

臧得樂注射液
Cordarone 150mg/3ml,
solution for IV injection in ampoules

sanofi aventis

本藥限由醫師使用
衛署藥輸字第014861號

【成份名】

Amiodarone Hydrochloride

【劑型含量】

注射劑：每安瓿3ml，含有Amiodarone Hydrochloride 150mg

【適應症】

短期使用治療心室纖維顫動、Wolff-Parkinson-White氏症候群，上室性及心室性心搏過速，心房撲動心房纖維顫動。
用於對電擊具抗性的室室纖維顫動相關之心跳停止時所進行的心肺復甦術。

【說明】

本藥品適用於下列嚴重的節律失調且無法給予口服治療之病人，特別是：
—心室節律過快之心房節律失調。
—Wolff-Parkinson-White氏症候群導致的心搏過速。
—證實為有症狀且讓人喪失機能的心室節律失調。

【用法用量】

由於本品藥劑學上之特性，若濃度低於600mg/l(2安瓿溶於500ml之稀釋液)則不可使用，且稀釋液只能使用等張的葡萄糖溶液。
請勿將任何其他產品加入此輸注溶液中。

Amiodarone應儘可能從中央靜脈導管點滴給藥，對於用於對電擊具抗性的室室纖維顫動相關之心跳停止時的心肺復甦術，無法由中央靜脈給藥時，可由周邊靜脈輸注(請參考“警語及注意事項”)。

嚴重的節律失調且無法口服治療時，除上述之對電擊具抗性的室室纖維顫動相關之心跳停止時所進行的心肺復甦術外：應由中央靜脈點滴輸注。

靜脈輸注

起始劑量：按每公斤體重給予5mg計算，溶解於葡萄糖溶液中。若可能的話，請使用電動注射器，在20分鐘至2小時時間內靜脈輸注給藥，可每二十四時重複注射二至三次。

維持劑量：日劑量一般依體重10~20mg/kg計算(通常600至800mg/24小時，至多1.2g/24小時)，配以250ml葡萄糖溶液，輸注數天。應由輸注之第一日開始以口服給藥取代治療，一天三錠，劑量可增至每天四錠或甚至五錠。

用於對電擊具抗性的室室纖維顫動相關之心跳停止時所進行的心肺復甦術。
在考量給藥途徑及所治療的適應症的情況，中央靜脈導管若可立即使用，則建議由此途徑給藥，否則，藥品可經由周邊靜脈給藥，儘可能使用最大的周邊靜脈以最高流速輸注。

—最初靜脈注射劑量為300mg(或5mg/kg)以20ml的5%葡萄糖溶液稀釋後快速注射。
—若心室性纖維顫動持續時，可考慮再由靜脈授予150mg(或2.5mg/kg)。

—請勿將任何其他產品加入注射針筒中。

【禁忌】

本藥禁用於下列病人：

- 竇性心搏徐緩，竇房心臟傳導阻滯且未使用人工節律器之患者。
- 竇結疾病且未使用人工節律器之患者。(有心跳停止之危險)
- 高度房室傳導阻滯且未使用人工節律器之患者。
- 可能因使用amiodarone導致甲狀腺機能亢進之患者。
- 已知對碘或amiodarone或任一賦形劑成分過敏者。
- 循環性休克。
- 嚴重低血壓。
- 由於本藥含有benzyl alcohol，禁用於3歲以下孩童。
- 懷孕之第二期及第三期。
- 授乳婦。

- 與其它可能誘發torsades de pointes的藥物併用
 - Class Ia抗心律不整藥物(quinidine, hydroquinidine, disopyramide等)，
 - Class III抗心律不整藥物(sotalol, dofetilide, ibutilide等)，
 - 其他藥物如：bepridil, cisapride, diphepanil, erythromycin IV, mizolastine, moxifloxacin, spiramycin IV, vincamine IV等(請參考“交互作用”欄)。
- Sultopride。

【警語及注意事項】

警語：
劑量約為體重每公斤給予5mg，除用於對電擊具抗性的室室纖維顫動相關之心跳停止時所進行的心肺復甦術外，amiodarone應輸注至少三分鐘以上。

有關給藥途徑

由中央靜脈點滴輸注：嚴重節律失調且無法口服治療者，對電擊具抗性的室室纖維顫動相關之心跳暫停時所進行的心肺復甦術除外。
Amiodarone注射劑應由中央靜脈給藥，因為從周邊靜脈給藥可能會引起注射部位之局部反應，例如表層靜脈炎，且僅可以靜脈點滴方式給藥。
即使以極慢的速度注射，仍可能導致低血壓惡化、心臟衰竭、或嚴重的呼吸衰竭(請參考“副作用”欄)。

