

# NITHIODOLE

## 處方資訊重點摘要

以下摘要並不包括所有關於使用 NITHIODOLE 的安全性及有效性。詳細資訊請見下列「完整處方資訊」。

NITHIODOLE: 成分為 sodium nitrite USP 注射劑及 sodium thiosulfate USP 注射劑，供靜脈輸注用  
美國 1992 年核准

警語：使用 NITHIODOLE 後可能發生危及生命的低血壓及導致變性血紅素形成  
詳情請見下列「完整處方資訊」以獲取完整的警語內容(boxed warning)

- 低血壓 (5.1)
- 形成變性血紅素 (5.2)

患者應被密切監測以確保治療期間可即時的給與血液灌注及氧氣。

### 適應症及用法

sodium nitrite 及 sodium thiosulfate 的適應症為依序使用、用於治療急性氰化物中毒(acute cyanide poisoning)，急性氰化物中毒被認為對生命是具有威脅性的。

- 若無法確診是否為急性氰化物中毒，使用本藥需特別注意。

### 用法與用量：

年齡	sodium nitrite 及 sodium thiosulfate 的靜脈輸注劑量
成人	(1) sodium nitrite—sodium nitrite 10 ml 以速率 2.5~ 5 mL/minute 靜脈輸注 (2) sodium thiosulfate—sodium thiosulfate 50 ml 在 sodium nitrite 10 ml 投與完畢後立刻給與
小兒	(1) sodium nitrite—sodium nitrite 以 0.2 mL/kg (6 mg/kg or 6-8 mL/m <sup>2</sup> BSA)的劑量，2.5~ 5 mL/minute 的輸注速率給與，總劑量不超過 10 ml。 (2) sodium thiosulfate—以劑量 1 mL/kg (250 mg/kg or approximately 30-40 mL/m <sup>2</sup> of BSA) 在 sodium nitrite 10 ml 投與完畢後立刻給與，總劑量不超過 50 ml。

再給藥：如果氰化物中毒的症狀再出現，則再次給與原劑量減半的 sodium nitrite 及 sodium thiosulfate。

監測；血壓為治療過程中必須監測的項目。(2.2)

### 劑型及規格

- NITHIODOLE 組成為：
  - 1 vial 的 sodium nitrite USP 注射劑，300 mg/10 mL(30 mg/mL)
  - 1 vial 的 sodium thiosulfate USP 注射劑，12.5 grams/50 mL (250 mg/mL). (3)

禁忌症：無 (4)

### 警語與注意事項

- 變性血紅素血症(Methemoglobinemia)：sodium nitrite 會與血紅素反應形成變性血紅素(methemoglobin)，若用於貧血患者需更加注意。須以血氧濃度計或其他儀器監測氧合血紅素及變性血紅素濃度。理想狀態下，sodium nitrite 應隨著血紅素攜氧能力降低而調降劑量。(5.2)

- 吸入煙霧(Smoke inhalation)：若煙霧中含一氧化碳會導致一氧化碳血紅素 (carboxyhemoglobin, Hb-CO) 形成，而降低血液的攜氧能力。sodium nitrite 用於煙霧吸入性損傷的患者應特別注意，因為可能藉由變性血紅素的形成而具有潛在惡化缺氧情況的可能。針對有證據指出患者為吸入煙霧者，其一氧化碳血紅素及氧合血紅素的濃度須以血氧機或其他儀器特別監測。理想狀態下，sodium nitrite 應隨著血紅素攜氧能力降低而調降劑量。(5.4)

#### 不良反應

##### 常見的不良反應為

- Sodium nitrite：暈厥，低血壓，心搏過速，心悸，心律不整，變性血紅素血症，頭痛，暈眩，視力模糊，癲癇，意識不清，昏迷 (6.1)
- Sodium thiosulfate：低血壓，頭痛，定向力失調(disorientation) (6.2)

#### 特殊族群

- 腎功能不全：Sodium nitrite 與 Sodium thiosulfate 大部分皆由腎臟排出體外。腎功能不全的患者產生藥物毒性反應的風險可能會更大。(8.6)

## 完整的處方資訊：目錄\*

1. 適應症及用法
  - 1.1 適應症
  - 1.2 氰化物中毒患者辨別
  - 1.3 與其他氰化物解毒劑並用
- 2 用法與用量
  - 2.1 建議用法
  - 2.2 建議的監測項目
  - 2.3 注射劑不相容之資訊
- 3 劑型及規格
- 4 禁忌症
- 5 警語與注意事項
  - 5.1 低血壓
  - 5.2 變性血紅素血症
  - 5.3 貧血
  - 5.4 煙霧吸入性損傷
  - 5.5 新生兒和嬰幼兒
  - 5.6 G6PD 缺乏症
  - 5.7 與其他藥物並用
  - 5.8 Sulfites (亞硫酸鹽)
- 6 不良反應
  - 6.1 Sodium Nitrite
  - 6.2 Sodium Thiosulfate
- 7 藥物交互作用
- 8 特殊族群
  - 8.1 孕婦
  - 8.2 臨盆
  - 8.3 哺乳婦女
  - 8.4 兒童
  - 8.5 老年人
  - 8.6 腎功能不全患者
- 10 使用過量
- 11 概述
- 12 臨床藥理學
  - 12.1 作用機制
  - 12.2 藥效動力學
  - 12.3 藥物動力學
- 13 非臨床毒理學
  - 13.1 致癌性，致突變性，生育能力受損

