對照使用靜脈 nitroglycerin 的臨床試驗，但有很多開放性調查研究的報導，並有一些分散在的研究報告關於在雙盲的情況下對於靜脈注射 nitroglycerin 和 sodium nitroprusside 的比較。

在這些研究中，靜脈注射 nitroglycerin 的治療劑量被發現可降低動脈血壓的收縮壓和舒張壓。心率通常增加，這應該是血壓下降的反射回應。

冠狀動脈灌注壓經常維持。

靜脈注射 nitroglycerin 降低中樞靜脈壓（central venous pressure, CVP），右心房壓力（right atrial pressure, RAP），肺微血管楔壓（Pulmonary capillary wedge pressure, PCWP），肺血管阻力（pulmonary vascular resistance, PVR），全身血管阻力（systemic vascular resistance, SVR）。當這些參數升高，減少他們通常會導致心輸出量上升。反之，當給予患者靜脈注射 nitroglycerin 通常減少心輸出量，但 CVP、RAP、PAP、PCWP、PVR 和 SVR 均正常。

大多數靜脈注射 nitroglycerin 的臨床試驗已簡報；他們通常在單一的手術後跟隨一個血流動力學參數。在一認真研究，為數不多的一個歷時超過幾個小時，連續靜脈注射 nitroglycerin 48 小時後已經失去了幾乎所有的血流動力學作用。

在同一項研究中，患者每 24 輸注 nitroglycerin 12 小時沒有表現出類似的衰減效果。這些結果與一些大型、雙盲、安慰劑對照的其他 nitroglycerin 製劑和其他硝酸鹽的試驗是一致的。

適應症

在手術中或其前後高血壓情況之血壓控制、急性心肌梗塞導致的鬱血性心衰竭、有機硝酸鹽類或 β - 阻斷劑、未產生反應之狹心症、外科手術時用以產生控制性低血壓。

禁忌

有機硝酸鹽的過敏反應是非常罕見的，但他們確實發生。硝酸甘油於 5% 葡萄糖注射液對於病患曾對此藥有過敏反應者是禁忌。

心包填塞、限制型心肌病、或縮窄性心包炎患者，心輸出量取決於靜脈回流。靜脈注射硝酸甘油於這些條件的患者是禁忌。

葡萄糖溶液中對已知對玉米或玉米產品過敏患者可能是禁忌。

警告

Sildenafil 會增加 nitroglycerin 的血管舒張作用，可能導致嚴重的低血壓。其相互作用之時間與劑量的相關性尚未研究。適當的支持治療還沒有研究，但似乎合理的把它用於硝酸鹽過量、中央體積膨脹。

nitroglycerin 很容易被一些塑料吸收，包括聚氯乙烯 (polyvinyl chloride, PVC)、常用的靜脈注射塑料套。當 PVC 管長、流速低、nitroglycerin 濃度高時，nitroglycerin 被吸收增加。研究顯示原硝酸甘油含量 20-60% 備傳送當使用 PVC 管，當於單一輸注時其因素差異，沒有簡單的校正因子可以使用。

PVC 管材已用於大多數已發表的研究 nitroglycerin 靜脈注射，但劑量已經報導通過簡單計算，硝酸甘油的初始濃度乘以溶液的流速。**實際交付的劑量已經減少，有時比那些報導少得多。**

相對不吸收的注射套可供靜脈注射。**如果靜脈注射 nitroglycerin 的給予是經由不吸收的管子，劑量依據以上報導通常會太高。**

一些管內的靜脈過濾器還是會吸收 nitroglycerin，這些過濾器應避免。

無電解質的葡萄糖溶液中不應與一些溶液一起給予，如血液，可能會導致假性凝集或溶血。

靜脈給予溶液可能導致液體超載造成稀釋血清電解質濃度、水份過多和擁擠狀態的肺水腫。稀釋狀態的風險與注射的電解質濃度成反比。超負荷的風險造成周邊擁擠和肺水腫與注射電解質的濃度成正比。

