

核准日期：2021年12月20日

修改日期：2021年12月25日

盐酸决奈达隆片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：

在失代偿性心力衰竭或永久性心房颤动的患者中，盐酸决奈达隆片使死亡、卒中和心力衰竭的风险增加。

在症状性心力衰竭和近期有需要住院的心衰失代偿或纽约心脏学会(NYHA) IV级心力衰竭的患者中，盐酸决奈达隆片使死亡风险加倍。盐酸决奈达隆片禁用于近期心衰失代偿需要住院或NYHA IV级的症状性心力衰竭患者。

在永久性心房颤动患者中，盐酸决奈达隆片使死亡、卒中和因心力衰竭住院的风险加倍。盐酸决奈达隆片禁用于不打算或无法转复为正常窦性心律的心房颤动(AF)患者。[参见禁忌和临床试验]

【药品名称】

通用名称：盐酸决奈达隆片

英文名称：Dronedarone Hydrochloride Tablets

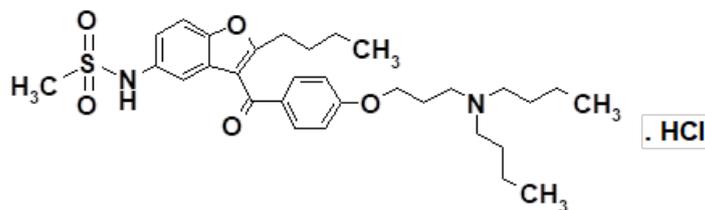
汉语拼音：Yansuan Juenaidalong Pian

【成份】

本品主要成份为盐酸决奈达隆

化学名称：N-{2-丁基-3-[4-(3-二丁基氨基丙氧基)苯甲酰基]苯并呋喃-5-基}甲基磺酰胺盐酸盐

化学结构式：



分子式：C₃₁H₄₄N₂O₅S·HCl

分子量：593.2

【性状】

本品为白色薄膜包衣椭圆形片剂，一面刻有“4142”，另一面刻有双波标记。除去薄膜衣后显白色。

【适应症】

本品用于有阵发性或持续性心房颤动病史的窦性心律患者，减少因心房颤动（AF）住院的风险。

【规格】400 mg（按 $C_{31}H_{44}N_2O_5S$ 计）

【用法用量】

成年人的推荐剂量为每次1片（400 mg），每日2次。早餐和晚餐时各服一片。

开始服用本品前，必须停用I类、III类抗心律失常药物（例如：胺碘酮、氟卡胺、普罗帕酮、奎尼丁、丙吡胺、多非利特、索他洛尔）和CYP 3A的强效抑制剂类药物（例如：酮康唑）[参见禁忌]。

【不良反应】

1. 在【注意事项】部分详细说明了下列安全性问题：

新发心衰或心衰恶化；肝损伤；服用非保钾类利尿剂引起低钾血症和低镁血症的患者；QT间期延长。

2. 临床研究经验：

在5项安慰剂对照研究（即ATHENA、EURIDIS、ADONIS、ERATO和DAFNE）的基础上，对决奈达隆400 mg每日两次（bid）用于房颤（AF）或房扑（AFL）患者的安全性进行了评价。在这些研究中，共计6285名患者进行了随机分组治疗，3282名患者接受了本品400 mg每日两次治疗，2875名患者接受了安慰剂治疗。在整个研究期间，平均暴露时间为12个月。在ATHENA研究中，最长随访期为30个月。

在临床试验中，决奈达隆组、安慰剂组患者因不良反应而提前停药的比例分别为11.8%、7.7%。导致本品停药的最常见不良反应是胃肠道功能紊乱（3.2% vs 安慰剂组的1.8%）以及QT间期延长（1.5% vs 安慰剂组的0.5%）。

临床研究中，决奈达隆400 mg每日两次组最常见的不良反应是腹泻、恶心、腹痛、呕吐和虚弱。

在AF或AFL患者中，用决奈达隆400 mg每日两次治疗出现的不良反应要比安慰剂更常见。表1按系统器官分类列出不良反应，并以发生率降序排列。

表1. 在至少1%患者中出现且发生率高于安慰剂的不良反应

	安慰剂 (N=2875)	决奈达隆 400 mg每日两次 (N=3282)
胃肠道不良反应		
腹泻	6%	9%
恶心	3%	5%
腹痛	3%	4%
呕吐	1%	2%
消化不良的体征和症状	1%	2%
全身不良反应		
虚弱状态	5%	7%
心脏不良反应		
心动过缓	1%	3%
皮肤和皮下组织不良反应		
包括皮疹（泛发性皮疹、斑疹、斑丘疹、红斑）、瘙痒、湿疹、皮炎、过敏性皮炎	3%	5%

还有报道称在用本品治疗的患者中，光敏反应和味觉障碍的发生率低于1%。

表2中的实验室数据 / ECG指标是使用本品400 mg每日两次治疗的报告结果。

表2. 不必要按不良事件进行报告的实验室数据 / ECG指标

	安慰剂 (N=2875)	盐酸决奈达隆片 400 mg每日两次 (N=3282)
血肌酐升高≥ 10%	21%	51%
	安慰剂 (N=2237)	盐酸决奈达隆片 400 mg每日两次 (N=2701)
QTc间期延长	19%	28%

