舒心痛 0.1% 注射液
Isoket Solution 0.1%, Solution for infusion

衛署藥輸字第 024062 號
本藥限由醫師使用

定性與定量組成
每安瓿 ISOKET 0.1%注射液中含有 10 毫克溶於 10 毫升生理食鹽水的 isosorbide dinitrate。

劑型
注射液劑。本藥劑為透明、無色之液體。

臨床特性
【適應症】
治療狹心症之發作。

【劑量與用法】
用法用量
可依病人的反應調整劑量。一般而言，每小時投藥 2-7 mg 為適當劑量。雖然有時必需投以高劑量達每小時 10mg。
建議濃度
5 支 10 ml 安瓿的 ISOKET 0.1%注射液應以適當溶液，如氯化鈉注射液、葡萄糖注射液、林格氏液或白蛋白溶液(參閱使用及操作說明)稀釋至 500 ml，最終濃度為 100 μg/ ml。如有必要降低液體攝取，可增加輸注液濃度，以 10 支 10 ml 安瓿的 ISOKET 0.1%注射液加入適當溶液稀釋至 500 ml，最終濃度為 200 μg/ ml。ISOKET 0.1%注射液在包裝開啟後應立即加入輸注液中。混合稀釋的過程應保持無菌操作。
ISOKET 0.1%注射液建議劑量表：

100 μg/ml: 5 支安瓿稀釋至 500 ml 流速		ISOKET 劑量	200 μg/ml: 10 支安瓿稀釋至 500 ml 流速	
μdrops/min ml/hour	drops/min	mg/hour	μdrops/min ml/hour	drops/min
10	3-4	**1**	5	1-2
20	7	**2**	10	3
30	10	**3**	15	5
40	13	**4**	20	7
50	17	**5**	25	8
60	20	**6**	30	10
70	23	**7**	35	12
80	27	**8**	40	13
90	30	**9**	45	15
100	33	**10**	50	17

1 ml 約等於 60 滴小兒使用的微滴，相當於 20 滴標準滴
以上劑量表係說明以最終濃度 100 μg/ml 或 200 μg/ml 的藥液投藥，欲達到一定劑量的 ISOKET (mg/hour)的建議輸注方式。
例如：
劑量非常容易換算，如果病人需以每小時 6 mg ISOKET 之劑量投藥，使用 100 μg/ml 的藥液，則應該以每分鐘 60 微滴(相當於每小時 60 ml)，或每分鐘 20 滴的流速給藥。如有必要限制病人液體攝取量，相同劑量(每小時 60 mg)的 ISOKET 可使用 200 μg/ml 藥液，每分鐘 30 微滴(相當於每小時 30 ml)，或每分鐘 10 滴的流速給藥。
給藥方式
ISOKET 0.1%注射液之原包裝係為高濃度藥品，不得直接注射給藥。給藥前應以適當的輸注液如氯化鈉或葡萄糖溶液加以稀釋(參閱使用及操作說明)。調配妥當的 ISOKET 藥液應以靜脈輸注給藥，或輔以注射幫浦。在給藥期間應密切注意病人的血壓及脈搏，並且依照病人的反應調整劑量。稀釋用的輸注液應先扣除 ISOKET 0.1%注射液的等量藥液容積，再配置成最終濃度的藥劑。
兒童用藥
本藥使用在兒童的療效和安全性尚未確認。
肝、腎功能不全
重度肝、腎功能不全的病人，必須謹慎使用 isosorbide dinitrate (參閱警語及注意事項)。

【禁忌】
Isosorbide dinitrate 禁用於下列病人：
- 已知對於本藥活性物、賦形劑任何成分或其他硝酸鹽類及亞硝酸鹽類過敏者
- 心充填壓低弱
- 阻塞性肥厚心肌症
- 窄縮性心包膜炎
- 心包填塞
- 心因性休克(除非已採取某些方法來維持適當的舒張壓)
- 循環衰竭
- 主動脈瓣及/或二尖瓣狹窄
- 嚴重低血壓(收縮壓低於 90mmHg)
- 頭部創傷及腦出血

- 伴有顱內壓升高現象的疾病
- 顯著貧血
- 血容積不足
- 閉角性青光眼，可能導致眼壓升高
- 正在使用第五型磷酸二脂酶抑制劑(例如：sildenafil、tadalafil、vardenafil) (參閱警語及注意事項；藥物交互作用)
- 正在使用可溶性鳥苷酸環化酶促進劑 riociguat 的病人(參閱藥物交互作用)