對電擊具抗性的室室纖維顫動相關之心跳停止時所進行的心肺復甦術
—一般不建議由周邊靜脈給藥，因為會發生血液動力學的危險(嚴重低血壓，循環性休克)，儘可能由中央靜脈點滴輸注。
—中央靜脈導管若可立即使用，則建議由此途徑給藥，否則，藥品可經由周邊靜脈給藥，儘可能使用最大的周邊靜脈以最高流速輸注。
—應儘速送至加護病房持續監測血壓及心電圖。
—請勿將任何其他產品加入注射針筒中。
—若需繼續以amiodarone治療時，應由中央靜脈點滴輸注，並持續監測血壓及心電圖。

有關amiodarone

對心臟的影響

—曾有發生新的心律不整或使之前已發生且治療的心律不整病症惡化的報告(請參考“副作用”欄)。
—Amiodarone引發心律不整的作用很弱，甚至低於大多數的抗心律不整藥物，通常發生於與某些藥品併用(請參考“交互作用”欄)或電解質失衡時。

肺部症狀

曾有一些因注射amiodarone引發間質性肺炎的案例報告。當發生呼吸困難或乾咳的症狀，或伴有一般健康狀況惡化時，則可能是產生肺部毒性，例如間質性肺炎，此時需要作胸部放射線檢查(請參考“副作用”欄)。
此外，曾有病患在手術後立即以amiodarone治療發生急性呼吸窘迫症的案例報告，因此建議對這類使用人工呼吸器的病患要嚴密監視。

肝臟症狀

在注射amiodarone 24小時內可能發生嚴重肝衰竭，有時會致死(請參考“副作用”欄)。
在開始以amiodarone治療時，建議定期監測肝功能，持續治療期間，仍應定期檢測(請參考“副作用”欄)。

注意事項：

- 電解質障礙，特別是低血鉀症：應注意病人是否有和低血鉀症相關聯的電解質障礙，低血鉀症可能會誘發心律不整效應(pro-arrhythmic effects)。
在給予amiodarone之前應先校正病人之低血鉀症。
- 除非在緊急狀況下，Cordarone注射劑限於在專門的醫院環境下且有持續監測心電圖和血壓的情況下使用。

麻醉

病人進行手術前應通知麻醉醫師病人有使用amiodarone。
長期使用amiodarone治療可能會增加全身或局部麻醉之血液動力學危險，也就是副作用，其副作用特別包括心跳過慢、低血壓、心輸出量降低及傳導障礙。
只有在考量預防致命性的室室纖維顫動相關之心跳停止時所進行的心肺復甦術時，才可和sotalol(不可併用)及esmolol(併用時須小心使用)以外的乙型阻斷劑(beta-blockers)，verapamil及diltiazem併用。(請參考“交互作用”欄)

【交互作用】

可能會引起torsades de pointes的藥品
一些藥品、抗心律不整藥或其他藥品都可能引起嚴重的心律不整。當有心搏徐緩，先天和後天QT波延長的症狀時，低血鉀症會使心律不整更易發生。
特別可能引起torsades de pointes的藥品有Class Ia及Class III抗心律不整藥及一些抗精神病藥物。

禁止和下列藥物併用：

- + 可能會引起torsades de pointes的藥物：
 - Class Ia的抗心律不整藥物(quinidine, hydroquinidine, disopyramide)，
 - Class III的抗心律不整藥物(dofetilide, ibutilide, sotalol)，
 - 其他藥物如bepridil, cisapride, diphepanil, erythromycin IV, mizolastine, vincamine IV, moxifloxacin, spiramycin IV，
 - sultopride，有增加室室性心律不整，特別是torsades de pointes的危險。
- 上述禁止併用的情況，不適用於對電擊具抗性的室室纖維顫動相關之心跳停止時，需使用amiodarone所進行的心肺復甦術。

不推薦和下列藥物併用：

- + Ciclosporin
因amiodarone會降低ciclosporin在肝臟的代謝而增加ciclosporin的血中濃度，有導致腎毒性的危險。
應監測ciclosporin的血中濃度並於併用治療期間及停藥後調整劑量以控制腎臟功能。
- + Diltiazem注射劑
有心搏徐緩及房室心臟傳導阻滯的危險。若無法避免併用此兩種藥物，應嚴密監測臨床症狀並持續監視心電圖之變化。

