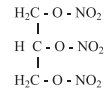
1. 藥品名稱
Nitrostat

2. 性狀
本品是一穩定硝化甘油舌下錠。每錠含有0.6毫克的nitroglycerin (參閱**6.1 賦形劑**清單)。
Nitroglycerin爲有機硝酸鹽，作爲血管舒張劑。其化學名爲1,2,3 propanetriol trinitrate，分子式爲$C_3H_5N_3O_9$，化學結構式爲：



3. 劑型
Nitroglycerin爲含量0.6毫克的扁平白色圓形錠劑。

4. 臨床特性
4.1 適應症
狹心症之治療及預防
說明
Nitroglycerin能有效緩解及預防因冠心病引起之心絞痛急性發作。
4.2 用法用量
本藥須由醫師處方使用。
當急性心絞痛第一徵象發作時，迅速將一粒耐絞寧®錠至於舌下或口腔頰中，使其溶化吸收。在症狀緩解前，每隔5分鐘重複服用一粒。若在15分鐘內服用三粒後仍舊疼痛則應立即就醫。Nitrostat®作爲預防使用時，則在從事可能引起心絞痛發作的活動前5~10分鐘服用。
急性心絞痛發作時，最好休息並採取坐姿服用。
用於腎功能不全患者
腎衰竭患者不須調整劑量。
用於兒童
使用於兒童的安全性與療效尚未確立。
用於老人
臨床研究中並未囊括足夠65歲或以上的老人數，因而無法判定老年人的反應是否異於年輕人。其他臨床經驗報告也未在老年人與年輕人之間發現反應的差異。一般而言，用於老年人應謹慎選擇劑量，通常由低劑量範圍開始，因爲此類患者常發生肝、腎、心臟功能減退、伴隨其他疾病或服用他種藥物。