13.2 動物藥理學

14 臨床研究

16 如何保存處理

17 病患諮詢資訊

17.1 低血壓及形成變性血紅素

17.2 監測

\* 目錄中遺漏的章節並未列於完整處方資訊中

## 完整處方資訊

### 警語：危及生命的低血壓及導致變性血紅素形成

Sodium nitrite 可能在人類身上造成致命的嚴重不良反應，即使使用劑量已經較建議劑量低於兩倍。Sodium nitrite 導致低血壓及變性血紅素形成而降低攜氧能力。低血壓及變性血紅素形成可能會同時發生或個別發生。因為具有此潛在風險，Sodium nitrite 應該用於治療危及生命的氰化物中毒，且患者如果不確定為氰化物中毒則須特別注意使用。

患者須被嚴密監測以確保 Sodium nitrite 治療期間可即時的給與血液灌注及氧氣。若患者已知血氧降低或心血管可能無法承受(如：煙霧吸入性損傷、既有貧血、心臟或呼吸系統損傷)、容易形成變性血紅素的高危險群(如：先天性變性血紅素還原酶缺乏症)，會有較高風險發生 Sodium nitrite 引起之危及生命的不良反應，應考慮替代治療方式。

## 1. 適應症及用法

### 1.1 適應症

NITHIODOLE 的適應症用於治療急性氰化物中毒(acute cyanide poisoning)，急性氰化物中毒被認為對生命是具有威脅性的。若無法確診是否為急性氰化物中毒，使用 NITHIODOLE 時須仔細評估風險與利益，特別在患者並不處於危急狀態時。

### 1.2 氰化物中毒患者辨別

氰化物中毒來源可能為吸入、食入或皮膚接觸各種含氰化物的化合物，包括密閉空間的火災煙霧。氰化物中毒的來源包括氰化氫(hydrogen cyanide)及其鹽類，含氰甙的植物(cyanogenic plants)，aliphatic nitriles，以及長期暴露於 sodium nitroprusside。

氰化物的存在並導致中毒在初始時往往不知道。現今並無廣泛使用且可快速的驗證氰化物的血液測試。氰化物中毒治療必須依靠臨床病史、徵兆及症狀的基礎上而作決定。如果臨床上懷疑氰化物中毒機率非常高，NITHIODOLE 須毫不延遲的給藥。

Table 1. 氰化物中毒常見的跡象與症狀

症狀	徵兆
<ul style="list-style-type: none"><li>● 頭痛</li><li>● 意識不清</li><li>● 呼吸困難</li><li>● 胸悶</li><li>● 噁心</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 精神狀態改變(如，精神錯亂，定向力失調)</li><li>● 癲癇發作或昏迷</li><li>● 瞳孔放大</li><li>● 呼吸急促/換氣過度 (早期)</li><li>● 呼吸徐緩/呼吸中止 (晚期)</li><li>● 高血壓 (早期) /低血壓 (晚期)</li><li>● 心血管功能衰竭</li><li>● 嘔吐</li><li>● 血漿乳酸濃度<math>\geq 8</math> mmol / L</li></ul>

在一些情況下，恐慌的症狀包括呼吸急促、嘔吐，可能與早期的氰化物中毒類似。精神狀態改變(如，精神錯亂，定向力失調)及/或瞳孔放大的表徵較可能表示為氰化物中毒，雖然這些徵兆也可能由其

他有毒物質暴露造成。

## 煙霧吸入

並非所有的煙霧吸入受害者都會產生氰化物中毒，反而可能會出現燒傷、創傷、暴露於其他有毒物質等，而使氰化物中毒的診斷尤為困難。因此在煙霧吸入性受損患者給與 NITHIODOTE 前，須進行以下評估：

- 暴露的火災或煙霧現場是否為密閉空間
- 口腔周圍、鼻子或咽部是否存在煙塵
- 意識狀態改變

雖然低血壓的發生可高度被認為是氰化物中毒，但只有少部分煙霧吸入且導致氰化物中毒的患者出現此症狀。另一個被認為氰化物中毒的徵兆為血漿乳酸濃度 $\geq 10$  mmol/L (數值高於 Table 1. 所稱，原因為一氧化碳相關的煙霧吸入也會造成乳酸血症)。如果懷疑是氰化物中毒，須迅速取得血漿乳酸濃度。

### 1.3 與其他氰化物解毒劑並用

同時給與 NITHIODOTE 與其他氰化物解毒劑時須特別謹慎，因並用其他藥品的安全性尚未確立。如果決定將 NITHIODOTE 與其他氰化物解毒劑並用，這些藥物不應同時以同一條 IV 管路給藥。(請見劑量與使用方式 2.2)

## 2. 用法與用量

### 2.1 投與方式建議

**急性氰化物中毒的治療還需要的維持生命機能。**給與 sodium nitrite 及 sodium thiosulfate 應被認為是輔助的，且應給與適當的支持療法。在投與 sodium nitrite 及 sodium thiosulfate 時，呼吸道、通氣及循環支持、氧氣的給與皆在適當的時候須立即投與。

Sodium nitrite 注射劑及 sodium thiosulfate 注射劑皆須以靜脈注射方式緩慢投與。Sodium nitrite 注射劑及 sodium thiosulfate 注射劑應在確定診斷為危及生命的氰化物中毒後盡快給與。Sodium nitrite 注射劑應先給與，施打結束後立即給予 sodium thiosulfate 注射劑。輸注時，無論是成人或小兒皆應監測血壓。若發現有低血壓症狀時，應降低輸注速率。