- + Halofantrine, pentamidine, lumefantrine
有增加室室性心律不整，特別是torsades de pointes的危險。
可能的話，應停止使用可能會誘發torsades de pointes之非抗感染藥物。若無法避免併用此藥物，應事先控制心電圖QT波之寬度並持續監視心電圖之變化。

- + 會誘導torsades de pointes的抗精神病藥物：
某些phenothiazine類抗精神病藥物(chlorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamides類抗精神病藥物(amisulpride, sulpiride, tiapride, valiperide), butyrophenones類抗精神病藥物(droperidol, haloperidol)及其他抗精神病藥物(pimozide)。
有增加室室性心律不整，特別是torsades de pointes的危險。

和下列藥物併用時應特別小心：

- + 口服抗凝血劑
由於amiodarone會增加抗凝血劑之血漿濃度而增加出血的危險性。
本藥品治療中與停藥後皆應更為頻繁地監測凝血酵素原(prothrombin)濃度及監測INR，並調整口服抗凝血劑的劑量。
- + Sotalol(不可併用)和esmolol(併用時須小心)除外的Beta阻斷劑
可能會干擾心臟的收縮性、自動性和引起傳導障礙(抑制補償性之交感神經作用)。併用時須監測心電圖及臨床症狀。
- + Beta阻斷劑用於心衰(bisoprolol, carvediol, metoprolol)
可能會干擾心臟自動性和引起傳導障礙(加成作用)，產生心搏過緩的危險。
有增加室室性心律不整，特別是torsades de pointes的危險。
併用時須定期監測臨床症狀及心電測。
- + 毛地黃藥物
amiodarone和毛地黃藥物併用會抑制心臟的自動性(心搏過緩)以及導致房室傳導異常。
amiodarone和digoxin併用時，因digoxin清除率降低之故，digoxin的血中濃度會增高。
應嚴密監測臨床症狀及心電圖之變化並控制digoxin的血中濃度，必要時應調整digoxin的治療劑量。
- + 口服diltiazem
有心搏徐緩及竇房心臟傳導阻滯的危險，尤其是老年人。

應嚴密監測臨床症狀及心電圖之變化。

+ Esmolol

可能會干擾心臟的收縮性、自動性和引起傳導障礙 (抑制補償性之交感神經作用)。

應嚴密監測臨床症狀及心電圖之變化。

+ 導致低血鉀的藥物：降低血鉀濃度的利尿劑 (單獨或合併使用)、刺激性輕瀉劑、amphotericin B (靜脈注射給藥)、glucocorticoids (全身性給藥)、tetracosactide。

有增加心室性心律不整，特別是torsades de pointes的危險 (低血鉀症為其促進因子)。

應嚴密監測心電圖、電解質的變化及臨床症狀。

+ Lidocaine

由於amiodarone會降低lidocaine的肝臟代謝，使其血漿濃度增加，而可能發生神經及心臟副作用的危險。須監測臨床症狀及心電圖，必要時，並控制lidocaine的血漿濃度，併用及停用amiodarone後，必要時須調整lidocaine的劑量。

+ Orlistat

可能會降低amiodarone的血漿濃度及其活性代謝物。

必要時須監測臨床症狀及心電圖。

+ Phenytoin (以fosphenytoin外插值推算)

由於併用時會降低phenytoin在肝臟的代謝而增高血漿phenytoin濃度並有過量的症狀，特別是神經學方面的症狀。應監測臨床症狀及控制phenytoin的血漿濃度，必要時應調整phenytoin的治療劑量。

+ Simvastatin

會導致副作用增加的危險 (和劑量大小相關)，如橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis) (減少降膽固醇藥物之肝臟代謝)。

Simvastatin日劑量不可超過20mg，若在此劑量下無法達成治療目標時，請改用其他不會有交互作用的statin類藥物。

和下列藥物併用時須審慎考量：

+ 導致心搏徐緩的藥物：減緩心跳之鈣離子阻斷劑(verapamil)、beta阻斷劑(sotalol除外)、clonidine、guanfacine、毛地黃藥物、mefloquine和抗乙醯膽素酶藥物(donepezil, galantamine, rivastigmine, tacrine, ambenonium, pyridostigmine, neostigmine)，pilocarpine。

有心搏過緩的危險 (蓄積作用)。

【懷孕與哺乳】

懷孕：

動物試驗結果並未顯示有任何致畸胎作用。由於到目前為止所有會導致人類畸胎作用的物質，在兩種以上的動物試驗中均會顯示有致畸胎作用，而本藥在動物身上未發現有致畸胎作用，因此並不預期本藥對人類有致畸胎作用。