4.3 禁忌
嚴重貧血、顱內壓升高、以及對nitroglycerin或其成分或其他硝酸鹽(nitrates)或亞硝酸鹽(nitrites)過敏之患者。
Nitroglycerin禁止用於正在使用第五型磷酸二酯酶(PDE5)抑制劑如sildenafil citrate (Viagra)的患者，因爲sildenafil citrate (Viagra)會加強硝酸鹽的降壓作用。
正服用可溶性鳥嘌呤核苷酸環化酶(GC)刺激劑(例如riociguat)之患者，請勿合併使用nitroglycerin，可能導致低血壓。
4.4 警語與注意事項
血液動力學作用
Nitroglycerin舌下錠對急性心肌梗塞(MI)或充血性心衰竭(CHF)患者的益處尚未確立。如果在這些情況下使用nitroglycerin，必須特別注意監測其血液動力學或臨床狀況，因有引起低血壓及心搏過速的可能。
低劑量也可能會引起嚴重的低血壓，此現象在站立時特別容易發生。脫水或低收縮壓的患者應謹慎使用本藥。
心臟作用
硝酸鹽治療可能會使肥厚性心肌病變引起的狹心症更加惡化。
Nitroglycerin引起的低血壓可能會伴隨反向性的心搏徐緩和狹心症發作出現。
硝酸鹽耐藥性與依賴性
Nitroglycerin本身可能出現對血管和抗狹心症作用的耐藥性，而此藥品和其他硝酸鹽及亞硝酸鹽的交叉耐藥性也可能會產生。對其他劑型的nitroglycerin產生耐藥性時，nitroglycerin舌下錠對於運動耐受性雖仍有作用，但會稍稍減弱。工廠工人長期暴露在未知劑量的有機硝酸鹽下(可能是高劑量)，耐藥性發生之情況頗爲罕見。然而由這些工人在暫時停止暴露於硝酸鹽時會有胸痛、急性心肌梗塞(MI)，甚至猝死等事件之發生，證明本藥品有生理依賴性存在。
一般：
使用本藥品時應以最低有效劑量來緩解心絞痛之急性發作。過度使用可能會導致耐藥性的產生。
本劑只能以口腔及舌下使用，不可吞服。(參閱**6.6 棄置與其他處理特殊注意事項**)
若發生視力模糊或口乾現象則應停藥。使用過量的nitroglycerin可能會引起嚴重頭痛。
患者用藥資訊
本劑不可吞服，只能經舌下或口腔投與。使用nitroglycerin錠時最好坐下，以免因頭暈而跌倒。用藥後可能立即發生頭痛(可能很嚴重)之現象。這種頭痛可能是本藥在患者體內產生作用的指標。
Nitroglycerin置於舌下時可能會有灼燒或刺痛感，但此種感覺並不能用來作爲判定藥品是否有效的可靠依據。
Nitroglycerin應置於原玻璃容器內，並將瓶蓋蓋緊，儲存於乾燥室溫環境中。瓶子開啓後應丟棄內附棉花。
4.5 藥物交互作用
PDE5抑制劑：Nitroglycerin禁止用於正在使用第五型磷酸二酯酶(PDE5)抑制劑如sildenafil citrate (Viagra)的患者，因爲sildenafil citrate (Viagra)會加強硝酸鹽的降壓作用。(參閱**4.3 禁忌**)
酒精：硝酸鹽與酒精同時服用時，可能會引起低血壓。
降血壓藥：硝酸鹽與降血壓藥物、乙型交感神經阻斷劑、phenothiazines，或其他已知會導致低血壓的藥物同時使用時，應觀察是否有加成的(additive)降壓效果。曾有報告指出鈣離子拮抗劑和硝酸鹽同時服用，會引起嚴重的姿勢性低血壓。可能需要調整其中任一類藥物的劑量。
Aspirin：Aspirin可能會使舌下nitroglycerin的清除率降低，及促進其血液動力學方面的作用。
硝酸鹽：長效型硝酸鹽可能會降低舌下nitroglycerin的治療效果。(參閱**4.4 警語與注意事項—硝酸鹽耐藥性與依賴性**)
Alteplase：靜脈投與nitroglycerin會降低alteplase (一種組織胞漿素原活化劑(TPA))的血栓溶解作用。因此當患者接受alteplase治療時，使用nitroglycerin舌下錠應謹慎小心。
肝素(Heparin)：靜脈注射nitroglycerin會降低肝素(heparin)的抗凝血作用，因此當患者同時接受肝素(heparin)及靜脈投與nitroglycerin時，應監測其活化部分凝血質時間(aPTTs)。此作用在單次投與nitroglycerin舌下錠時是否發生仍未知。
抗膽鹼激素性藥物：抗膽鹼激素性藥物和三環抗憂鬱藥(例如amitriptyline、desipramine、doxepin)可能會引起口乾及唾液分泌減少，使nitroglycerin舌下錠不易溶解。利用嚼口香糖刺激唾液分泌或人工唾液可有效幫助nitroglycerin的溶解。
麥角生物鹼：口服投與nitroglycerin能明顯降低dihydroergotamine的首渡效應，進而增加其口服生體可用率。Ergotamine會引起心絞痛，因此正在使用nitroglycerin舌下錠的患者應避免服用ergotamine及其相關藥物，或在無法避免併服時，監測其麥角中毒症狀。
與檢驗的交互作用
硝酸鹽可能會干擾Zlatkis-Zak呈色反應，而造成血中膽固醇降低的錯誤報告。
4.6 生育力、懷孕與授乳
生育力
參閱**5.3 臨床前安全性資料**。
懷孕
尚未對舌下nitroglycerin進行動物生殖及致畸性試驗。由飲食給予nitroglycerin的嚙齒類動物研究未顯示清楚的致畸性證據。目前針對孕婦尚無足夠完整且控制良好的研究，懷孕婦女應只有在對母親的潛在效益超過對胎兒的潛在風險時方可使用nitroglycerin。
授乳
尚未確定nitroglycerin是否會分泌於乳汁中。由於許多藥品會分泌於乳汁，因此授乳婦女使用nitroglycerin時須謹慎。
4.7 對駕駛與機械操作能力之影響
Nitroglycerin可能會引起頭暈、眩暈及昏厥。對於nitroglycerin的血管舒張作用異常敏感的患者，應該避免從事可能如開車或操作機器等有危險的工作，除非已經知道本藥不會影響他們從事這些活動的能力。
4.8 不良反應
神經系統障礙：服用本劑後可能立即引起頭痛。曾有因硝酸鹽的血管舒張作用而導致昏厥的報告。
心臟障礙：反向性心搏徐緩和心絞痛頻率增加。(參閱**4.4 警語與注意事項—心臟作用**)
血管障礙：偶而會發生眩暈、頭暈、虛弱、心悸和其他姿勢性低血壓表徵，尤其是站立不動的患者；有些患者在治療劑量下就對硝酸鹽的降壓反應異常敏感，而有噁心、嘔吐、虛弱、發汗、蒼白和昏厥等症狀；潮紅。
皮膚與皮下組織障礙：藥物疹、剝落性皮膚炎、葦麻疹。
4.9 過量
舌下投與nitroglycerin之後，催吐和活性炭等療法並沒有價值。治療應依以症狀性和支持性治療法爲主，應該著重於低血壓和可能發生的變性紅血球血症(methemoglobinemia)之處置。
血流動力學作用
硝酸鹽過量的反應通常是硝酸鹽引起血管舒張、靜脈鬱積血量增加、心輸出血量減低及低血壓。這些血流動力學變化的表現可能相當多變，包括顱內壓升高、伴隨持續的搏動性頭痛、精神紊亂、中度發燒、眩暈、心悸、心搏過速、視力障礙、噁心嘔吐(可能伴隨腹絞痛，甚至出血性腹瀉)、昏厥(特別在站立時)、呼吸困難等症狀，隨後會出現呼吸動作減少、出汗、皮膚潮紅或濕冷、心臟傳導阻斷、心搏徐緩、麻痺、昏迷、痙攣、變性紅血球血症及死亡。
生理上改變(例如：改變尿液的pH值)或血液透析是否能加速nitroglycerin及其活性代謝產物的排除仍不得而知。迄今尚無特定的拮抗劑能拮抗nitroglycerin的血管舒張作用。因爲nitroglycerin過量引起的低血壓是由於靜脈舒張及動脈血容積減少所致，因此治療之重點應補充中央血流之血量。可將四肢抬高及給予靜脈注射生理食鹽水或類似的輸注液。
在這種情況，腎上腺素或其他動脈血管收縮劑的使用弊多於利。