年齡	Sodium nitrite 及 Sodium thiosulfate 的靜脈輸注劑量
成人	(1) sodium nitrite—3%的 sodium nitrite 10 ml (300 mg) 以速率 2.5 ~ 5 mL/minute 靜脈輸注 (2) sodium thiosulfate—25 %的 sodium thiosulfate 50 ml (12.5 g) 在 sodium nitrite 10 ml 投與完畢後立刻給與
小兒	(1) sodium nitrite—3%的 sodium nitrite 以 0.2 mL/kg (6 mg/kg or 6-8 mL/m <sup>2</sup> BSA) 的劑量，2.5 ~ 5 mL/minute 的輸注速率給與，總劑量不超過 10 ml (300 mg)。 (2) sodium thiosulfate—以劑量 1 mL/kg (250 mg/kg or approximately 30-40 mL/m <sup>2</sup> of BSA) 在 sodium nitrite 10 ml 投與完畢後立刻給與，總劑量不超過 50 ml (12.5 g)。

注意：如果氰化物中毒的症狀再出現，則再次給與原劑量減半的 sodium nitrite 及 sodium thiosulfate。

若成人或小兒患者已知患有貧血，sodium nitrite 劑量應與降低血紅素濃度成比例。(請見警語與注意事項 5.2)

所有注射藥物給藥前，應目視檢查是否有顆粒物質或變色。

## 2.2 建議的監測項目

患者在給與 NITHIODOTE 後應再監測 24~48 小時，以適時的給予充足的氧氣灌注及觀察是否有氰化物中毒復發的症狀及徵兆。可能的話，在治療的一開始應取得血紅素/血球容積比。藉由血氧濃度計測量血氧飽和度及利用測量 PO<sub>2</sub> 來計算血氧飽和值皆無法可靠的確定是否為變性血紅素血症。變性血紅素濃度：投與 sodium nitrite 造成不必要且潛在的變性血紅素含量改變的風險。Sodium nitrite 的療效並不是藉由變性血紅素的形成而產生〔請見臨床藥理學(12)〕，而臨床上因使用 sodium nitrite 而發生變性血紅素血症的比例低於 10%。Sodium nitrite 投與劑量超出了初始劑量應視臨床反應決定(如：如果對第一次的給與的臨床反應不足，則應考慮給與第二次)。一般建議變性血紅素的濃度應被密切監測維持低於 30%。當變性血紅素高於 30%時，sodium nitrite 應停止給藥。文獻中曾指出利用靜脈注射甲基藍(methylene blue)及交換輸血(exchange transfusion)可治療危及生命的變性血紅素血症。

## 2.3 注射劑不相容之資訊

Hydroxocobalamin 曾被報導與 NITHIODOTE 為化學性的不相容，因此不應同時於同一 IV 管路給與。目前尚無文獻指出 sodium nitrite 及 sodium thiosulfate 有不相容的現象，依次給藥時可使用相同的 IV 管路 (如用法與用量所述)。

## 3. 劑型及規格

NITHIODOTE 組成為：

- 1 vial 的 sodium nitrite USP 注射劑，300 mg/10 mL(30 mg/mL)
  - 1 vial 的 sodium thiosulfate USP 注射劑，12.5 grams/50 mL (250 mg/mL)
- 每個 vial 為一單一劑量。

## 4. 禁忌症：無

## 5. 警語與注意事項

### 5.1 低血壓

請見外盒警語。Sodium nitrite 被認為與嚴重低血壓、變性血紅素血症並導致死亡有關，且在使用劑量已經較建議劑量低於兩倍仍有可能發生。低血壓成可能單獨發生或與其他不良反應一起同時發生。Sodium nitrite 應被用於治療危及生命的氰化物中毒。當氰化物中毒的診斷不明確且/或患者並不處於危急狀態時，Sodium nitrite 的給予應更加謹慎考慮，尤其患者為已知或懷疑血氧降低或心血管可能無法承受(如：煙霧吸入性損傷、既有貧血、有潛在出血、心臟或呼吸系統損傷)、容易形成變性血紅素的高危險群(如：先天性變性血紅素還原酶缺乏症)。

### 5.2 變性血紅素血症

不投與解毒劑而單獨使用支持療法在許多氰化物中毒的患者療效可能已足夠，尤其在仍有意識

無嚴重中毒徵兆的患者。患者應被密切監測以確保治療期間可即時的給與血液灌注及氧氣。

應監測血紅素的濃度，sodium nitrite 治療期間，如果可以的話，氧氣應同時給與。當 sodium nitrite 給與時，血紅素濃度的範圍可能很廣泛。曾經有一成人被報導投與兩次 300 mg sodium nitrite 的劑量後血紅素濃度高達 58%。Sodium nitrite 在投與時也須注意是否與其他可能導致變性血紅素血症的藥品並用，如 procaine、nitroprusside。Sodium nitrite 用於患者容易因血管擴張產生受損而衍生相關血流動力學後遺症身上須特別注意。患者給與 sodium nitrite 及 sodium thiosulfate 時，需密切監測血流動力學，若發生低血壓則應降低輸注速率。

