脈泰克膜衣錠 400 毫克

MULTAQ® 400 mg, film-coated tablets

衛署藥輸字第 025224 號
本藥須由醫師處方使用

MULTAQ 不得使用於紐約心臟學會（NYHA）分類為第 IV 類的心衰竭患者，或紐約心臟學會（NYHA）分類為第 II-III 類的心衰竭患者且最近曾因心臟代償不全而住院或被轉介至心衰竭專科門診者（請參閱"4.禁忌"欄）。
在安慰劑對照組試驗中（ANDROMEDA Study），針對近期需要住院接受治療或因症狀惡化而須轉介至心衰竭專科之嚴重心衰竭患者，給予 dronedarone 將使患者的死亡率上升超過兩倍。此類病患不應服用 dronedarone（請參閱"14.3"欄）。

1. 適應症與使用方式
MULTAQ®適用於最近 6 個月內有陣發性或持續性心房纖維顫動（AF）或心房撲動（AFL），且目前處於竇性節律（sinus rhythm）狀態或即將接受治療成為正常節律的患者，可降低病患發生心血管疾病而住院的風險：
- 年齡≥70 歲以上，曾有過心房纖維顫動（AF）或心房撲動（AFL）之病患;
- 65≦年齡<70 歲，且帶有下列心血管相關危險因子之一的患者（例如，高血壓、糖尿病、曾發生過腦血管意外、左心房直徑≥50 mm 或左心室射出率[LVEF] <40%）

2. 用法用量
MULTAQ®的成人建議劑量只有一種，即每次 400 mg，每日兩次。MULTAQ®的服用方式為早晚各一錠，與早餐及晚餐併服。
MULTAQ®開始治療前，必須先停用第 I 類或第 III 類抗心律不整藥物（如：amiodarone、flecainide、propafenone、quinidine、disopyramide、dofetilide、sotalol）或 CYP3A 強效抑制劑（如：ketoconazle）*[參見"禁忌"（4）]*。

3. 劑型及劑量
MULTAQ®400 mg 為一種口服的白色橢圓形膜衣錠，一面刻有雙波浪狀記號，另一面則刻有數字"4142"。

4. 禁忌
MULTAQ®禁用於下列患者：
- 對活性成分(dronedarone)或本藥品之其他賦形劑過敏者。
- 紐約心臟學會（NYHA）分類為第 IV 類的心衰竭患者，或紐約心臟學會（NYHA）分類為第 II-III 類的心衰竭患者且最近曾因心臟代償不全而住院或被轉介至心衰竭專科門診者 *[參見"警語及臨床研究"（14.3）]*。
- 第 2 或第 3 級房室傳導阻滯，或病竇症候群(sick sinus syndrome)之患者（使用功能性節律器者除外)。
- 心搏徐緩<50 bpm 者。
- 併用 CYP3A 之強效抑制劑，例如 ketoconazole、itraconazole、voriconazole、cyclosporine 、telithromycin、clarithromycin、nefazodone 及 ritonavir *[參見"藥物交互作用"（7.2）]*。
- 併用會延長 QT 間隔及可能增加 Torsades de Pointes 風險的藥物或草藥，如 phenothiazines 抗精神病藥物、三環抗憂鬱劑、某些口服的巨環類抗生素（marcrolide）及第 I 類和第 III 類抗心律不整藥物。
- QTc Bazett 間隔 ≥ 500 msec 或 PR 間隔 >280 msec 者。
- 嚴重肝功能不全者。
- 懷孕（第 X 類）: 懷孕婦女使用 MULTAQ®可能會傷害胎兒 。MULTAQ® 禁用於已懷孕或有可能懷孕的婦女。若患者在懷孕期間服用本藥，或在服藥期間發現懷孕，應告知患者本藥對胎兒的潛在危險 *[參見"特殊族群的使用"（8.1）]*。
- 授乳婦女 *[參見"特殊族群的使用"（8.3）]*。

5. 警語及注意事項

5.1 治療期間出現新的心衰竭症狀或心衰竭惡化之患者
病患應被告知，若出現心衰竭的症狀或徵兆（例如，體重增加、依賴性水腫、或呼吸急促的情況增加），必須向醫師諮詢。然而，心房纖維顫動(AF)/心房撲動(AFL)的患者在 MULTAQ®治療期間出現心衰竭惡化的資料並不多見。若有心衰竭的情況出現或惡化，可以考慮將 MULTAQ®暫時停藥或完全停藥。

5.2 肝臟損傷
Multaq 上市後的使用經驗中，曾有肝細胞性(hepatocellular)肝臟損傷(包含危及生命的肝臟衰竭)的少數個案報告。
開始治療 Multaq 前，應監測病患之肝功能，並建議於開始治療的第一個月至第六個月、第九個月及第十二個月進行肝功能監測，並於此後定期監測肝功能。
若發現 ALT(alanine aminotransferase)檢測值上升超過正常值上限的三倍時(>3 × upper limit of normal (ULN))，應重複進行檢測，若確認為 ALT 上升超過正常值上限的三倍，應停止 Multaq 治療，並嚴密監測病患之肝功能直至 ALT 恢復為正常值，同時調查可能的原因(包含可能相關的潛在性心臟疾患)，若無其他可排除造成肝臟損傷的因素，則不應再次服用 Multaq。
應告知病患如發生任何可能的肝臟損傷的徵兆(如：厭食、噁心、嘔吐、發燒、心神不寧、疲倦、右上腹不適、黃疸、深色尿液或皮膚搔癢等)，儘速尋求醫師協助。

5.3 因使用耗鉀利尿劑而造成低血鉀症及低血鎂症
同時服用耗鉀利尿劑有可能造成低血鉀症及低血鎂症。MULTAQ®在服藥前及服藥期間的鉀離子濃度都必須維持在正常範圍值內。

5.4 QT 間隔延長
MULTAQ®會誘發 QTc （Bazett）間隔中度延長（平均約為 10 msec，但曾出現過更大的反應）*[參見"臨床藥理學（12.2）及臨床研究（14.1）]*。當 QTc Bazett 間隔 ≥ 500 msec，MULTAQ®應予以停藥 *[（參見 "禁忌 "（4）]*。

5.5 治療開始後 creatinine 的血中濃度會上升
Dronedarone 開始服藥後，血中的 creatinine 濃度約會增加 0.1 mg/dL。Creatinine 的血中濃度在治療後很快就會攀升，於 7 天後到達高原期，但此情況在停藥後為可逆。若病患的 creatinine 血中濃度上升且達到高原期，則應以升高後的濃度作為新的基準值。Creatinine 的血中濃度升高是由於 creatinine 從腎小管分泌被抑制而造成，而對腎絲球的過濾速率沒有影響。

5.6 育齡期婦女
未曾進行過子宮切除術或卵巢切除術的停經前婦女，在接受 MULTAQ®治療期間應採取有效的避孕措施。動物試驗顯示，動物使用相當於人類建議劑量的 dronedarone 後，會對其胎兒造成傷害。因此，育齡期婦女應考量其本身潛在的醫療狀況及本身對生活型態之偏好，以選擇適當的避孕方式 *[參見"特殊族群的使用"（8.1）]*。

6. 不良反應
下列的安全性問題詳見仿單：
- 出現新的心衰竭症狀或心衰竭惡化 *[參見"警語及注意事項"（5.1）]*
- 因使用耗鉀利尿劑而造成低血鉀症及低血鎂症 *[參見"警語及注意事項"（5.2）]*
- QT 間隔延長 *[參見"警語及注意事項"（5.3）]*