對於腎臟疾病或充血性心衰竭(CHF)患者，增加中央血流之血量的治療並非沒有危險。此類nitroglycerin過量患者的治療相當困難且複雜，因此侵入性監測是必要的。
變性紅血球血症
當患者雖有充足的心輸出量及動脈氧分壓，仍有氧氣輸送障礙之症狀時，應懷疑有變性紅血球血症。典型變性紅血球血症患者的血液呈巧克力咖啡色，其暴露在空氣中仍不會變色。
若有變性紅血球血症時，可由靜脈給予甲基藍(methylene blue)加以治療，其劑量爲每公斤體重1~2 mg。

5. 藥理學性質
5.1 藥效學性質
Nitroglycerin的主要藥理作用爲舒張血管平滑肌。雖然主要是作用在靜脈，但在足夠劑量下對靜脈和動脈管壁均有舒張作用。舒張微血管後的血管，包括大靜脈，會促進周邊血液之鬱積並減少心臟的靜脈回流，而降低左心室舒張末期壓力(preload)。Nitroglycerin也會引起小動脈舒張，因此能減低全身血管阻力和動脈壓(afterload)。心肌的氧氣消耗或需求會因nitroglycerin對動脈與靜脈的作用而減少，達到較理想的供應與需求比率。Nitroglycerin也會舒張大冠狀動脈，但此作用在緩解運動性心絞痛方面的成效並不清楚。
Nitroglycerin在治療劑量下能降低收縮壓、舒張壓和平均動脈壓，並能維持有效的冠狀動脈灌流壓，但如果血壓降得太低或心跳太快而減少心室舒張期之填充時間時，此種作用會被抵消。Nitroglycerin治療後，升高的中央靜脈壓和肺微血管楔狀壓，肺血管阻力和全身血管阻力都會降低。心跳通常會稍增快，這可能是由於血壓降低引起反射作用。心臟功能指標(cardiac index)可能升高、降低或不變。左心室填充壓力和全身血管阻力升高且心臟功能指標低的患者，其心臟功能指標亦有改善。反之，當填充壓力與心臟指標正常時，心臟功能指標可能會因靜脈注射nitroglycerin而稍降低。
作用機轉
Nitrglycerin形成一氧化氮自由基(free radical nitric oxide)，此自由基會活化GC，而使得平滑肌和其他組織內的環狀鳥嘌呤核苷3’5’單磷酸鹽(guanosine 3’5’monophosphate (cyclic GMP))增加。這作用最終會導致調節平滑肌收縮狀態的肌蛋白氫鍵發生去燐基作用而引起血管舒張。
當心絞痛症狀緩解的同時，以數位式體積描述儀(digital phethysmography)檢測顯示其血管舒張作用起始時間約發生在舌下口含nitroglycerin 1~3分鐘後出現，並在5分鐘時達到最大作用。藥理作用能在舌下投與nitroglycerin後至少持續25分鐘。
5.2 藥動學性質
吸收
Nitroglycerin置於舌下會迅速被吸收。平均血中濃度高峰期約發生在投與劑量後6至7分鐘(參閱**表1**)。Nitrostat以0.3 mg至0.6 mg給藥後，其血中最高濃度(C_{max})及藥物血中濃度曲線下面積(AUC)的增加與劑量成比例。Nitroglycerin的絕對生體可用率約40%，但某些因素會影響其吸收的不同，例如舌下含水量之多寡及黏膜代謝等。