### 5.3 貧血

Sodium nitrite 用於已知患貧血的患者身上應謹慎使用。貧血的患者會比紅血球容積正常的患者生成較多的變性血紅素(以佔整體血紅素百分比計算)。理想情況下，這些患者投與的 sodium nitrite 劑量應隨著攜氧能力而下降。

### 5.4 煙霧吸入性損傷

Sodium nitrite 應謹慎使用於煙霧吸入性損傷或一氧化碳中毒的患者，因為可能藉由變性血紅素的形成而具有潛在惡化缺氧情況的可能。

### 5.5 新生兒和嬰幼兒

新生兒和嬰幼兒在投與 sodium nitrite 後，比成人或小兒患者更容易產生嚴重的變性血紅素血症。兒科患者使用時應遵循降低劑量的準則。

### 5.6 G6PD 缺乏症

Sodium nitrite 用於 G6PD 缺乏症患者身上會增加溶血的風險，該類患者應考慮使用其他替代療法。若患者已知或懷疑為 G6PD 缺乏症，應監測是否血液容積比有急性下降之情形。G6PD 缺乏症若接受 sodium nitrite 治療，可能會需要交換輸血再進行治療。

### 5.7 與其他藥物並用

Sodium nitrite 在使用時須注意是否與其他降血壓藥、利尿劑並用，或使用利尿劑導致血容積減少、或已知會增加血管內一氧化氮(nitric oxide)含量的藥品，如 PDE5 inhibitors。

### 5.8 Sulfites (亞硫酸鹽)

Sodium thiosulfate 內可能含有微量的亞硫酸鈉(sodium sulfite)。本產品中微量硫酸鹽的存在不應阻止該藥物在緊急時使用，即使患者對亞硫酸鹽具敏感性。

## 6 不良反應

目前無對照組的臨床試驗針對 sodium nitrite 及 sodium thiosulfate 進行系統性的評估不良事件。

醫學文獻已有報導下列與 sodium nitrite 或 sodium thiosulfate 有關的不良事件。這些不良事件並非被報導於含對照組的臨床試驗下或對這些不良事件有一致的監測及報告方法。因此不良事件的發生頻率無法被評估。

### 6.1 Sodium Nitrite



心血管系統：暈厥，低血壓，心搏過速，變性血紅素血症，心悸，心律不整

血液：變性血紅素血症

中樞神經系統：頭痛，暈眩，視力模糊，癲癇，神志不清，昏迷

胃腸系統：噁心，嘔吐，腹痛

呼吸系統：呼吸急促，呼吸困難

全身：焦慮，出汗，頭暈，注射部位刺痛，發紺，酸中毒，疲勞，乏力，蕁麻疹，全身麻痺和刺痛感

嚴重低血壓，變性血紅素血症，心律不整，昏迷及死亡均曾經被報導發生於不危及生命的氰化物中毒之患者接受了 sodium nitrite 注射治療，且使用劑量低於建議量的兩倍以下。

## 6.2 Sodium Thiosulfate

心血管系統：低血壓

中樞神經系統：頭痛，神志不清

胃腸系統：噁心，嘔吐

血液：延長出血時間

全身：口中有鹹味，身體有溫熱感

若人類快速投與高劑量 sodium thiosulfate 的濃縮溶液或非新鮮配製的溶液，被認為有較高的機率發生噁心及嘔吐。然而，給與 0.1 g/磅的 sodium thiosulfate，最多 15 g 以 10~15% 的溶液注射 10~15 分鐘，發現 26 個沒發生氰化物中毒的患者中有 7 人發生噁心及嘔吐。

在 11 個受試者中，單次靜脈輸注 50 ml 50 % 的 sodium thiosulfate，發現在給藥 1~3 天後增加患者的凝血時間。然而，在其他的血液數值並無觀察到顯著變化。

## 7 藥物交互作用

NITHIODOTE 尚未進行正式的藥物交互作用研究。

## 8 特殊族群

### 8.1 孕婦

Sodium nitrite 或 sodium thiosulfate 的懷孕分級均為 C。目前並無足夠且有設計良好對照組的研究顯示用於孕婦的安全性。NITHIODOTE 應只有在判斷潛在利益大於對胎兒的潛在危險時用於妊娠期間。

Sodium nitrite：Sodium nitrite 在動物及人類均造成胎兒死亡。目前沒有人類的研究直接評估 sodium nitrite 的生殖毒性。有兩個在澳洲進行的流行病學研究，顯著的顯示先天性畸形的風險增加，特別在中樞神經系統部分，與孕婦食用了含超過 5 ppm 的硝酸鹽(nitrate)的水有關。在加拿大的一項病例對照研究的結果顯示，孕婦攝入硝酸鹽(nitrate)  $\geq 26$  ppm 後，有中樞神經系統畸形的風險增加的趨勢(不具統計學差異)。

Sodium nitrite 暴露導致的生殖毒性於天竺鼠、小鼠及大鼠實驗後僅限於胎兒期(prenatal period)。並無天竺鼠、小鼠及大鼠致畸胎的證據。然而，以 sodium nitrite 60 或 70 mg/kg/day 治療懷孕的天竺鼠，導致在治療的 1~4 天內流產。所有動物以 sodium nitrite 70 mg/kg 皮下注射給藥，均