6.1 臨床試驗
心房纖維顫動或心房撲動（AF/AFL）患者每日服用兩次 dronedarone 400 mg 的安全性資料，主要來自於五個以安慰劑為對照組的臨床試驗-- ATHENA、EURIDIS、ADONIS、ERATO 和 DAFNE。參與這些試驗並進入隨機分組及接受治療的患者共 6285 名，其中 3282 名患者每日服用兩次 MULTAQ® 400 mg，2875 名患者服用安慰劑。這些試驗的平均給藥期間為 12 個月。在 ATHENA 試驗中，追蹤期最長可達 30 個月。

臨床試驗中，因不良反應而提前停藥者於 dronedarone 組占 11.8 %，安慰劑組占 7.7 %。造成 MULTAQ®停藥的最常見原因為腸胃道不適（3.2 %相對於安慰劑組的 1.8 %）及 QT 波延長（1.5 %相對於安慰劑組的 0.5 %）。
在五個臨床試驗中，每日服用兩次 dronedarone 400 mg 最常見的不良反應包括腹瀉、噁心、腹痛、嘔吐及無力感。

表 1 為心房纖維顫動或心房撲動（AF/AFL）患者每日服用兩次 dronedarone 400 mg 相較於安慰劑組較常出現的不良反應，這些不良反應乃依系統器官分類(system organ class)並以發生頻率遞減的方式呈現。不良的實驗檢驗數據及心電圖反應則另外陳述於表 2。

表 1：至少 1%以上之患者出現的藥物不良反應，且發生頻率高於安慰劑組者

	安慰劑（人數=2875 人）	Dronedarone 400 mg 一天兩次（人數=3282 人）
胃腸道		
腹瀉	6%	9%
噁心	3%	5%
腹痛	3%	4%
嘔吐	1%	2%
消化不良的症狀及徵兆	1%	2%
全身性		
無力感	5%	7%
心臟		
心搏徐緩	1%	3%
皮膚與皮下組織		
包括紅疹（全身性、斑點狀、斑丘疹、紅斑）、搔癢、濕疹、皮膚炎、過敏性皮膚炎	3%	5%

接受 MULTAQ®治療的患者曾有光過敏反應及味覺障礙的報告，但發生率皆小於 1%。

以下為每日服用兩次 MULTAQ®400mg 的實驗檢驗數據及心電圖參數。

表 2： 實驗檢驗數據及心電圖參數，不一定被報告為不良反應

	安慰劑	Dronedarone 400 mg 一天兩次
	（人數=2875 人）	（人數=3282 人）
治療開始 5 天後，血中 creatinine 增加 ≥ 10%者	21%	51%
	（人數=2237 人）	（人數=2701 人）
QTc Bazett 延長（男性> 450 msec，女性 > 470 msec）	19%	28%

根據不同的人口統計學因素進行評估，例如性別及年齡，並未發現任何一個次族群有較高的不良反應發生率。

6.2 上市後使用經驗
Multaq 上市後曾觀察到下述不良反應，由於未知這些自發性的不良反應報告背後的使用族群人數，因此無法準確預估其發生率或界定不良反應與藥物之間的因果關係。

心臟不良反應:	頻率
心臟衰竭* (參見"*5.1*")	未知
肝臟不良反應	
肝功能檢測異常	未知
肝細胞性肝臟損傷，包括：	
危及生命的急性肝臟衰竭 (參見"*5.2*")	

* 心臟衰竭是心臟疾病（如：心房纖維顫動或心房撲動（AF/AFL））的併發症，然而，無法排除心臟衰竭與 Multaq 相關聯的可能性。

7. 藥物交互作用

Dronedarone 主要經由 CYP 3A 代謝，並且會中度地抑制 CYP 3A 及 CYP 2D6 *[參見"臨床藥理學"（12.3）]*。因此 dronedarone 的血中濃度會受到 CYP3A 抑制劑（inhibitor）或誘導劑（inducer）的影響，同時 dronedarone 也會和 CYP 3A 或 CYP 2D6 的受質藥物產生交互作用。Dronedarone 及/或其代謝物在體外(in vitro)有抑制 Organic Anion Transporter (OAT) 的可能性；Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 及 Organic Cation Transporter (OCT) 。

Dronedarone 對 CYP 1A2、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2C8 及 CYP 2B6 並無明顯的抑制能力。Dronedarone 有可能會抑制 P-glycoproteins（P-gP）的運送。

此外，藥效學上預期可能發生的交互作用藥物包括，乙型阻斷劑（beta-blockers）、鈣離子阻斷劑（calcium antagonist）及 digoxin *[參見"藥物交互作用"（7.1）]*。

在臨床試驗中，接受 dronedarone 治療的病患常併用的藥物包括，乙型阻斷劑（beta-blockers）、digoxin、鈣離子阻斷劑（calcium antagonist）（包含減緩心跳作用的藥物）、statins 及口服抗凝血劑。

7.1 藥物藥效學的交互作用

延長 QT 間隔的藥物（包括誘發 Torsades de Pointes 者）

禁止併用會延長 QT 間隔的藥物（例如，某些 phenothiazines、三環抗憂鬱劑、某些巨環類抗生素及第 I 類和第 III 類抗心律不整藥物），因為這些藥物有誘發 Torsades de Pointes 之心室心跳過速的潛在風險 *[參見"禁忌"（4）]*。

Digoxin

Digoxin 會加強 dronedarone 的電生理效應（例如降低 AV-竇的傳導）。從臨床試驗中可看出，併服 dronedarone 與 digoxin 會使 digoxin 的血中濃度提高。腸胃道不適的機率也會增加。

因為有藥物動力學上的交互作用 *[參見"藥物交互作用"（7.3）]*及藥物藥效學的潛在交互作用，應重新考量使用 digoxin 治療的需要。若持續給予 digoxin 治療，應將 digoxin 劑量減半，並且嚴密監測其血中濃度與毒性。

鈣離子阻斷劑

鈣離子阻斷劑對竇結（sinus）及房室結（AV-node）有抑制作用，因此可能會加強 dronedarone 在傳導上的效果。

鈣離子阻斷劑應先以低劑量的方式給予，待心電圖的數據確認其有良好的耐受性後才能提高劑量 *[參見"藥物交互作用"（7.3）]*。

乙型阻斷劑（beta-blockers）

在臨床試驗中，dronedarone 與 beta-blockers 併用時，心搏徐緩為較常見的現象。

乙型阻斷劑應先以低劑量的方式給予，待心電圖的數據確認其有良好的耐受性後才能提高劑量 *[參見"藥物交互作用"（7.3）]*。

7.2 其他藥物對 Dronedarone 的影響

Ketoconazole 和其他強效的 CYP 3A 抑制劑

重覆給予強效的 CYP 3A 抑制劑-ketoconazole 會導致 dronedarone 的暴露量增加 17 倍，最高血中濃度（Cmax）會增加 9 倍。因此，dronedarone 禁止和 ketoconazole 及其他強效 CYP 3A 抑制劑（例如 itraconazole、voriconazole、ritonavir、clarithromycin 及 nefazodone）併用 *[參見"禁忌"（4）]*。

葡萄柚汁

葡萄柚汁是一種中度的 CYP 3A 抑制劑，它會使 dronedarone 的暴露量增加 3 倍，最高血中濃度（Cmax）增加 2.5 倍。因此，病患服用 dronedarone 時應避免飲用葡萄柚汁飲料。