注意事項

一般：

小劑量的 nitroglycerin 甚至可能會出現嚴重低血壓和休克。因此，此藥應謹慎使用於已體積耗盡患者或不管出於什麼原因的低血壓患者。nitroglycerin 誘發的低血壓可能伴隨心動過緩和增加心絞痛。

硝酸鹽的治療可能加重肥厚性心肌病引起的心絞痛。

至於其他劑型 nitroglycerin 的發展，舌下使用 nitroglycerin 的耐受性仍在觀察但有些遲鈍。

長期暴露在未知（大概高）劑量的有機硝酸鹽的工人，耐受性清楚仍在。這些工人如暫時撤回硝酸鹽，有時會發生胸痛、急性心肌梗死，甚至猝死，這些證實存在有真正的身體依賴性。有些臨床試驗心絞痛患者每 24 小時提供 nitroglycerin 12 小時。其中的一些試驗中，硝酸鹽無給藥間隔心絞痛發作已比以前更容易引起治療，患者血流動力學表現出反彈及降低耐受性。這些常規觀察於臨床使用靜脈 nitroglycerin 的重要性是不知道。

低濃度的 5% 葡萄糖硝酸甘油注射液可增加劑量的精密度，但這些濃度增加必須交付給病人的總液量。所有液體負荷可能是一個主要的考慮因素會損害患者心臟，肝臟，和/或腎臟的功能。

5% 葡萄糖硝酸甘油注射液應只能經過輸液泵給予，以保持恆定輸注速率。於冠脈內注射 5% 葡萄糖硝酸甘油注射液還未研究。

含葡萄糖溶液應謹慎使用於臨床已知的糖尿病患者。

- 取用時：1) 運輸過程中，容器可能因受擊、震動，而致產生破裂、縫隙或瓶塞鬆動，若發生有上述情形時，請勿使用。2) 若藥液有不澄清、變色、異物或其他異常現象時，請勿使用。
- 輸液套選用及插入法：1) 請依輸液套使用方法正確使用。2) 請使用附有過濾裝置之輸液套，導入針應以垂直方式插入橡皮塞，插入後請勿扭轉，以免因針割（Coring）產生碎片。3) 使用前請再檢視，確定無異物後，方可使用。

實驗室檢查：

當病人靜脈給予 nitroglycerin，其內的丙二醇含量會因為甘油氧化酶的存在而檢測到血清中甘油三酯升高的錯誤結果。

藥物相互作用：

硝酸甘油的擴血管作用可能加成其他血管擴張劑之作用。併用鈣通道阻滯劑和有機硝酸鹽曾發生姿態性低血壓。在某些患者，靜脈給予硝酸甘油會干擾肝素的抗凝血作用。在接受靜脈注射硝酸甘油病人，併用肝素治療應當遵循頻繁的測量凝血活酶作用時間。以相同輸液器給予 5％葡萄糖硝酸甘油注射液和血液可能導致假性凝血和溶血。一般而言，5％葡萄糖硝酸甘油注射液不應與任何藥物混用。

致癌，致突變，繁殖力繁殖力損害

硝酸甘油注射給予動物的致癌性研究尚未被執行。

大鼠給予膳食硝酸甘油高達 434 毫克/公斤/天 2 年產生劑量相關的纖維化和肝腫瘤的變化，包括癌以及睪丸間質細胞腫瘤。在高劑量，對肝癌的發生率在兩性分別為 52％比0％(對照組),而睪丸腫瘤的發生率分別為 52％比8％(控制組)。於小鼠膳食中加入 1058 毫克/公斤/天的硝酸甘油則未發現腫瘤形成。

硝酸甘油在兩個不同實驗室的 Ames 試驗中表現具弱致突變性。然而，沒有證據表明在致死試驗與體內雄性大鼠治療劑量高達約 363 毫克/公斤/天、口服或在體外大鼠和狗組織細胞遺傳學試驗有致突變作用。

在一個三代的生殖研究，大鼠接受含硝酸甘油飲食的劑量高達約 434 毫克/公斤/天於交配前的 F0 代，並連續給藥至成功產生 F1 和 F2 代長達六個月。在所有配對中，給予高劑量 nitroglycerin 會降低無論雌性或雄性動物的進食量和體重。對於 F0 代的生育沒有看到具體的影響。在雄性高劑量組，nitroglycerin 顯示後代不孕症乃由於增加組織的間質細胞和無精子發生所致。在這三代研究沒有發現明確致畸證據。