在 60 分鐘內死亡。進一步研究顯示，60 mg/kg 的劑量導致在治療後 6 小時可測量到血液中及胎兒中的變性血紅素。在任何時候，孕婦體內測得的變性血紅素含量均高於後代中的含量。基於體表面積的換算，60 mg/kg 為於天竺鼠的致死劑量，僅較 sodium nitrite 的臨床建議用於氰化物中毒的最大劑量(換算為體表面積)高 1.7 倍。

以小鼠和大鼠測試產前和產後暴露的研究已被報導。藉由 sodium nitrite 以 2000 或 3000 mg/L 的飲用水治療大鼠，導致與劑量相關的產後死亡率增加。大鼠的暴露量約為 220 及 300 mg/kg/day (以體表面積換算的話，為 43 及 65 倍的高於 sodium nitrite 的臨床建議用於氰化物中毒的最大劑量)。

Sodium nitrite 導致變性血紅素生成。胎兒的血紅素較成人的更容易氧化成變性血紅素。此外，胎兒的變性血紅素還原酶的數量較成人低。總的來說，這些資訊顯示人類胎兒會對變性血紅素表現出更大的敏感性，而導致亞硝酸鹽(nitrite)引起的產前缺氧而引起大腦中的某些神經傳導系統發育遲緩及造成持久性的功能障礙。

Sodium Thiosulfate：目前沒有孕婦以 sodium thiosulfate 治療後發生嬰兒先天性畸形的流行病學研究。在動物實驗中，利用懷孕的倉鼠靜脈注射投與 sodium thiosulfate，劑量與人體氰化物中毒後的治療劑量治療類似，並無出現致畸胎現象。其他研究顯示，在倉鼠實驗中，以 sodium thiosulfate 治療可改善氰化物中毒導致的致畸胎作用。在其他研究中，sodium thiosulfate 在小鼠、大鼠、倉鼠或兔子中，分別以 550、400、400 及 580 mg/kg/day 的劑量治療，並無胚胎毒性或致畸胎作用。

非致畸胎影響：在大鼠的行為和神經發展研究顯示，產前若暴露於 sodium nitrite，則在出生後仍可測得。特別的是，在產前暴露於 sodium nitrite 的動物與控制組相較，顯示辨別學習的能力(聽覺及視覺)有缺失，且降低了長期的被動型躲避學習反應(passive-avoidance response)。進一步的研究顯示，產前以亞硝酸鹽(nitrite)治療過的幼崽，在出生第一週時延遲 AchE 及 5-HT 的發展，而影響纖維長入海馬齒狀迴(hippocampal dentate gyrus)及頂葉新大腦皮層(parietal neocortex)。這些改變被歸因於產前亞硝酸鹽(nitrite)暴露導致缺氧而成。

## 8.2 臨盆

由於胎兒血紅素更容易被氧化成變性血紅素，所以即使在較低的變性血紅素濃度對胎兒也較成人容易致命，sodium nitrite 應只有在判斷潛在利益大於對胎兒的潛在危險時用於妊娠期間。

## 8.3 哺乳婦女

目前未知 sodium nitrite 或 sodium thiosulfate 會分泌至乳汁中。因為 NITHIODOTE 為危急情況時給與，哺乳並非使用禁忌。因為許多藥品會分泌至乳汁，因此哺乳婦女須特別注意。目前並無資料決定是否投與 sodium nitrite 及 sodium thiosulfate 後哺乳的安全性。在 Long-Evans 大鼠身上，以 sodium nitrite 加入飲用水在懷孕及哺乳期間飲用，導致 Long-Evans 大鼠後代患嚴重貧血、延緩生長及增加死亡率。

## 8.4 兒童

有文獻曾報導將 sodium nitrite 及 sodium thiosulfate 投與至氰化物中毒的兒童病患，然而，目前

尚無臨床試驗可評估 sodium nitrite 或 sodium thiosulfate 用於兒童族群的安全性及有效性。如同成人病患，兒童的建議使用劑量為基於解毒劑解讀能力的理論推算、由動物實驗推論和少數人的臨床報導決定。

Sodium nitrite 當用於小於 6 個月的患者身上需特別注意，因為這類患者與年紀較大的小兒或成人相比，有較高的風險發生嚴重的變性血紅素血症。胎兒的血紅素較成人的血紅素更容易氧化成變性血紅素，且有較少的血紅素還原酶，因此有較高的風險。

曾有報導 17 個月大的小兒在投與成人劑量的 sodium nitrite (150 mg 後給予第二劑 300 mg IV) 後導致死亡。(請見 2.用法與用量、5.警語與注意事項、6.不良反應)

### 8.5 老年人

Sodium nitrite 或 sodium thiosulfate 已知大部分由腎臟排除，因此在腎功能不全的患者發生不良反應的風險較高。因為老年患者的較有腎功能降低的可能，應注意劑量的選擇，監測腎功能也可能是有幫助的。

### 8.6 腎功能不全患者

Sodium nitrite 或 sodium thiosulfate 已知大部分由腎臟排除，因此在腎功能不全的患者發生毒性反應的風險較高。因為老年患者的較有腎功能降低的可能，應注意劑量的選擇，監測腎功能也可能是有幫助的。

## 10 使用過量

### Sodium Nitrite

給與大劑量的 sodium nitrite 會導致嚴重低血壓及變性血紅素達到具毒性的濃度，此二反應皆可能嚴重影響心血管系統。

成人口服 1 g 或 IV 600 mg 的低劑量 sodium nitrite 曾被報導會引起死亡。也曾有報導 17 個月大的小兒在投與成人劑量的 sodium nitrite (150 mg 後給予第二劑 300 mg IV) 後導致死亡。