Rifampin 及其它 CYP 3A 誘導劑

Rifampicin 會使 dronedarone 的暴露量降低 80%。因為會顯著降低 dronedarone 的暴露量，因此不建議 dronedarone 與 rifampicin 或其他 CYP 3A 誘導劑併用，例如 phenobarbital 、carbamazepine 、phenytoin 及 St John's wort。

鈣離子阻斷劑

Verapamil 及 diltiazem 為中度的 CYP 3A 抑制劑，它們會使 dronedarone 的暴露量增加約 1.4~1.7 倍 *[參見"藥物交互作用"（7.1, 7.3）]*。

Erythromycin

重複投與 erythromycin (每次 500 毫克、每天三次、連續使用 10 天) 會使穩定狀態（steady state）下的 dronedarone 暴露量增加約 3.8 倍。

其他中度的 CYP 3A4 抑制劑亦可能使 dronedarone 的暴露量增加。

Pantoprazole

Pantoprazole 是一種會提高胃酸 pH 值的藥物，對 dronedaone 的藥物動力學並無顯著的影響。

7.3 Dronedarone 對其他藥物的影響

Statins

Dronedarone 會使 simvastatin/simvastatin acid 的暴露量分別增加 4 倍及 2 倍。Dronedarone 會使 atorvastatin 的暴露量些許增加為 1.7 倍。Dronedarone 會使經由 OATP 運送的 statins 類藥物，如：rosuvastatin，些許增加為 1.4 倍。因為 statins（CYPs 及運輸器（transporter））有多重的交互作用機轉，因此要併用 CYP 3A 及 p-gP 抑制劑（如 dronedarone）時，應遵照 statin 的仿單建議使用之。

鈣離子阻斷劑

Dronedarone 會使鈣離子阻斷劑（verapamil、diltiazem 或 nefedipine）的暴露量增加 1.4-1.5 倍 *[參見"藥物交互作用"（7.1）]*。

Sirolimus、tacrolimus 及其它治療範圍狹窄的 CYP 3A 受質

口服 dronedarone 會增加 tacrolimus、sirolimus 及其他治療範圍狹窄的 CYP3A 受質藥物之血中濃度。因此應適當監測藥物的血中濃度並調整其劑量。

乙型阻斷劑（beta-blockers）及其他 CYP 2D6 受質

Dronedarone 單次給藥會使 propranolol 的暴露量增加 1.3 倍。Dronedarone 多次給藥會使 metoprolol 的暴露量增加 1.6 倍 *[參見"藥物交互作用"（7.1）]*。Dronedarone 與其他的 CYP 2D6 受質藥物併用（包括其他的乙型阻斷劑（beta-blockers）、三環抗憂鬱劑（tricyclic antidepressants），及選擇性的血清胺素重吸收抑制劑（serotonin-reuptake inibitors））也有可能使這些藥物的暴露量增加。

P-glycoprotein 受質

Digoxin

Dronedarone 會藉由抑制 P-gP 的運送而使 digoxin 的暴露量增加 2.5 倍 *[參見"藥物交互作用"（7.1）]*。 臨床試驗中， digitalis 與 dronedarone 併用，曾觀察到 digitalis 的血中濃度上升或胃腸道不適增加的報告。Digoxin 應謹慎與 dronedarone 併用。若持續 digoxin 的用藥治療，應將 digoxin 劑量減半，並密切監控 digoxin 的濃度與毒性。

Dabigatran

Dabigatran etexilate 與 dronedarone 併用，使 dabigatran 的暴露量增加成為 1.7~2 倍。

其他的 P-gP 受質也有可能因為併服 dronedarone 而使其暴露量提高。

Warfarin 及 losartan（CYP 2C9 受質）

Warfarin 與其他 vitamin K 拮抗劑

對健康受試者而言，每日給予兩次 dronedarone 600 mg 會使 S-warfarin 的暴露量顯著增加 1.2 倍，但對 R-warfarin 則沒有影響，且國際標準凝血時間比（INR）在臨床上也沒有顯著增加。

ATHENA 試驗中，dronedarone 併用口服抗凝血劑時，相較於對照組，有較多的病患有 INR 顯著上升(≥5)的現象，且通常在開始服用 dronedarone 後的一個星期內發生，然而 dronedarone 的出血風險並未增加。

上市後使用經驗中，原先口服 vitamin K 拮抗劑的病患，開始 dronedarone 的併用治療後曾有 INR 上升的報告(伴隨或未伴隨出血現象)。開始 dronearone 與 vitamin K 拮抗劑的治療時，應遵照 vitamin K 拮抗劑的仿單建議監測國際標準凝血時間比（INR）。

Losartan

Dronedarone 與 losartan 之間並未觀察到有交互作用。

Theophylline（CYP 1A2 受質）

Dronedarone 不會增加 theophylline 在穩定狀態（steady state）下的暴露量。

口服避孕藥

健康受試者同時服用 dronedarone 及口服避孕藥，並未發現其 ethinylestradiol 和 levonorgestrel 濃度有下降的情形。

Metformin

未觀察到 dronaderone 與 metformin 間的交互作用，metformin 是 OCT1 與 OCT2 的受質(substrate)。

Omeprazole

未觀察到 dronaderone 與 omeprazole 間的交互作用，omeprazole 是 CYP2C19 的受質(substrate)。

Clopidogrel

未觀察到 dronaderone 與 clopidogrel 間的交互作用。

8. 特殊族群的使用

8.1 懷孕婦女

懷孕分類：X *[參見"禁忌"（4）]*

懷孕婦女服用 MULTAQ®可能會使胎兒受到傷害。在動物實驗中，大鼠投予 MULTAQ®之人類最高建議劑量（MRHD），及兔子投予人類最高建議劑量（MRHD）的一半，皆有導致畸胎的情況發生。若患者在懷孕期間服用本藥，或在服藥期間發現懷孕，應告知患者本藥對胎兒的潛在危險。

當懷孕的大鼠服用 dronedarone 大於或等於人類最高建議劑量（MRHD）（以 mg/m² 作為計算基準）後，其胎兒外觀、內臟及骨骼出現畸形（裂顱畸形、顎裂、松果體外翻不完全、短頷畸形、頸動脈部分融合、動脈幹、肝葉異常、下腔靜脈部分重複、短指症、缺指、併指畸形、先天短厚彎曲的畸形前足及/或後足）的機率增加。當懷孕的兔子服用 dronedarone 約人類最高建議劑量（MRHD）（以 mg/m² 作為計算基準）的一半後，即劑量≥ 20 mg/kg（以 mg/m² 作為計算基準所測得的最低劑量，約為人類最高劑量的一半），胎兒骨骼異常（胸腔異常及脊椎、骨盆不對稱）的機率會增加。

動物的實際給藥劑量：大鼠（≥ 80 mg/kg/day）；兔子（≥ 20 mg/kg）

8.3 授乳婦女

未知 MULTAQ®是否會分泌於人類乳汁中。Dronedarone 及其代謝物會分泌於大鼠的乳汁中。針對大鼠所作的產前及產後試驗顯示，母鼠服用 dronedarone 與幼鼠體重的增加幅度稍微下降有關。因為有許多藥物會分泌於人體乳汁中，加上服用 MULTAQ®的母親以母乳哺餵嬰兒可能發生嚴重不良反應的潛在風險，因此到底該停止哺育母乳或停用藥物，則必須視該藥物對母體的重要性而定*[參見"禁忌"（4）]*。