表1 平均Nitroglycerin (SD)值

	耐絞寧®錠	
	2 X 0.3 mg錠	1 X 0.6 mg錠
Cmax, ng/ml	2.3(1.7)	2.1(1.5)
Tmax, min	6.4(2.5)	7.2(3.2)
AUC (0-∞), min	14.9(8.2)	14.9(11.4)
$T_{1/2}$, min	2.8(1.1)	2.6(0.6)

分佈
靜脈投與後，其分佈體積(V_{area})爲3.3 L/kg。血中濃度介於50 ng/ml~500 ng/ml時，nitroglycerin的血漿蛋白結合率約爲60%，而1,2-dinitroglycerin和1,3-dinitroglycerin的血漿蛋白結合率約各爲60%和30%。
代謝
Nitroglycerin迅速被代謝，半衰期很短，約1~4分鐘。肝臟還原酵其主要之角色爲將nitroglycerin代謝爲dinitrates和mononitrates代謝產物，最後成爲glycerol和有機硝酸鹽。肝外代謝部位包括紅血球及血管壁。此外，1,2-和1,3-dinitroglycerin是血中主要的兩個具活性的代謝產物，其平均最高血中濃度發生在投藥後15分鐘，其半衰期分別爲36及32分鐘。研究報告指出1,2-和1,3-dinitroglycerin仍分別具有nitroglycerin活性的2%及10%。因dinitroglycerin代謝產物有較高的血中濃度，且爲原型藥物將近10倍長的半衰期，所以提供顯著較長的藥理作用時間。但nitroglycerin的代謝產物glycerol mononitrate不具生理活性。
排泄
Nitroglycerin的血中濃度迅速下降，平均排除半衰期範圍在1.5~7.5分鐘，清除率爲13.6 L/min是遠超過肝臟血流，代謝是本藥排泄的主要途徑。
5.3 臨床前的安全性資料
致癌性
尚未進行舌下nitroglycerin動物致癌性試驗。
Nitroglycerin的致癌可能性評估方式，爲大鼠從飲食中服食434 mg/kg/day的nitroglycerin持續兩年，會出現與劑量相關的肝臟纖維化及贅瘤的改變，其中包括癌及睪丸間質細胞瘤。在高劑量之使用下，雄大鼠肝細胞癌發生率爲48%，雌大鼠爲33%，而未接受治療的對照組爲0%。睪丸腫瘤罹患率與對照組相較爲52%比8%。在小鼠平日飲食中投與高達 1058 mg/kg/day的nitroglycerin並不會致癌。
致畸性
由兩個不同實驗室做的Ames試驗顯示nitroglycerin有微弱的致畸性。儘管如此，在雄大鼠餵食363mg/kg/day的劑量做活體內致死量分析，或在大鼠及狗組織體外細胞遺傳試驗，仍無致畸性證據。
生殖毒性
損害生殖能力：三世代的生殖力試驗中，大鼠F0世代交配前以飲食方式投與nitroglycerin每日劑量最多約434 mg/kg，給藥持續至相繼的F1與F2世代共6個月。高劑量的nitroglycerin，造成雌雄大鼠在所有交配期間，進食量及體重的減少。未發現對F0世代的生殖力有特殊作用。然而，後續世代發現不孕，歸因爲投與高劑量的雄大鼠發現間質細胞增加，與精子生成缺乏症所致。
致畸胎性：尚未進行nitroglycerin舌下投與動物生殖與致畸胎性試驗。然而，曾對大鼠與兔子進行局部使用nitroglycerin藥膏試驗，最高劑量分別爲每日80 mg/kg與240 mg/kg。所有試驗劑量對母體與胎兒皆無毒性作用。三世代的試驗中，並無致畸胎性的明顯證據。

6. 藥劑學特性
6.1 賦形劑清單
乳糖(lactose monohydrate)、單硬脂酸甘油酯(glyceryl monostearate)、澱粉(pregelatinized starch)、硬脂酸鈣(calcium stearate)、二氧化矽(silicon dioxide)。
包裝
2~1000粒瓶裝。
6.2 儲存
室溫20°C~25°C (68°F~77°F)，避免潮濕。
6.3 棄置與其他處理特殊注意事項
Nitroglycerin應置於原玻璃容器內，並將瓶蓋蓋緊，儲存於乾燥室溫環境中。

製造廠：Pfizer Pharmaceuticals LLC
KM 1.9 Road 689, Vega Baja, Puerto Rico, 00693
藥　商：暉致醫藥股份有限公司
地　址：臺北市信義區信義路5段7號27樓

CDS 20160802-6

VIATRIS