妊娠：

妊娠 C 類：尚未進行硝酸甘油注射液的動物畸胎研究。在大鼠和家兔進行局部硝酸甘油軟膏的畸形研究,劑量分別高達 80 毫克/公斤/日和240 毫克/公斤/天，在母體或胎兒均無毒性作用。由於在懷孕婦女沒有足夠和良好的對照研究。硝酸甘油應只有在確實需要才能給予孕婦。

哺乳母親：

目前還不知道硝化甘油是否會由人乳中排出。因為許多藥物由人乳中排出，所以硝酸甘油給予一個哺乳婦女應謹慎小心。

兒童用藥：

兒童患者的安全性和有效性尚未建立。

老年用藥：

硝酸甘油的臨床研究沒有包括足夠數量的受試者年齡在 65 歲及以上，以確定它們是否與年輕患者有不同的反應。其他臨床經驗報告，並未發現老人和年輕的患者之間有反應的差異性。一般情況下，老年患者應謹慎選擇劑量，通常從劑量範圍的低劑量開始，可反映更大的降低頻率於肝、腎或心臟功能，和伴隨疾病或併用藥物治療。

不良反應

硝酸甘油的不良反應一般與劑量有關，幾乎所有硝酸甘油的這些反應與血管擴張有關。頭痛，可能是嚴重的，是最常見的副作用。頭痛可能因每天劑量一再發生，特別是在較高的劑量。偶爾也可能因血壓的變化而發生短暫的頭暈。低血壓非經常發生，但在某些病人可能嚴重到足以停止治療。已報導有暈厥、漸強型心絞痛、反彈型高血壓，但並不常見。對硝酸甘油的過敏反應也少見，這些案件絕大多數為患者接受硝酸甘油軟膏或貼布所產生的接觸性皮炎或固定藥疹。已經有幾個真正的過敏性反應的報告，這些反應並可能出現在以任何方式給予硝酸甘油的患者。極少數情況下，似乎正常病人給予普通劑量的有機硝酸鹽引起高鐵血紅蛋白血症。如此罕見的高鐵血紅蛋白血症於這些劑量的進一步討論其診斷和治療被延遲（見過量）。沒有數據估計 5％葡萄糖硝酸甘油注射液的不良反應頻率。

過量

血流動力學的影響：服用硝酸甘油過量的結果會促使血管擴張、靜脈池、減少心輸出量和低血壓。

這些血流動力學的變化可能表現出包括顱內壓增高，與任何或所有持續性搏動性頭痛，精神錯亂，和中度發熱，眩暈，心悸，視力障礙，噁心和嘔吐（可能有絞痛，甚至血性腹瀉）;暈厥（尤其是在直立的姿勢）;空氣飢餓和呼吸困難，後來其次是減少通氣努力;出汗，皮膚或沖洗或冷，濕冷，心臟傳導阻滯和心動過緩，癱瘓，昏迷，抽搐和死亡。

實驗室測定血清中 nitroglycerin 及其代謝產物濃度沒有被廣泛使用，而在任何情況下這些測定並沒有建立角色於管理硝酸甘油的過量。沒有生理演習數據（如改變尿液 pH 值）可能加快硝酸甘油及其活性代謝物的排除。同樣，如果有的話，不知道這些物質是否可以有效地藉由血液透析排出體外。

已知對沒有硝酸甘油的血管擴張作用沒有特殊的拮抗劑，並無藥物可以針對於硝酸甘油的過量的治療。由於硝酸甘油過量導致低血壓的結果會造成靜脈擴張、動脈血容量減少，在這種情況下審慎的治療以直接增加中央液量。被動性抬高病人的腿可能就足夠了，但靜脈滴注生理鹽水或類似的液體也可能是必要的。使用腎上腺素或其他動脈血管收縮劑在此設置可能會弊多於利。腎臟疾病或充血性心力衰竭患者，治療造成中央體積膨脹並非沒有危險。