8.4 兒童

尚無 18 歲以下兒童使用本藥物的安全性及療效資料。

8.5 老年人

MULTAQ®臨床試驗中，罹患心房纖維顫動（AF）或心房撲動（AFL）且年齡≥65 歲的老年人超過 4500 位（其中年齡≥75 歲的老年人超過 2000 位）。老年患者的療效及安全性與年輕患者類似。

8.6 腎功能不全者

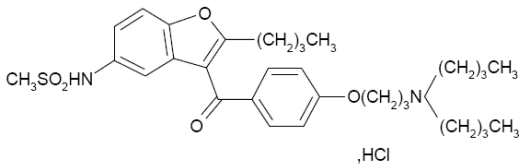
臨床試驗中也含括了腎功能不全的患者在內。因為 dronedarone 從腎臟排除的比例很低 *[參見"臨床藥理學"（12.3）]* ，因此沒

有必要調整劑量。

8.7 肝功能不全者
Dronedarone 大多經由肝臟代謝。Dronedarone 使用於中度肝功能不全患者的臨床經驗不多，無重度肝功能不全患者的臨床使用經驗。因此不建議使用於中度或重度肝功能不全者 *[參見"禁忌"(4)及"臨床藥理學"(12.3)]*。

10. 過量
若有藥物過量的情況發生，應監測病患的心臟節律及血壓。治療應根據其症狀，採取支持性療法。
目前尚不清楚 dronedarone 及其代謝物是否可經由透析的方式排除（血液透析，腹膜透析或血液過濾）。
目前沒有特定的解毒劑。

11. 描述
Dronedarone HCl 是 benzofuran 的一種衍生物，其化學名稱如下：
N-{2-butyl-3-[4-(3-dibutylaminopropoxy)benzoyl]benzofuran-5-yl}methanesulfonamide, hydrochloride.
Dronedarone HCl 是一種白色細粉，幾乎不溶於水，可完全溶解於二氯甲烷（methylene chloride）及甲醇。
它的實驗式為 $C_{31}H_{44}N_2O_5S$, HCl，相對分子量為 593.2。結構式如下：



MULTAQ®為一種口服錠劑。
MULTAQ®每顆錠劑含有 400 mg dronedarone（以主成分表示）。
非活性成分包括：
錠劑核心- 羥丙甲纖維素（hypromellose）、澱粉（maize starch）、吡咯烷酮（crospovidone）、poloxamer 407、乳糖水合物（lactose monohydrate）、膠體二氧化矽（colloidal silicon dioxide）、硬脂酸鎂（magnesium stearate）
錠劑的外衣/磨光- 羥丙甲纖維素（hypromellose）、聚乙二醇 6000（macrogol 6000）、二氧化鈦（E171）（titanium dioxide (E171)）、巴西棕櫚蠟（carnauba wax）。

12 臨床藥理學
12.1 作用機轉
Dronedarone 的作用機轉尚未可知。Dronedarone 具有所有 Vaughan-Williams 四種類型的抗心律不整特性，未知個別類型的活性對臨床效果的貢獻。

12.2 藥物藥效學
電氣生理效應
Dronedarone 具有所有 Vaughan-Williams 四種類型的抗心律不整特性，雖然並不清楚那一種特性對 dronedarone 的臨床效果最重要。為了探討 dronedarone 對 12 導程心電圖參數（心跳速度、PR 及 QTc）的影響，我們以健康受試者為對象，重複給予口服藥物，其劑量為每日一次，每次 1600 mg，或每日給藥兩次，每次 800 mg，共給藥 14 天，之後每日給藥兩次，每次 1600 mg，共給藥 10 天。Dronedarone 400 mg 每日給藥兩次者，在心跳速度方面沒有出現明顯的變化；若為每日給藥 2 次，每次 800 mg，則心跳速度有中等程度的下降反應（約 4 bpm）。PR-間隔與劑量之間有顯著的關連性，當劑量為 400 mg 每日 2 次時，PR-間隔會增加 5 msec，當劑量增加至 1600 mg 每日 2 次時，其 PR-間隔會增加 50 msec。QTc 間隔與劑量之間有中等程度的相關，當劑量為 400 mg 每日 2 次時，QTc-間隔會增加 10 msec，當劑量增加至 1600 mg 每日 2 次時，其 QTc-間隔會增加 25 msec。

DAFNE 試驗
DAFNE 試驗是針對復發性心房纖維顫動（AF）的患者所作的劑量-反應之相關性研究，比較 dronedarone 與安慰劑對照組維持竇性節律（sinus rhythm）的效果。本試驗所使用的 dronedarone 劑量有 400、600 及 800 mg，每日給藥 2 次。從這個小型研究的結果可以看出，劑量大於 400 mg 並未獲得更佳的療效，但卻會使其耐受性降低。

12.3 藥物動力學
Dronedarone 會被廣泛地代謝，其全身性的生體可用率低；若與食物併服，則可以提高生體可用率。排除半衰期為 13-19 小時。

吸收
Dronedarone 進入全身循環系統前會先經過首渡效應的代謝（first pass metabolism），其絕對生體可用率在沒有伴隨食物服用的情況下約為 4%。若伴隨高脂食物服用，絕對生體可用率可提高至大約 15%。在進食的狀態下口服本藥物，dronedarone 及其主要的活性代謝物（N-debutyl 代謝物）會在 3-6 小時內達到最高血中濃度。重覆給予 dronedarone 400 mg，每日兩次，治療 4~8 天內可達到穩定狀態（steady state），dronedarone 的平均蓄積比值（mean accumulation ratio）範圍為 2.6~4.5。主要的 N-debutyl 代謝物在穩定狀態下的 Cmax 及暴露量皆與 dronedarone 原型藥物相當。Dronedarone 及其 N-debutyl 代謝物的藥物動力學在劑量比例（dose proportionality）關係上有中等程度的偏移：當劑量提高 2 倍時，最高血中濃度（Cmax）及曲線下面積（AUC）約增加 2.5-3.0 倍。

分佈
Dronedarone 及其 N-debutyl 代謝物在體外狀態下（*in vitro*）的血漿蛋白結合率>98%且未達到飽和。這兩種化合物的主要結合蛋白質為白蛋白（albumin）。如以靜脈注射給藥，其穩定狀態的分佈體積約為 1400 L。

代謝
Dronedarone 主要經由 CYP 3A 被廣泛代謝。起始的代謝途徑包括：N-debutylation 以形成 N-debutyl 活性代謝物，氧化脫氨作用以形成無活性的 propanoic acid 代謝物，以及直接氧化作用。這些代謝物會進一步被代謝成超過 30 種以上的非特定代謝物。部份 dronedarone 的活性代謝物經由 Monoamine Oxidases 代謝。N-debutyl 代謝物仍具有藥效學活性，但其效力只有 dronedarone 的 1/10~1/3。

排泄/排除
在一項質量平衡研究中，放射線標記（C^{14}-labled）的 dronedarone 以口服方式投予，約有 6%藥物會以代謝物形式（尿中沒有原型藥物）排除於尿中，約有 84 %藥物以代謝物的形式自糞便排除。Dronedarone 及其 N-debutyl 活性代謝物在血漿中的放射活性低於 15%。