【警語及注意事項】

醫療監督

對患有下列症狀的病人，使用isosorbide dinitrate時應謹慎，並應在有醫療監督的情況下使用：

- 甲狀腺功能低下
- 體溫過低
- 營養不良
- 嚴重肝臟疾病或腎臟疾病
- 姿勢性(orthostatic)症候群

耐藥性

曾有發生耐藥性(療效降低)及與其他硝酸鹽類藥物發生交叉耐藥性(在先前曾使用另一種硝酸鹽類藥物的情況下，療效會降低)的報告。為防止療效降低或喪失，應避免持續使用高劑量。

血壓及心跳速率監測

一定要持續監測血壓與脈搏，並視病人的反應調整劑量。

缺氧

在 isosorbide dinitrate 治療期間，可能會出現暫時性的血氧不足，此乃肺泡區的血流量相對再分配致通氣不足所致。特別是患有冠狀動脈疾病的病人，甚至可能會引發心肌缺氧。

含磷酸二酯酶抑制劑的藥物

正在接受 isosorbide dinitrate 作維持治療的病人應被告知不可併用含磷酸二酯酶抑制劑的藥物(例如 sildenafil, tadalafil, vardenafil)。以 isosorbide dinitrate 治療時，不得再使用含磷酸二酯酶抑制劑的藥物(例如 sildenafil, tadalafil, vardenafil)而被干擾，因為如此一來，引發心絞痛發作的風險會增加(參閱禁忌；藥物交互作用)。

不得讓近期曾使用磷酸二酯酶抑制劑(例如 sildenafil, tadalafil, vardenafil)的病人，投予 isosorbide dinitrate 供急性治療。應提醒使用 isosorbide dinitrate 急性治療的病人，不可使用含磷酸二酯酶抑制劑的藥物(例如 sildenafil, vardenafil, tadalafil)。

【藥物交互作用】

第五型磷酸二脂酶抑制劑(Phosphodiesterase-5 inhibitors)

第五型磷酸二脂酶抑制劑(phosphodiesterase-5 inhibitors)，例如 sildenafil，會增強 isosorbide dinitrate 的降血壓作用。這可能導致危及生命的心血管併發症。因此，isosorbide dinitrate 不可供正在服用第五型磷酸二脂酶抑制劑的病人使用(參閱禁忌；警語及注意事項)。

降血壓藥物

併用降血壓藥物，例如 β-阻滯劑、鈣拮抗劑、血管擴張劑等，及/或酒精時，可能會增強 Isosorbide dinitrate 的降血壓作用。這也可能發生於併用神經鬆弛劑及三環抗憂鬱劑。

Dihydroergotamine

文獻顯示當與 dihydroergotamine 併用時，isosorbide dinitrate 可能會增加 dihydroergotamine 的血中濃度及其對升高血壓的作用。

Riociguat

Isosorbide dinitrate (ISDN)禁止與 riociguat (一種可溶性鳥苷酸環化酶促進劑)同時使用(參閱禁忌)，因為併用會引發低血壓(參閱不良反應)。

【懷孕與授乳】

生育力

無相關資料。

懷孕

只有在醫師認為治療的潛在效益超越可能之風險的情況下，才可於懷孕期間使用isosorbide dinitrate。

目前並無任何已發表的資料顯示在懷孕期間使用isosorbide dinitrate可能會造成不良的影響。不過，用於孕婦的安全性也尚未確立。

授乳

只有在醫師認為治療的潛在效益超越可能之風險的情況下，才可於授乳期間使用isosorbide dinitrate。

現有的數據不確定或不足以確認在授乳期間使用本藥時對嬰兒的風險。有數據顯示，硝酸鹽會被排泄至母乳中，而可能導致嬰兒變性血紅素血症(methaemoglobinemia)。Isosorbide dinitrate和其代謝產物在人類母乳的排泄程度尚未確定。因此，當給予授乳婦女使用本藥時應謹慎。