當變性血紅素值為 10-20% 時會出現紫紺(cyanosis)。其他 sodium nitrite 毒性的臨床徵兆及症狀(焦慮、呼吸困難、噁心、心搏過速)可能在變性血紅素值為 15% 以下時出現。更嚴重的症狀和徵兆，包括心律不整，循環衰竭，中樞神經系統的憂鬱症在變性血紅素值增加時被觀察到，而變性血紅素值若高於 70% 以上通常是致命的。

通常以補充氧氣及支持療法，如：交換輸血來治療使用過量。以靜脈注射甲基藍治療嚴重變性血紅素血症曾在文獻中被報導過，然而，此法可能導致變性血紅素結合的氰化物釋出。因為低血壓可能為靜脈容量增加而造成，因此增加靜脈回流可能為治療低血壓最適當的方法。

### Sodium Thiosulfate

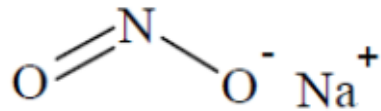
關於人體使用大劑量的 sodium thiosulfate 的資料有限。口服每天投與 1~2 週 3 g 的 sodium thiosulfate 導致動脈血氧飽和度降低至 75%，為血紅素解離曲線(oxygen hemoglobin dissociation curve)右移造成。受試者在 sodium thiosulfate 停藥一個禮拜後血氧飽和度恢復正常。有一個單一案例為靜脈注射

投與 20 mL 10% 的 sodium thiosulfate 後，其血氧飽和度無改變。

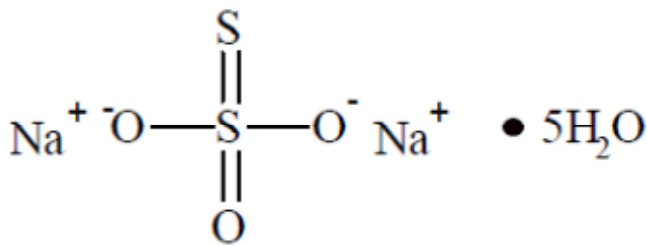
## 11 概述

Sodium nitrite 為 NITHIODOTE 活性成分之一，化學名為亞硝酸鈉鹽(nitrous acid sodium salt)。化學式為  $\text{NaNO}_2$ ，分子量 69.0。Sodium thiosulfate 為 NITHIODOTE 活性成分之一，化學名為 thiosulfuric acid, disodium salt, pentahydrate。化學式為  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ，分子量 248.17。結構式如下：

### Sodium Nitrite



### Sodium Thiosulfate Pentahydrate



NITHIODOTE 為一氰化物解毒劑，內容包含 10 mL 3% sodium nitrite 注射液及 50 mL 25% sodium thiosulfate 注射液。

Sodium nitrite 注射液為靜脈注射用的無菌水溶液。每個玻璃瓶含 300 mg 的 sodium nitrite，10 ml (30 mg/mL)。Sodium nitrite 為一清澈透明溶液，pH 值 7~9。

Sodium thiosulfate 注射液為靜脈注射用的無菌水溶液。每個玻璃瓶含 12.5 g 的 sodium thiosulfate，50 mL (250 mg/mL)。每 ml 含 2.8 mg 硼酸(boric acid) 及 4.4 mg 氯化鉀(potassium chloride)。溶液的 pH 值由硼酸(boric acid)及/或氫氧化鈉(sodium hydroxide)調整。Sodium thiosulfate 注射液為一清澈透明溶液，pH 值 7.5~9.5。

## 12 臨床藥理學

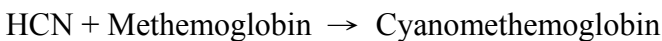
### 12.1 作用機制

暴露於高劑量的氰化物之下可在幾分鐘內致死，致死原因為抑制細胞色素氧化酶(cytochrome oxidase)，造成細胞呼吸驟停。具體而言，氰化物迅速與 cytochrome  $\text{a}_3$  結合，cytochrome  $\text{a}_3$  為粒線體中 cytochrome c oxidase 複合體的一部分。抑制 cytochrome  $\text{a}_3$  可避免細胞利用氧氣而促使無氧代謝，導致乳酸產生，細胞缺氧和代謝性酸中毒。在大量的急性氰化物中毒下，毒性的機制可能涉及其他酵素系統。

合併使用 sodium nitrite 及 sodium thiosulfate 治療氰化物中毒的協同作用，是不同的解氰化物中毒機制產生的結果。

### Sodium Nitrite

Sodium nitrite 被認為治療氰化物中毒的療效源自於與血紅素形成變性血紅素，變性血紅素是血紅素的氧化型態，不具有攜帶氧的能力，但對氰化物具有高度親和力。氰化物對變性血紅素的親和力較 cytochrome a<sub>3</sub> 高，因此優先與變性血紅素結合形成不具毒性的 cyanomethemoglobin。變性血紅素取代了細胞色素氧化酶而與氰化物結合，使細胞恢復有氧代謝。化學反應式如下：

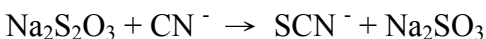


血管擴張作用也是考慮 sodium nitrite 療效的一部分。曾有人提出，sodium nitrite 引起的變性血紅素血症對抗氰化物中毒的效果可能比其他抗氧化劑引起的變性血紅素血症有效。另外，當變性血紅素被甲基藍抑制後 sodium nitrite 的療效可能會受影響。