Dronedarone 在靜脈注射給藥後，其血漿清除率（plasma clearance）為 130 至 150 L/h。Dronedarone 的排除半衰期為 13~19 小時。

特殊族群

性別
女性病患的 dronedarone 暴露量比男性平均高出 30 %。

種族
未曾針對不同種族做過正式的藥物動力學研究。然而，將臨床試驗的結果交叉比較後發現，亞洲男性（日本人）接受單一劑量（400 mg）後，其暴露量約為白種男性的 2 倍。Dronedarone 沒有其他種族的藥物動力學資料。

老年人
在 dronedarone 臨床試驗的所有受試者中，年齡≥65 歲者佔了 73 %，年齡≥75 歲者佔了 34 %。年齡≥65 歲的患者其 dronedarone 暴露量較 65 歲以下的患者高出了 23 % *[參見"特殊族群的使用"(8.5)]*。

肝功能不全
中度肝功能不全的受試者，其 dronedarone 的平均暴露量比肝功能正常的受試者增加了 1.3 倍，至於 N-debutyl 代謝物的平均暴露量則降低了約 50%。若患者有中度肝功能不全，其藥物動力學變異性變大。

未曾進行 Dronedarone 針對嚴重肝功能不全患者之藥物動力學的評估 *[參見"禁忌"(4)]*。

腎功能不全
因為 dronedarone 自腎臟排除的比例很低，因此輕度或中度腎功能不全的患者，其藥物動力學相較於腎功能正常者並無差異 *[參見"特殊族群的使用"(8.6)]*。病人具有輕度至重度腎功能不全，其藥物動力學與腎功能正常的病人無異。

13. 非臨床的毒物學
13.1 致癌性、突變性、生育能力受損
Dronedarone 曾針對大鼠（最高給藥劑量為 70 mg/kg/day）和小鼠（最高給藥劑量為 300 mg/kg/day）進行一項為期 2 年的研究，其中接受 dronedarone 治療的雄性小鼠（300 mg/kg/day 或人類最高建議劑量的 5 倍，以 AUC 作為比較基準）會增加組織細胞肉瘤（histiocytic sarcomas）的發生機率、接受 dronedarone 治療的雌性小鼠（300 mg/kg/day 或人類最高建議劑量的 8 倍，以 AUC 作為比較基準）會增加乳腺腺癌（mammary adenocarcinomas）的發生機率、接受 dronedarone 治療的雄性大鼠（70 mg/kg/day 或人類最高建議劑量的 5 倍，以 AUC 作為比較基準）則會增加血管瘤（hemangiomas）的發生機率。

針對小鼠所做的體內（*in vivo*）微核試驗（micronucleus test）、安姆氏細菌突變試驗（Ames bacterial mutation assay）、非程序化的 DNA 合成檢驗（unscheduled DNA synthesis assay）或以人類淋巴細胞進行體外（*in vitro*）的染色體異常檢驗（chromosomal aberration assay）皆未證實 dronedarone 有潛在的基因毒性。然而，經 S-9 處理的 dronedarone 在 V79 transfected 中國倉鼠的 V79 試驗中呈陽性反應。

針對雌性大鼠所作的生育力研究顯示，dronedarone 在動物交配及著床前給藥，會使發情週期的不規律性提高，當劑量≥10 mg/kg（如以 mg/m^2 作為計算基準，相當於人類最高建議劑量的 0.12 倍）時，則會使發情週期中止。

當劑量為 100 mg/kg（如以 mg/m^2 作為計算基準，相當於人類最高建議劑量的 1.2 倍）時，黃體量、著床率及活體胎兒的存活率會都會下降。至於雄性大鼠接受達 100 mg/kg/day 的劑量，並無對其交配行為或生育能力有所影響的敘述。

13.3 影響發育的毒性
給予大鼠口服 dronedarone ≥80 mg/kg/day（如以 mg/m^2 作為計算基準，相當於人類的最高建議劑量）的劑量會導致畸形，胎兒會出現外觀、內臟及骨骼畸形（裂顱畸形、腭裂、松果體外翻不完全、短頸畸形、頸動脈部分融合、動脈幹、肝葉異常、下腔靜脈部分重複、短指症、缺指、併指畸形、先天短厚彎曲的畸形前足及/或後足）。當兔子投予 dronedarone ≥ 20 mg/kg（以 mg/m^2 為計算基準所測得的最低劑量，約為人類最高劑量的一半）的劑量時，胎兒骨骼異常（胸腔異常及脊椎、骨盆不對稱）的機率會增加。

14. 臨床試驗
14.1 ATHENA 試驗
ATHENA 試驗是一項多中心、多國、雙盲、隨機，有安慰劑對照組的臨床研究。本試驗共收納了 4628 位處於竇性節律（sinus rhythm）狀態或預計接受治療轉換至竇性節律狀態，但最近曾出現心房纖維顫動（AF）/心房撲通（AFL）的患者。這項試驗的目的是為了了解 dronedarone 是否能延緩患者因任何原因而死亡或因心血管疾病而住院的時間。

剛開始時，病患的收納標準為年齡≥70 歲者，或年齡<70 歲但至少擁有一項危險因子者（包括高血壓、糖尿病、過去曾發生過腦血管意外、左心房直徑≥ 50 mm 或左心室射出率（(LVEF）<0.40）。病患的收納標準之後變更為患者的年齡≥75 歲，或年齡≥70 歲

但至少擁有一項危險因子者。病患在過去的 6 個月內必須證實曾發生心房纖維顫動（AF）/心房撲通（AFL）以及竇性節律（sinus rhythm）。患者在隨機分組時，可為處於心房纖維顫動（AF）/心房撲通（AFL）或竇性節律狀態，但是非處於竇性節律狀態的患者，在接受抗凝血劑後，都預期將經由電氣方式或化學方式轉換成正常竇性節律。

病患經隨機分組以接受 MULTAQ®400 mg 每日 2 次（2301 名患者）或安慰劑（2327 名患者）之治療，治療期間最長為 30 個月（追蹤期的中位數：22 個月），此外，病患可同時服用傳統的治療心血管疾病藥物，包括乙型阻斷劑（beta-blocker）（71%）、血管加壓素轉換酶抑制劑（ACE inhibitor）或血管加壓素 II 受體阻斷劑（ARBs）（69%）、digoxin（14%）、鈣離子阻斷劑（14%）、statins（39%）、口服抗凝血劑（60%）、aspirin（44%）、其他慢性抗血小板治療藥物（6%）及利尿劑（54%）。

本試驗的主要療效終點（primary endpoint）在評估患者自參與試驗後，至因心血管疾病而首次住院的時間，或至因任何原因而死亡的時間。自參與試驗後，至因任何原因而死亡的時間、至因心血管疾病而首次住院的時間、至因心血管疾病導致死亡的時間，及至因所有原因死亡的時間亦為探討的項目。

病患的年齡介於 23~97 歲；其中 42 %患者的年齡≥75 歲，女性占 47%，多數為白種人（89%）。大部分的患者（約 71%）都沒有心衰竭病史。心臟射出分率的中位數為 60%。29%的患者有心衰竭病史，大多數屬於紐約心臟學會（NYHA）分類為第 II 類的心衰竭（17%）。大部分的病患都有高血壓（86%）及結構性心臟病（60%）。

試驗結果詳見表 3。綜合因心血管疾病而住院或因任何原因而死亡的療效終點，MULTAQ®比安慰劑組降低了 24.2%的發生率。這項差異完全歸因於對心血管疾病住院的影響，主要與因心房纖維顫動（AF）所造成的住院有關。