現有的臨床資料並不足夠來評估amiodarone在人類懷孕第一期是否可能有致畸胎作用。

由於胎兒的甲狀腺在月經停止後第14週才開始和碘結合，因此在此之前服用本藥並不預期本藥對胎兒的甲狀腺有任何作用。

超過人類懷孕第一期後，使用本藥所造成碘過量可能會導致生物學上或臨床上 (甲狀腺腫) 的胎兒甲狀腺官能不足。

因此本藥品禁用於懷孕之第二期及第三期。

授乳：

Amiodarone、其代謝產物和碘均會分泌於乳汁中，且其乳汁中的藥品濃度高於母親的血漿濃度。由於對新生兒有引起甲狀腺官能不足的危險，故本藥禁用於授乳婦。

【副作用】

副作用依器官系統及發生率分類如下：

非常常見 (≥10%)；常見 (≥1%，<10%)；不常見 (≥0.1%，<1%)；罕見 (≥0.01%，<0.1%)；非常罕見 (<0.01%)。

心臟：

常見：心搏徐緩。

非常罕見：

— 一些病例曾有明顯的心搏徐緩，甚至是竇性心跳停止的報告，尤其是老年病患。

— proarrhythmic作用。

胃腸道：

非常常見：噁心。

注射部位不良反應：

常見：

— 可能有發炎反應，如當由周邊血管給藥可能會發生表層靜脈炎。注射部位反應如疼痛、發紅、水腫、壞死、外滲、浸潤、發炎、靜脈炎及蜂窩性組織炎。

肝臟：

肝功能異常的病例曾被報告過，這些病例主要是血清轉胺基酵素 (transaminases) 升高而診斷出來的。

下列情況曾被報告過：

非常罕見：

— 通常為轉胺基酵素單獨中度性升高 (約正常值之1.5至3倍)，只要減低劑量即可回復正常值，有些病人會自行恢復正常。

— 有一些急性肝病個案被報告過，伴隨著轉胺基酵素升高及/或黃疸；有時會致死，須立即停藥治療。

— 長期口服使用本藥有慢性肝病的病例被報告，其組織學檢查顯示假酒酒精性肝炎。由於此臨床上及生物學上的異常 (非持續性的肝腫大、轉胺基酵素高於約正常值之1.5至5倍)，因此應定期監測肝功能。甚至於對發生在治療6個月後的中度的轉胺基酵素升高，亦應懷疑有可能是慢性肝病。通常停藥後此臨床和生物學上的異常可恢復，亦有少數不可逆的病例曾被報告過。

免疫系統：

非常罕見：過敏性休克。

曾發生，發生率尚未確認：血管神經性水腫。

神經系統：

非常罕見：良性顱內高血壓 (benign intracranial hypertension) (假性腦瘤)。

肺部：

非常罕見：

— 曾有急性呼吸窘迫症，通常併有間質性肺病變，偶爾有致命的結果的報告，有時發生在手術後 (可能和高劑量氧氣的交互作用有關)。應停止使用amiodarone且應評估corticosteroid治療之可行性。

— 一支氣管痙攣及/或嚴重呼吸衰竭造成窒息，尤其易發生在氣喘病人身上。

皮膚：

非常罕見：盜汗、掉頭髮。

血管：

常見：引起中度和短暫性之血壓降低。用藥過量或快速注射，曾報導會發生嚴重高血壓或循環性休克。

非常罕見：熱潮紅。

【過量】

目前並無amiodarone注射劑過量的資料。口服高劑量的amiodarone亦未被廣泛報告過。

曾有少數過量症狀被報告過：竇性心搏徐緩、心室性心律不整 (特別是torsades de pointes)、肝功能異常。應針對症狀治療。基於本藥的藥動學特性，建議特別是對心臟監測應持續一段夠長的時間。

Amiodarone和其代謝產物是無法以血液透析排除的。

【藥理特性】

藥效學特性：第三類的抗心律不整藥，

ATC code: C01BD01

抗心律不整作用：

— 延長心肌纖維動作電位的第三期，但不影響其高度及上升的速率 (Vaughan Williams ClassIII)。此單獨的動作電位第三期延長是降低鉀離子流且鈉離子及鈣離子流不變的結果。