治療患者硝酸甘油服用過量可能是微妙和困難，侵入性的監測可能是必需的。

高鐵血紅蛋白血症：硝酸甘油代謝過程解放硝酸根離子可以氧化成高鐵血紅蛋白血紅蛋白。即使患者完全沒有細胞色素 b5 還原酶的活性，然而，即使假設硝酸鹽基硝酸甘油進行定量應用於氧化血紅蛋白，約 1 毫克/公斤的硝酸甘油方可產生具有臨床意義的（≥10％）高鐵血紅蛋白血症。患者具有正常的還原酶功能會有意義的產生高鐵血紅蛋白應，應要求更高劑量的硝酸甘油。

在一項研究中，36 位患者接受 2-4 週的連續 3.1 至 4.4 毫克/小時的硝酸甘油治療，測定平均高鐵血紅蛋白濃度 0.2%;可與平行觀察到接受安慰劑的病人做比較。

儘管這些觀察，有一些報導高鐵血紅蛋白血症與中度的有機硝酸鹽過量有關。受影響的病人沒有被認為是異常敏感的。

高鐵血紅蛋白的濃度可以從大多數臨床實驗室得到。診斷應被查覺當患者表現出氧氣輸送受損儘管有足夠的心輸出量和動脈氧分壓。典型的變性血紅素血症的血液被描述為巧克力棕色，於空氣中暴露無顏色變化。

當診斷出高鐵血紅蛋白血症，治療的選擇是靜脈注射 1-2 毫克/公斤的 methylene blue。

劑量和用法

5％葡萄糖硝酸甘油注射液是用於以無菌設備靜脈注射。只能通過輸液泵給藥以保持恆定輸注速率。失去真空的容器或其中可見顆粒物則不應該被使用。

劑量受使用輸液器的類型所影響（見警告）。雖然發表的研究一般成人開始劑量已經是 25 微克/分以上，但這些研究因為使用 PVC 管材，所以交付的劑量應小於那些報導。**當使用不會吸收的管路，劑量必須減少。**

即使使用不會吸收的管路，產生作用的劑量於病人間的差別很大。患者有正常或偏低左心室充盈壓（如患者有無發症的心絞痛）可充分回應於小於 5 微克/分，而其他患者可能需要一個劑量或兩個劑量甚至更高。於所有接受這種藥物的患者持續監測血壓和心率是必要的，在許多情況下，入侵監測肺毛細血管楔壓也將顯示。

低濃度的 5％葡萄糖硝酸甘油注射液增加劑量的精密度，但增加了交付給病人的總液量。患者給予的總液量應終合考慮影響心臟功能、肝臟和/或腎臟受損等因素。必要的流量與劑量濃度見表 1。

使用非吸收管材，成人 5％葡萄糖硝酸甘油注射液初始劑量應該是 5 微克/分。隨後依據臨床效果滴定，因可看到部分作用，當隨劑量遞增時越加謹慎。初始滴定應為 5 微克/分,每隔 3 至 5 分鐘增量。如果在 20 微克/分沒有觀察到反應，可以增量 10，甚至 20 微克/分。一旦可觀察到血流動力學反應，劑量遞增應更小，更少頻率。

注射藥物應於給藥前檢查藥品目測顆粒物和變色，當溶液和容器允許。

不要於 5％葡萄糖硝酸甘油注射液添加其他藥物。

不要使用，除非存在真空和溶液是澄清的。

所需的劑量（微克/分）	必要流速（mL/hr*）
5	1.5
10	3.0
15	4.5
20	6
30	9
40	12
50	15
60	18
80	24
100	30
120	36
140	42
160	48
180	54
200	60
240	72
280	84
320	96
500	150
*設定產生 60 滴/毫升，1 毫升/小時 = 1 滴/分鐘。	

包裝：250、500 毫升，玻璃瓶裝。

儲存：30℃ 以下。

有效期限：標示在瓶身。

委託者 歐舒邁克有限公司 新北市新店區中正路 487-4 號 8F
製造廠 濟生化學製藥廠股份有限公司 新竹縣湖口鄉新竹工業區實踐路 3 號