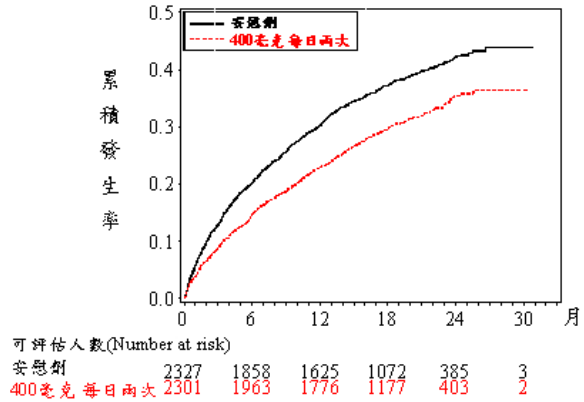
其他療效終點的結果亦列於表 3，包括因任何原因而死亡及因心血管疾病而首次住院的情況。次要療效終點包括所有首次發生特定狀況的事件，不論其之前是否出現過不同類型的事件。

表 3：療效終點的事件發生率

	安慰劑（人數=2327）	MULTAQ® 400 mg，每日兩次（人數=2301）	風險比	95%信賴區間	P 值
主要療效終點					
因心血管疾病而住院或因任何原因而死亡	913 (39.2%)	727 (31.6%)	0.76	[0.68 - 0.83]	<0.0001
療效終點的組成（首次事件）					
• 因心血管疾病而住院	856 (36.8%)	669 (29.1%)			
• 因任何原因而死亡	57 (2.4%)	58 (2.5%)			
次要療效終點（試驗中的任何時間）					
因任何原因而死亡	135 (5.8%)	115 (5.0%)	0.86	[0.67 - 1.11]	0.24
因心血管疾病而住院	856 (36.8%)	669 (29.1%)	0.74	[0.67 - 0.82]	<0.0001
因心血管疾病而住院之療效終點的組成（首次事件）					
• 心房纖維顫動（AF）及其他上心室節律不整的疾病	456 (19.6%)	292 (12.7%)	0.61	[0.53 - 0.71]	<0.0001
• 其他	400 (17.2%)	377 (16.4%)	0.89	[0.77 – 1.03]	0.11

Kaplan-Meier 累積發生率曲線（cumulative incidence curves）所代表的意義為發生首次事件所需要的時間，見圖 1。
這兩條事件曲線很早就分離了，並且在之後的 30 個月追蹤期間仍持續偏離。

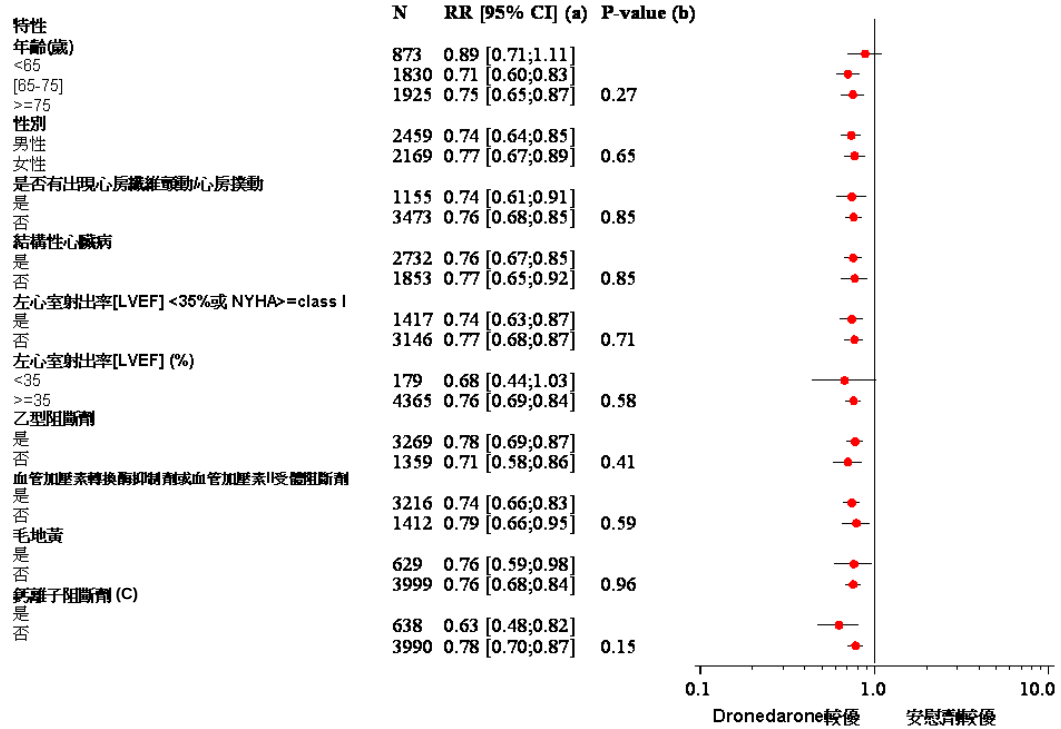
圖 1 自隨機分組至首次因心血管疾病而住院或因任何原因死亡的 Kaplan-Meier 累積發生率曲線



住院的原因包括大出血（兩組皆為 1%）、暈厥（兩組皆為 1%）及心室心律異常（兩組皆<1%）。

所有的次族群在降低因心血管疾病而住院或因任何原因而死亡的效果上具有相當的一致性，次族群乃依照基準點的特性或治療藥物來分類（血管加壓素轉換酶抑制劑（ACEI）或血管加壓素 II 受體阻斷劑（ARBs）；乙型阻斷劑（beta-blockers）、digoxin、statins、鈣離子阻斷劑、利尿劑）（見圖 2）

圖 2 - 依特定的基準點特性分析：首次因心血管疾病住院或因任何原因死亡的相對風險估計值（MULTAQ®相對於安慰劑）及 95 %信賴區間。



a. 係依據 Cox 迴歸模型。
b. 依據 Cox 迴歸模型計算出基準點的特性與治療後之交互作用的 P 值。
c. 減緩心跳的鈣離子阻斷劑僅侷限於 diltiazem、verapamil 及 bepridil。

14.2 EURIDIS 及 ADONIS 試驗
EURIDIS 和 ADONIS 的臨床試驗中總共收納了 1237 位患者，這些患者處於竇性節律狀態且之前曾出現過心房纖維顫動（AF）或心房撲動（AFL），他們除了接受傳統的治療藥物外（包括口服抗凝血劑、乙型阻斷劑、血管加壓素轉換酶抑制劑或血管加壓素 II 受體阻斷劑、慢性抗血小板藥物、利尿劑、statins、digoxin 及鈣離子阻斷劑）並在門診接受隨機分組以給予 MULTAQ®400 mg 每日兩次（828 人）或安慰劑（409 人）之治療。病患必須在進入試驗前的 3 個月內，至少做過一次心電圖以確認心房纖維顫動（AF）/心房撲動（AFL）事件，但是竇性節律（sinus rhythm）必須至少持續 1 小時。患者的年齡介於 20~88 歲，大多為白種人(97 %)且以男性居多(70 %)。最常伴隨的疾病為高血壓（56.8 %）及結構性心臟病（41.5 %），包括冠狀動脈心臟疾病（21.8 %）。病患的追蹤期為 12 個月。
整合 EURIDIS 和 ADONIS 的研究數據及其他個別試驗的資料顯示，dronedarone 會延緩心房纖維顫動（AF）/心房撲動（AFL）的首次復發時間（主要療效終點）。心房纖維顫動（AF）/心房撲動（AFL）的首次復發風險在 12 個月的研究期間內降低了 25 %，12 個月內復發比率的絕對差異值為 11%。