【執行任務所需之判斷、運動及認知能力】

如同其它會影響血壓的藥物，應告知病人使用isosorbide dinitrate時若發生頭暈或相關症狀時，不應開車及操作機械。

Isosorbide dinitrate可能會影響病人的反應性，使其駕駛或操作機械的能力減弱。若與酒精併用，此反應會增強。

【不良反應】

下列不良反應乃依 MedDRA 身體系統器官分類(System Organ Class)及頻率來表示。

頻率的定義為：

極常見 ≥1/10

常見 ≥1/100 to <1/10

不常見 ≥1/1000 to <1/100

罕見 ≥1/10000 to <1/1000

極罕見 <1/10000
未知（無法由現有數據推算).
神經系統異常：
*極常見：*頭痛(頭痛的發生率隨持續用藥的時間逐漸減少)
*常見：*眩暈、嗜睡
心臟系統異常
*常見：*反射性心博過速
*不常見：*嚴重低血壓可能引起心絞痛症狀惡化，參閱警語及注意事項。
血管方面異常
*常見：*站立態低血壓
*不常見：*虛脫(有時候會伴有緩慢性心律不整及暈厥)，參閱警語及注意事項。
*未知：*低血壓
胃腸道異常
*不常見：*噁心、嘔吐
*極罕見：*胃灼熱
皮膚及皮下組織異常
*不常見：*過敏性皮膚反應(如皮疹)、潮紅
*極罕見：*血管性水腫、史帝芬-強生症候群(Stevens - Johnson syndrome)
*未知：*脫落性皮膚炎
全身性障礙及給藥部位狀況
*常見：*虛弱感
有機硝酸鹽類引起的低血壓反應包括噁心、嘔吐、坐立不安、臉色蒼白及汗液過度分泌。

【過量】
症狀及癥候
可能出現的症狀包括血壓低於 90mmHg、臉色蒼白、出汗、脈搏微弱、心博過速、姿勢性頭暈、頭痛、無力、頭暈、噁心、嘔吐、腹瀉。
使用其它有機硝酸鹽類的病人曾被報告發生變性血紅素血症(methaemoglobinaemia)。
Isosorbide dinitrate 在生物轉化的過程中，亞硝酸根離子會被釋放出來，因此可能導致變性血紅素血症及發紺，伴隨呼吸急促、焦慮、喪失意識與心搏停止。當 isosorbide dinitrate 過量時，不排除會發生這些不良反應。
在非常高劑量下，可能會使顱內壓升高而可能導致腦部症狀。
處置
一般處置：停止用藥。
發生硝酸鹽類相關性低血壓的處置：讓病人仰臥並抬高双腿(頭低腳高姿勢)；供應氧氣；增加血漿容積(靜脈輸液)，特定的休克治療(將病人移送至加護病房)。
特殊處置：如果血壓非常低時，應調升血壓；升壓劑(vasopressors)只能在病人對適當的輸液急救(fluid resuscitation)無反應時，才能給予。
變性血紅素血症的處置：採取還原療法，可選擇維生素 C、亞甲基藍或甲苯胺藍；供應氧氣(如有需要)；採取人工換氣。
復甦措施：若呼吸和循環停止的情況下，應立即採取復甦措施。
應依照臨床必要的治療或國內毒藥物諮詢中心的建議做進一步的處置。

【臨床藥理學】
藥效學
藥理分類
用於心臟疾病的血管擴張劑，有機硝酸鹽類。
ATC 代碼: C01DA08
作用機轉及藥效作用
Isosorbide dinitrate 是一種有機硝酸鹽，與其它作用於心臟的硝酸鹽類藥物相同，屬於血管擴張劑。
它產生降低左心室和右心室舒張末期壓力的效果遠大於降低全身性動脈壓力，因此可降低心臟的後負荷以及特別是前負荷。
Isosorbide dinitrate 會影響心肌缺血時的氧氣供應，此乃由於其對大量的心外膜血管選擇性擴張，導致沿側支通道(collateral channels)和從心外膜到心內膜區域的血流重新分布。
Isosorbide dinitrate 藉增加靜脈容量，使血液匯流至周邊靜脈，從而降低心室容量和心壁擴張以至減少心肌對氧的需求。
藥物動力學
代謝及排泄
Isosorbide dinitrate (ISDN)以很短的半衰期(大約 0.7 小時)由血漿中被排泄。如同所有的有機硝酸鹽類藥物，isosorbide dinitrate 的代謝降解是經由脫硝與葡萄糖醛酸化作用而發生。代謝產物的形成速率已被計算出，isosorbide-5-mononitrate (IS-5-MN)為 0.27 h^{-1}，isosorbide (IS)為 0.16 h^{-1}。IS-5-MN 及 IS-2-MN 是首度代謝產物，亦具有藥理活性。IS-5-MN 被代謝為 isosorbide 5-mononitrate-2-glucuronide (IS-5-MN-2-GLU)。IS-5-MN-2-GLU 的代謝半衰期(大約 2.5 小時)比 IS-5-MN (大約 5.1 小時)短。ISDN 的代謝半衰期最短，而 IS-2-MN 則介於其間(大約 3.2 小時)。
臨床研究
無相關資料
非臨床特性
急毒性
Isosorbide dinitrate 的急毒性與其強力的藥效學作用有關。動物試驗的結果顯示未稀釋的 isosorbide dinitrate 溶液具良好的局部耐受性。
慢性毒性
在大鼠及犬類所做的慢性口服毒性研究結果顯示，當血中濃度相當於超過人體的最高濃度時，亦即與臨