### Sodium thiosulfate

內源性的氰化物解毒主要途徑為透過酵素催化 transulfuration 成 thiocyanate (SCN<sup>-</sup>)，thiocyanate (SCN<sup>-</sup>)較無毒，且可溶於尿液中排出。Sodium thiosulfate 被認為藉由提供硫(sulfur)催化硫氰酸酶(rhodanese)的反應，因此加強內源性的氰化物解毒，化學反應式如下：

Rhodanese



## 12.2 藥效動力學

### Sodium Nitrite

當以劑量 4 mg/kg 的 sodium nitrite 靜脈投與給六個健康受試者時，平均的變性血紅素濃度在 30~60 分鐘內達到 7%，與氰化物中毒的患者曾被報導的相同。舒張壓及收縮壓在 10 分鐘內下降約 20%，在測試的 40 分鐘內仍持續下降。這與脈搏每分鐘增加 20 個有關，並在 10 分鐘內恢復到基準值。其中五個受試者因為昏厥無法承受直立測試(orthostatic testing)。另一個接受劑量 12 mg/kg sodium nitrite 的受試者，出現了嚴重的心血管影響，其變性血紅素濃度在注射 60 分鐘後達到 30%。

以 120~180 mg 的劑量口服投與 sodium nitrite 至維持平躺姿勢的健康受試者，導致輕微的心血管改變。然而，數分鐘後當改為直立姿勢時，受試者出現心搏過速、低血壓及昏厥。

給與 sodium nitrite 及 sodium thiosulfate 治療氰化物中毒之患者，其變性血紅素轉化為正常血紅素的半衰期約為 55 分鐘。

### Sodium Thiosulfate

在狗身上，以 sodium thiosulfate 先治療且達到穩定濃度(steady state level)2 μmol/mL，發現增加 30 倍氰化物轉換為硫氰酸(thiocyanate)的速率。

## 12.3 藥物動力學

## Sodium Nitrite

Sodium nitrite 是一個強氧化劑，可快速與血紅素反應形成變性血紅素。人體中游離態 sodium nitrite 的藥物動力學尚無法明確得知。曾經被報導約有 40% 的 sodium nitrite 以原型態由尿液排出，其餘的 60% 被代謝為氮和相關的小分子。

## Sodium Thiosulfate

口服 thiosulfate 不具全身性吸收作用。大多數的 thiosulfate 被氧化成硫酸根或被納入內源性的含硫化合物(sulphur compounds)；少部分藉由腎臟排除。約 20~50% 的外源性 thiosulfate 以原型由腎臟排除。在患者身上靜脈注射 1 g 的 sodium thiosulfate 後，曾被報導血漿中 thiosulfate 的半衰期約 20 分鐘。然而，在健康男性受試者靜脈注射較高劑量的 sodium thiosulfate 後 (150 mg/kg，也就是說，60 公斤體重的患者注射 9 g)，其排除半衰期為 182 分鐘。

## Cyanide

治療後氰化物的排除半衰及分佈體積，在患者以 sodium nitrite 及 sodium thiosulfate 治療氰化物中毒後，曾被報導排除半衰期為 19 小時，分佈體積為 0.41 L/kg。此外，初始氰化物的排除半衰期據報導約 1-3 小時。

## Thiocyanate

在健康受試者解毒後，thiocyanate 主要由尿液排除，與肌酐清除率成反比。在健康受試者曾被報導其 thiocyanate 的排除半衰期為 2.7 天，分佈體積為 0.25 L/kg。然而，若受試者患有腎功能不全，其排除半衰期約 9 天。

## 13 非臨床毒理學

### 13.1 致癌性，致突變性，生育能力受損

關於急性暴露於 sodium nitrite 作為氰化物的解毒劑潛在益處，在長期的齧齒類動物的研究中為模稜兩可的。Sodium nitrite (0, 750, 1500, 3000 ppm 等同於每天劑量約公鼠 0, 35, 70, 130 mg/kg，母鼠 0, 40, 80, 150 mg/kg) 藉由飲用水以口服投與於大鼠兩年。顯示無論於公鼠或母鼠均無顯著增加腫瘤的發生率。Sodium nitrite (0, 750, 1500, 3000 ppm 等同於每天劑量約公鼠 0, 60, 120, 220 mg/kg，母鼠 0, 45, 90, 165 mg/kg) 藉由飲用水以口服投與於 B6C3F1 小鼠兩年。在母鼠身上出現模擬兩可的結果。具體而言，母鼠的前胃 (forestomach) 出現具增加 squamous cell papilloma 或 carcinoma 的正向趨勢。雖然使用高劑量的公鼠腺胃上皮細胞 (glandular stomach epithelium) 增生的發病率較對照組高，但在公鼠身上並無顯著增加腫瘤的機率。許多文獻曾指出 sodium nitrite 可能與體內的二級胺反應，在胃中形成致癌性的亞硝胺 (nitrosamines)。在飼料及飲用水皆加入 sodium nitrite 造成同時暴露，導致齧齒類動物中腫瘤的發生率增加。