14.3 ANDROMEDA 試驗（嚴重心衰竭的患者會提高其死亡率）
本試驗所收納的患者為最近曾因心衰竭症狀及嚴重的左心室收縮功能障礙（心室壁運動指數（wall motion index）≤1.2）而住院者，經由隨機分組給予 MULTAQ®400 mg 每日 2 次或相對應之安慰劑，其主要的療效終點為綜合所有原因之死亡率或因心衰竭而住院的比率。本試驗原本計劃收納 1000 名患者，但最後僅收納 627 名病患（dronedarone 及安慰劑組分別為 310 名及 317 名患者），追蹤期的中位數為 63 天，本試驗因 dronedarone 組的死亡率過高而提前中止。Dronedarone 組有 25 名患者死亡（8.1%），安慰劑的死亡人數為 12 人（3.8%），風險比（hazard ratio）為 2.13，95%信賴區間為 1.07~4.25；p=0.027。死亡的主要原因為心衰竭的情況惡化。此外，dronedarone 組因心血管因素而住院的人數也過高（71 人相對於安慰劑組的 51 人）*[參見"警語及禁忌"（4）]*。

ANDROMEDA 及 ATHENA 試驗所收納的病患族群有顯著的差異。ANDROMEDA 試驗所收納的病患，其心衰竭症狀相對嚴重且需要住院，或因心衰竭症狀惡化，且有明顯的呼吸急促而必須被轉介至心衰竭的專科門診。值得注意的是，這些患者在納入試驗時，其臨床狀況可能已有改善，但他們都有代償機能減退的病史。參與 ANDROMEDA 試驗的病患，大多屬於紐約心臟學會（NYHA）分類為第 II 類（40%）及第 III 類（57%）的心衰竭患者，只有 38%患者有心房纖維顫動（AF）/心房撲動（AFL）的病史（25%在隨機分組時有心房纖維顫動）。相對地，在 ATHENA 試驗中，71%的患者沒有心衰竭，25%的患者在紐約心臟學會（NYHA）的分類上屬於第 I 或第 II 類，只有 4%屬於第 III 類。所有的患者皆有心房纖維顫動（AF）/心房撲動（AFL）的病史。

藥物治療指引 (Medication Guide)

在你開始服用 Multaq 或每次拿到 Multaq 的連續處方時，請閱讀此藥物治療指引。此藥物治療指引可能有更新的資訊。這些資訊並不能取代你的醫師給你的有關你的身體狀況及治療的資訊。

在服用 Multaq 之前，什麼是應該知道的最重要的資訊？
1. 患有嚴重心衰竭的病患不應該使用 Multaq。患有嚴重心衰竭的病患使用 Multaq 會增加死亡的機率。心衰竭指的是你的心臟無法正常地將血液輸出到你的全身。

如果你患有嚴重心衰竭，請不要服用 Multaq：
- **任何運動就可能造成你呼吸短促(shortness of breath)，或你在靜止狀態，或少量運動後就產生呼吸短促**
- **在最近的一個月內，你因為心衰竭而住院，既使你現在比較舒服了**

如果你感覺有任何心衰竭惡化徵兆和症狀，請馬上打電話給你的醫師：
- 呼吸短促或靜止狀態時發出氣喘的聲音
- 發出氣喘的聲音，胸悶 (chest tightness)，或在靜止狀態時、夜間或在少量運動後咳出帶泡沫的痰
- 因為呼吸的問題而導致睡眠困難，或半夜醒來
- 晚上睡眠時需使用多個枕頭將你支撐起來，才有辦法讓你的呼吸更順暢
- 在很短的期間內增加 5 磅的體重
- 腳部或腿部水腫的程度加重

2. Multaq 可能導致肝臟問題，包含危及生命的肝功能衰竭。開始 Multaq 治療前及治療期間，醫師可能會進行肝功能的監測，有一些情況下可能需要停止 Multaq 的治療。
如果你感覺有下列可能與肝臟損傷相關的徵兆和症狀，請馬上告知你的醫生：
- 喪失食慾、噁心、嘔吐
- 發燒、心神不寧、疲倦
- 皮膚搔癢
- 皮膚或眼睛白色部分變黃(黃疸)
- 不正常的深色尿液
- 右上腹疼痛或不適

什麼是 Multaq？
Multaq 是一項處方用藥，使用後會降低你因為心臟的問題而到醫院就診的機率，用於治療在最近 6 個月內曾發生不正常心跳節律的病患，亦稱之為心房纖維顫動或心房撲動，但現在並沒有不正常心臟節律，或即將接受治療轉換為正常節律之患者。此藥物亦可以安全地使用在曾發生心房纖維顫動或心房撲動之病患，且這些病患也帶有其他疾病，如高血壓，中風或糖尿病。
Multaq 在 18 歲以下的孩童及青少年的安全性及有效性尚未確立。

誰不應該使用 Multaq?
請參閱"在服用 Multaq 之前，什麼是應該知道的最重要的資訊？"

下列情況請勿服用 Multaq
- **你有嚴重心衰竭或最近曾因心衰竭住院即使你覺得目前已好轉**
- **你的肝功能有嚴重問題**
- **你所服用的藥物可能會影響 Multaq 進入身體產生療效的劑量。請勿併用下列藥物**
  - 治療憂鬱症的 Nefazodone
  - 治療 HIV 感染的 Norvir®(ritonavir)
  - 治療真菌感染的 Nizoral® (ketoconazole)、Sporanox®(itraconazole)及 Vfend®(voriconazole)
  - 治療細菌感染的 Ketek® (telithromycin)、Biaxin®(clarithromycin)
  - 器官移植藥物 cyclosporine
- **你所服用數種藥物可能會導致危險的不規則心臟節律**
  - 治療精神疾病的 Phenothiazines 類藥物
  - 治療憂鬱症的三環抗憂鬱劑類藥物
  - 治療不規則心臟節律或心搏過速類藥物
  - 治療細菌感染的藥物

  如果你有服用任何上述的藥物記得請教你的醫生
- **孕婦或計畫懷孕：**目前並不知道服用 Multaq 是否會傷害未出生的嬰兒。如果妳是孕婦或計畫懷孕請告知妳的醫師。
- **哺乳中或計畫授乳：**目前並不知道 Multaq 是否會分泌於妳的乳汁中。妳及妳的醫師應決定是否應使用 Multaq 或授乳。妳不該在服用 Multaq 時哺乳。

在開始使用 Multaq 前應該告訴你的醫生什麼?
- 如果有其他心臟方面的問題
- 告訴你的醫生關於你所使用的藥物，包括任何新增的藥物。包含所有處方及非處方藥物，維他命及中草藥。Multaq 和其他某些藥物會相互影響造成嚴重副作用

知道自己服用的藥物: 保有所使用藥物的列舉表格，當你使用新的藥物請出示表格給你的醫師及藥師。

如果你服用以下藥物，請務必告訴你的醫師及藥師
- 高血壓，胸痛或其他心臟疾病的藥物
- 降低血中膽固醇的 statin 藥物
- 肺結核藥物
- 癲癇的藥物
- 器官移植的藥物
- St. John's 草類中草藥