— 降低竇性自主運動減緩心跳，投與atropine無法拮抗此心跳減緩現象。

— 具非競爭性的Alpha-及Beta-交感神經抑制作用。

— 減緩竇房、心房及結間的傳導，尤其在心跳過快時特別明顯。

— 不影響心室內傳導作用。

— 增加不反應期及減緩心房、結間及心室的心肌過度興奮。

— 對房室間附加傳導路徑的傳導減緩及延遲不反應期。

— 無抑制心肌收縮力的作用。

對電擊具抗性的室室纖維顫動相關之心跳停止時所進行的心肺復甦術於兩項雙盲試驗中，以對電擊具抗性的室室纖維顫動相關之心跳停止時所進行的心肺復甦術的非住院病患，評估靜脈注射amiodarone的療效及安全性：ARREST試驗以安慰劑和amiodarone作比較，ALIVE試驗以lidocaine和amiodarone作比較。

兩項試驗的主要評估終點為病患住院的存活率。

— 於ARREST試驗中，504名因室室纖維顫動或無脈搏的心室性心搏過速而造成的心跳停止，且對於至少三次去纖維顫動電擊及epinephrine急救具抗性的非住院病患，隨機分成二組，以300mg amiodarone稀釋於20ml的5%葡萄糖液由周邊靜脈快速輸注 (246名病患) 或安慰劑 (258名病患) 治療。於197名 (39%) 住院存活的病患中，顯示amiodarone明顯增加急救及住院存活的可能：

amiodarone組44%，安慰劑組34% (p=0.03)。

經以預估因素調整後的結果，調整後的住院後存活odds ratio，amiodarone組比安慰劑組為1.6 (95% CI: 1.1至2.4；p=0.02)。Amiodarone組比安慰劑組有較多的病患發生低血壓 (59%比48%，p=0.02) 或心搏徐緩 (41%比25%，p=0.004)。

— 於ALIVE試驗中，347名室室纖維顫動的病患，以三次去纖維顫動電擊及epinephrine急救，再加一次去纖維顫動電擊急救均具抗性，或在最初去纖維顫動電擊急救有效，之後復發的病患，隨機分配至amiodarone (預估體重每公斤給予5mg，以30ml的5%葡萄糖溶液稀釋) 加上lidocaine安慰劑組，或lidocaine (藥品濃度每ml含10mg，每公斤投予1.5mg) 加上amiodarone安慰劑組 (含有相同的polysorbate 80溶劑)。於參與試驗的347名病患中，顯示amiodarone明顯增加急救及住院存活的可能：

amiodarone組22.8% (180名中有41名存活)，lidocaine組12% (167名中有20名存活)，p=0.009。

以其他會影響存活可能的因素作調整後，住院存活的調整odds ratio，amiodarone治療組比lidocaine治療組為2.49 (CI: 1.28至4.85；p=0.007)。

對於心搏徐緩需以atropine作處置，或以dopamine處置血壓問題的病患人數，或投予lidocaine治療的病患數 (另外的試驗治療)，兩個治療組無差異。因心收縮不全導致纖維顫動且加入試驗治療的病患人數，lidocaine治療組人數 (28.9%) 明顯多於amiodarone治療組 (18.4%)，p=0.04。

藥動學特性：

注射本藥品後，amiodarone便迅速分布到組織及作用部位之接受器，其在血中濃度快速下降。最高療效約出現在注射後15分鐘，在之後的4小時內逐漸降低效果。

【藥劑學特性】

【配伍禁忌】

使用以DEHP di (2-ethylhexyl) phthalate來塑化的PVC容器或醫療器材，amiodarone注射液的存在可能會導致DEHP成分釋出，為了降低病人暴露在DEHP下之危險，建議在製備amiodarone注射液時應使用不含DEHP的裝置。

【效期】兩年

【儲存】本品室溫 (<25°C) 避光儲存之。

【使用之注意事項】

使用以DEHP di (2-ethylhexyl) phthalate來塑化的PVC容器或醫療器材，amiodarone注射液的存在可能會導致DEHP成分釋出，為了降低病人暴露在DEHP下之危險，建議在製備amiodarone注射液時應使用不含DEHP的裝置，如不含DEHP的PVC製品、polyolefins (polyethylene, polypropylene)、玻璃等。

製造廠：Sanofi Winthrop Industrie

地址：1, Rue de la Vierge, Ambares & Lagrave 33565 Carbon Blanc Cedex, France

國外許可證持有者：Sanofi-Aventis France

地址：1-13, Boulevard Romain Rolland 75014 Paris, France

藥商：賽諾菲安萬特股份有限公司

地址：台北市復興北路337號12、13、14樓

203561

SmPC: Mar. 2, 2006 & CCDS v.1