床使用狀況有些許關聯性之情況下，發現有毒性反應，包括中樞神經系統的症狀和肝臟重量增加。
生殖研究
動物研究顯示 isosorbide dinitrate 並無致畸胎性。在動物母體高毒性口服劑量下，isosorbide dinitrate 和胚胎植入後失敗率的增加與胎兒存活率降低有關聯。
致突變性
在許多的活體內及體外測試均未曾發現致突變性。
致癌性
針對大鼠所作的長期研究顯示無致癌性。

藥劑學特性

【賦形劑】
Sodium chloride, water for injections, sodium hydroxide (調整 pH 值之用), hydrochloric acid (調整 pH 值之用)

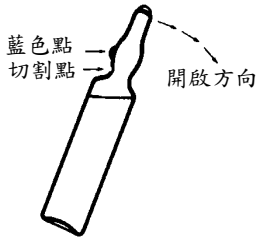
【有效期限】
有效期限五年。
本藥在開封後必須立即使用，若有剩餘應丟棄。
本藥稀釋後，在 2-8℃下，其 24 小時的化學和物理性的使用中安定性已被證明。
由微生物學的觀點來看，當本藥開封/稀釋後必須立即使用。如果不立即使用，除非混合稀釋的操作是在已驗證之無菌環境下進行，否則操作者應注意使用前的 in-use 保存時間和環境條件，通常在 2-8℃下不得超過 24 小時。

【儲存條件】
原包裝：請於 30℃以下儲存。

【包裝含量】
10 ml 安瓿：每包裝內含有 10 支 ISOKET 0.1% (10 mg/10 ml)安瓿。
此溶液 1 毫升含有 1 毫克 isosorbide dinitrate。

【相容性】
應避免使用 polyvinyl chloride (PVC)或 polyurethane (PU)材質的裝置與容器，因為主成分會被吸附而明顯失效，且因吸附的量尚未被確認而無法據以計算調整病人的給藥量。
除了〔使用及操作說明〕中所列者，本藥不可與其它藥物混合。

【使用及操作說明】
本藥所含主成分為過飽和狀態，因此，未稀釋下可能會發生結晶化的現象。若發現結晶，不使用較安全。
本藥開封後，必須在無菌條件下馬上進行稀釋。稀釋後的溶液應立即使用。若瓶內有剩餘應丟棄。
本藥含有 isosorbide dinitrate，溶於等張溶液，與醫院常用的輸注溶液都相容，如生理食鹽水、葡萄糖溶液(dextrose solution, 5-30% glucose solution)、林格氏液(Ringer's solution)以及白蛋白溶液。目前為止並未發現不能相容的報告。
本藥適用於玻璃輸注瓶、聚乙烯(polyethylene, PE)、聚丙烯(polypropylene, PP)和聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)材質的輸注裝置。Isosorbide dinitrate 也可以緩慢的用針筒式幫浦給藥，其可為玻璃或塑膠針筒。
配製方法範例：
如欲配製每小時 6 mg 的劑量，則在無菌環境下將 50 ml 的 ISOKET 0.1% 注射液加入 450 ml 適當的輸注溶液中。配製成的 500 ml 混合溶液內含有 100 ug/ml (1 mg/10ml)的 isosorbide dinitrate。以每小時 60 ml 的輸注速率(相當於每分鐘 60 滴小兒使用的微滴，或每分鐘 20 滴標準滴)，即可得到所需要的每小時 6 mg 之劑量。
當需要降低液體攝取量時，則將 100 ml 的 ISOKET 0.1% 注射液用適當的輸注溶液稀釋至 500 ml。此時，配製成的混合溶液中則含有 200 ug/ml (2 mg/10ml)的 isosorbide dinitrate。以每小時 30 ml 的輸注速率(相當於每分鐘 30 滴小兒使用的微滴，或每分鐘 10 滴標準滴)，即可得到所需要的每小時 6 mg 之劑量。
當病人有嚴格限制液體攝取量時，建議將 ISOKET 0.1% 注射液稀釋 50%，配製成 0.5 mg/ml 的溶液使用。



本安瓿頸部藍色點標示附近有一切割點。使用前不需以其他器具挫斷瓶頸，僅需依圖示方向自藍色點折斷瓶頸即可。

版本編號：NCDS 05
版本日期：21 July 2017

製造廠：Ever Pharma Jena GmbH
廠　址：Otto-Schott-Straße 15, 07745 Jena, Federal Republic of Germany
包裝廠：Aesica Pharmaceuticals GmbH
廠　址：Mittelstr 15, D-40789 Monheim, Federal Republic of Germany
藥　商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司
地　址：台北市忠孝西路一段六十六號二十四樓

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies
©2017 GSK group of companies or its licensor