Sodium thiosulfate 尚未執行長期的動物實驗研究以評估其致癌性。

### 突變

Sodium nitrite 在 *S. typhimurium* 菌株 TA100, TA1530, TA1535 具誘發突變作用，帶或不帶代謝性活化作用；然而，在以下菌株為不具致癌性：*S. typhimurium* TA98, TA102, DJ460 及 *E. coli* strain WP2UVRA/PKM101。Sodium nitrite 已被報導在體外 V79 倉鼠細胞試驗及小鼠淋巴瘤試驗具基因毒性 (genotoxic)，以上兩個檢測方法均在無代謝活化的情形下進行。Sodium nitrite 使用人外周血

淋巴細胞(human peripheral blood lymphocytes) 在體外進行染色體異常檢測結果為負。Sodium nitrite 急性投與於公大鼠及公小鼠均在骨髓裡無增加微核(micronuclei)發生率。同樣的，Sodium nitrite 給藥 14 週的小鼠並沒有導致在週邊血液中微核發生率的增加。

Sodium thiosulfate 的致突變性研究已在體外試驗 Bacterial Reverse Mutation Assay (Ames 試驗)被檢測。Sodium thiosulfate 在無代謝活化 *S. typhimurium* strains TA98, TA100, TA1535, TA537, TA1538 無致突變性。Sodium thiosulfate 在存在代謝活化的 *S. typhimurium* strains TA 98, TA1535, TA1537, TA1538 或 *E. coli* strain WP2 均無致突變性。

### 生育

臨床研究關於攝入 sodium nitrite 或 sodium thiosulfate 無論對男性或女性對生育的潛在影響的評估均尚未有報導。相反的是，由 National Toxicology Program 進行的多代生育及繁殖研究並無偵測到任何 sodium nitrite (0.0, 0.06, 0.12, and 0.24% weight/volume) 影響小鼠生育及繁殖參數的證據。此治療計畫造成使用劑量約 125, 260, 425 mg/kg/day。這些小鼠 sodium nitrite 最高暴露量為 4.6 倍高於臨床治療氰化物中毒的最高劑量(換算為體表面積)。

目前無臨床前研究檢測 sodium thiosulfate 對生育力的影響。

### 13.2 動物藥理學

由於氰化物的極端毒性，在動物實驗中主要完成試驗性的療效評價。Sodium thiosulfate 單獨治療以抵消氰化物的毒性的療效，最初由 Lang 於 1895 年報導。Amyl nitrite 於狗模型治療治療氰化物中毒的療效首次由 Pedigo 在 1888 年報導。後續於狗模型的研究顯示使用 sodium nitrite 作用治療方法於 1929 年由 Mladoveanu 與 Gheorghiu 報導。然而，Hugs and Chen et al. 於 1932~1933 年研究合併 sodium nitrite 與 sodium thiosulfate 具有優越的療效。在狗身上注射一錠劑量範圍內的氰化物後，以 sodium nitrite 22.5 mg/kg (致死劑量的一半)靜脈注射或 sodium thiosulfate 1 g/kg sodium thiosulfate 單獨使用或依序立刻皮下注射。後續視臨床中毒症狀及徵兆是否再出現而再投與 10 mg/kg sodium nitrite 或/及 0.5 g/kg sodium thiosulfate。一起給藥時，sodium nitrite 與 sodium thiosulfate 有協同作用，可提高氰化鈉致死劑量。當延緩至毒性症狀出現時(如：抽搐)才使用合併治療時的療效會降低；然而，其他研究者曾報導在狗呼吸驟停時使用解毒劑後存活的案例。

動物研究也支持在其他物種(例如：大鼠，天竺鼠，羊，鴿子和貓)進行靜脈注射 sodium nitrite 與 sodium thiosulfate 治療氰化物中毒有協同作用。

雖然靜脈注射亞 sodium nitrite 與 sodium thiosulfate 在扭轉致死劑量的氰化物在狗的影響是有效的，但是肌肉注射 sodium nitrite，無論有或無併用 sodium thiosulfate，在相同條件下並無同樣的效果。

## 14 臨床研究

支持人體使用 sodium nitrite 與 sodium thiosulfate 的資料主要為病例報告。目前並無隨機且含對照組的臨床試驗資料。幾乎所有的人體資料皆描述了使用 sodium nitrite 與 sodium thiosulfate 合併使用的報告。人體建議劑量是基於解毒劑解毒潛力的理論計算，從動物實驗推斷，和少數人的情況報告而成。

一直前瞻性和系統評估的研究探討 sodium nitrite 與 sodium thiosulfate 在人體的安全性。目前的安全性資料很大的程度上是基於病例報告及範圍有限的案例。

#### 16 如何保存處理

每個 NITHIDOTE 包含下列：

- 1 vial 的 sodium nitrite 注射劑，300 mg/10 mL(30 mg/mL)
- 1 vial 的 sodium thiosulfate 注射劑，12.5 grams/50 mL (250 mg/mL)
- 仿單

#### 儲存

儲存於室溫 20~25°C；短時間允許於 15~30°C。

避免光線直射。

請勿冷凍。

#### 17 病患諮詢資訊

NITHIODOTE 用於氰化物中毒，在此情形下患者可能會反應遲鈍或理解諮詢資料。

##### 17.1 低血壓及形成變性血紅素

如果可行，應告知患者危及生命的低血壓和變性血紅素形成的可能性。

##### 17.2 監測

在可行的情況下，應告知患者需要密切監測血壓和血氧。

#### 18. 藥商: 科懋生物科技股份有限公司

台北市南港區 115 園區街 3 號 14F-6

電話：(02) 2655-7568