以上上藥物可能使 Multaq 無法發揮該有的療效，或使你容易產生副作用。

你如何服用 Multaq?
- 請完全依照你的醫師告訴你的方式使用
- Multaq 一天服用兩次與食物一起服用，一次與早餐併用，一次與晚餐併用。
- 不要停止服用 Multaq 即使你已經恢復一段時間，可能是藥物已經產生藥效。
- 如果你一餐忘記服用，請記得在你固定服用的下一餐吃藥。切記不要一次服用兩顆。請不要補足忘記的劑量。

服用 Multaq 時應避免什麼食物?
當你服用 Multaq 時，請勿飲用葡萄柚汁。葡萄柚汁會增加在你血中的劑量，而且會使你產生副作用的可能性增加。

Multaq 可能產生的副作用有那些？
- 心跳速度減慢 (醫學上稱為心跳遲緩)
- 胃部的問題，如
  - 腹瀉
  - 噁心
  - 嘔吐
  - 胃部(腹部)疼痛
  - 消化不良
- 感覺疲倦和虛弱
- 皮膚的問題，如紅腫，發疹，及發癢

如果發生任何令你困擾或一直不褪去的副作用，請告訴你的醫師。這些副作用不一定都是因為服用 Multaq 而產生的。如果你需要更多資訊，請請教你的醫師或藥師。

你應如何儲存 Multaq?
Multaq 請存放於室溫下(30℃以下)保存。

請將 Multaq 及其他藥品存放於兒童不能取得的地方。

Multaq 的一般資訊
有時藥物使用的目的並沒有在藥物治療指導(medication Guide)中提及，在沒有醫師處方下請不要使用 Multaq。不要把 Multaq 給他人使用，即使他們有類似的症狀或情況。如此一來可能會傷害他們。

藥物治療指導(medication Guide)總結最重要的 Maltaq 病患所需資訊。如果妳需要更多的資訊：
- 與你的醫師交談
- 詢問你的醫師或藥師關於 Multaq 給醫療專業人士的資訊

- 關於最新資訊及**藥物治療指導**(medication Guide)，請上 www.sanofi-aventis.com.tw 或電洽賽諾菲安萬特醫療資訊服務 02-27172168

Multaq 的成分有那些？
活性成分：dronedarone
非活性成分包括：羥丙甲纖維素（hypromellose）、澱粉（maize starch）、吡咯烷酮（crospovidone）、poloxamer 407、乳糖水合物（lactose monohydrate）、膠體二氧化矽(colloidal silicon dioxide）、硬脂酸鎂(magnesium stearate）、聚乙二醇 6000(macrogol 6000）、二氧化鈦（E171）(titanium dioxide (E171)）、巴西棕櫚蠟（carnauba wax）。

Multaq 之醫療專業人士資訊 (Health Care Professional Information Sheet for Multaq)

MULTAQ®適用於最近 6 個月內有陣發性或持續性心房纖維顫動 (AF) 或心房撲動 (AFL)，且目前處於竇性節律（sinus rhythm）狀態或即將接受治療成為正常節律的患者，可降低病患發生心血管疾病而住院的風險：
- 年齡≥70 歲以上，曾有過心房纖維顫動（AF）或心房撲動（AFL）之病患;
- 65≦年齡<70 歲，且帶有下列心血管相關危險因子之一的患者（例如，高血壓、糖尿病、曾發生過腦血管意外、左心房直徑≥50 mm 或左心室射出率[LVEF] <40%）

請勿將 Multaq 處方給患有紐約心臟學會（NYHA）分類為第 IV 類的心衰竭患者，或紐約心臟學會（NYHA）分類為第 II-III 類的心衰竭患者且最近曾因心臟代償不全而住院或被轉介至心衰竭專科門診之患者。

警示：心衰竭
MULTAQ 不得使用於紐約心臟學會（NYHA）分類為第 IV 類的心衰竭患者，或紐約心臟學會（NYHA）分類為第 II-III 類的心衰竭患者且最近曾因心臟代償不全而住院或被轉介至心衰竭專科門診者。
在安慰劑對照組試驗中（ANDROMEDA Study），針對近期需要住院接受治療或因症狀惡化而須轉介至心衰竭專科之嚴重心衰竭患者，給予 dronedarone 將使患者的死亡率上升超過兩倍。此類病患不應服用 dronedarone。

處方醫師也應該注意的其他重要的使用禁忌，包括：
- 併用 CYP3A4 之強效抑制劑、可能誘發 Torsade de Pointes 之藥物或第一類或第三類抗心律不整藥物之患者。
- 第 2 或第 3 級房室傳導阻滯，或病竇症候群(sick sinus syndrome)之患者 (使用功能性節律器者除外)，或心搏徐緩<50 bpm 者。
- QTc Bazett 間隔 ≥ 500 ms 或 PR 間隔 >280 ms 者。
- 嚴重肝功能不全者。
- 懷孕或授乳婦女。

當開立 Multaq 處方給你的病患時，請參考以下的步驟以確保適當的用藥：
1. 開立 Multaq 給合適的病患
- 已心衰竭的嚴重度和穩定度篩選病患；Multaq 不得使用於紐約心臟學會（NYHA）分類為第 IV 類的心衰竭患者，或紐約心臟學會（NYHA）分類為第 II-III 類的心衰竭患者且最近曾因心臟代償不全而住院或被轉介至心衰竭專科門診者。
- 治療可開始於住院病患或門診病患。
- 停止使用其他的第一類或第三類抗心律不整藥物。
- 某些心血管用藥的劑量可能會需要調整，某些實驗室檢測數值可能會改變。

2. 告知病患須回報任何症狀或用藥的改變
- 告知病患如果發生心衰竭惡化的徵兆和症狀，如：體重增加、水腫或呼吸急促情形加重，須立即請教醫師。
- 告知病患 Multaq 不應與某些藥物併用，且初次使用任何新藥物之前須請教醫師，因為某些心血管用藥的劑量可能會需要調整。
- 請病人詳閱藥物治療指引 (Medication Guide)，並滿足病人的其他問題。

3. 注意病患可能改變之症狀或某些實驗室檢測數值
- 定期觀察病患是否有心衰竭惡化的徵兆和症狀，可能需要使用其他的治療或停止使用 Multaq。
- 請注意 Multaq 可能在開始用藥的一星期內造成血中 creatinine 些微上升，這些改變並不是反映腎功能的改變。

治療中發展心衰竭或心衰竭惡化的病人，應依臨床判斷，依據每個病患的治療效益與危險評估，做為臨床處置之指引，並考慮暫時停用或停止使用 Multaq 的治療。

嚴重不良反應
專業醫藥人士應依相關規定通報嚴重不良反應事件。

關於 Multaq 之最新處方資訊 (Prescribing Information)，請上 www.sanofi-aventis.com.tw 或電洽賽諾菲安萬特醫療資訊服務 02-27172168。

效期：2 年
儲存溫度：30°C 以下儲存
包裝：2-1000 錠鋁箔盒裝
製造廠：Sanofi Winthrop Industrie
廠址：1 rue de la vierge, Ambarès & Lagrave, F-33565 Carbon Blanc Cedex, France
藥商：賽諾菲安萬特股份有限公司

台北市復興北路 337 號 12,13,14 樓

2011/Apr._CCDS V.04