对人口统计学因素（如，性别或年龄对不良事件发生率的影响）的评估表明任何亚组均无不良事件增加。

3. 上市后经验:

上市后临床应用期间发现了以下不良反应:

由于这些反应是从人数不确定的人群中自发报告的,因此并不总能可靠地估算出其频率或证实其与药物暴露之间的因果关系。

- 1) **心脏:** 新发或加重的心力衰竭,少数伴1:1房室传导房扑的报道[见注意事项]。
- 2) **肝脏:** 肝损伤 [见注意事项]。
- 3) **呼吸系统:** 间质性肺病(包括肺炎和肺纤维化)
- 4) **免疫系统:** 速发过敏反应(包括血管性水肿)
- 5) **血管:** 脉管炎,包括白细胞破裂性脉管炎。

【禁忌】

本品禁用于以下患者:

- 对本品活性成份或任何辅料过敏。
- 永久性心房颤动(不打算或无法转复正常窦性心律的患者),见警告、注意事项。
- 血液动力学不稳定的患者
- 近期出现失代偿需住院治疗或症状为纽约心脏学会分类IV级的症状性心衰(见警告和注意事项)。
- 二度或三度房室传导阻滞或病窦综合征患者(除非已安装正常工作的起搏器)。
- 心动过缓(每分钟心率小于50次)的患者。
- 伴随使用强效CYP3A抑制剂,如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、环孢霉素、泰利霉素、克拉霉素、奈法唑酮和利托那韦 [参见药物相互作用]。
- 伴随使用可以延长QT间期以及可能增加尖端扭转型室性心动过速风险的药品或天然药物,如吩噻嗪类抗精神病药、西沙必利、苄普地尔、三环类抗抑郁药、特非那定、某些口服大环内酯类抗生素以及I类和III类抗心律失常药。
- 之前有过与使用胺碘酮有关的肝毒性或肺毒性。
- Bazett QTc间期 ≥ 500 ms或PR间期 > 280 ms。
- 重度肝损伤。
- 妊娠(X级): 孕妇服用本品时可能对胎儿造成伤害。孕妇或计划怀孕的妇

女禁用本品。如果在妊娠期间使用了本品，或者患者在服用本品期间怀孕，应当告知患者对胎儿的潜在风险[参见孕妇及哺乳期妇女用药]。

- 哺乳妇女[参见孕妇及哺乳期妇女用药]。

【注意事项】

- **纽约心脏学会IV级或失代偿性心力衰竭中的心血管性死亡**

盐酸决奈达隆片禁用于纽约心脏学会IV级心力衰竭、近期有失代偿需要住院的症状性心力衰竭患者，因为它使死亡风险加倍。

- **永久性心房颤动中的心血管性死亡和心力衰竭**

在永久性心房颤动患者中，盐酸决奈达隆片使心血管性死亡（主要为心律失常）和心力衰竭事件的风险加倍。应用决奈达隆治疗的患者，应至少每3个月进行1次心律监测。对正处于心房颤动的患者应给予心脏复律（如果有临床指征）或由于决奈达隆对永久性心房颤动患者没有益处，如果不需要节律控制策略，应停用盐酸决奈达隆片。

- **永久性心房颤动中的卒中风险增加**

在永久性心房颤动患者的一项安慰剂对照研究中，决奈达隆与卒中的风险增加相关，特别是在治疗的最初2周。只有接受适当抗血栓治疗的窦性心律患者才可开始使用盐酸决奈达隆片[见药物相互作用]。

- **在治疗过程中新出现心衰或者心衰恶化的患者**

在上市后监测中，已有在盐酸决奈达隆片治疗期间发生心力衰竭或心力衰竭加重的报告。在永久性心房颤动患者进行的一项安慰剂对照研究中，左心室功能正常和无症状性心力衰竭病史的患者的心衰发生率增加，有心力衰竭或左心室功能不全病史患者的心衰发生率也增加。

如果患者出现心衰的症状或体征，如体重增加、体位性水肿或呼吸困难逐渐加重，则应建议患者向内科医生咨询。如果出现心力衰竭或心衰加重而需要住院，应停用盐酸决奈达隆片。

- **肝损伤**

在上市后监测中，已有应用盐酸决奈达隆片治疗患者出现肝细胞性肝损伤包括需要移植的急性肝衰竭的报道。对于应用盐酸决奈达隆片治疗的患者，建议在出现提示肝损伤的症状（如食欲减退、恶心、呕吐、发热、不适、疲劳、右上象限腹痛、黄疸、黑尿或瘙痒）时立即报告。

建议定期检查肝血清酶（特别在治疗开始的前6个月中），但并不知道常规定期监测血清酶能否预防重度肝损伤的出现。如果怀疑肝损伤，立即停用盐酸决奈达隆片，检查血清酶、天冬氨酸转氨酶（AST）、丙氨酸转氨酶（ALT）和碱性磷酸酶以及血清胆红素，以确定是否有肝损伤。如果发现肝损伤，应开始适当的治疗，并检查可能的原因。如果没有找到对肝损伤的其他解释，不要重新开始使用盐酸决奈达隆片。

- **肺毒性**

上市后已有报道称，服用盐酸决奈达隆片的患者中可见间质性肺疾病，包括肺炎和肺纤维化[见不良反应]。出现呼吸困难或干咳可能与肺毒性相关，须对患者进行仔细的临床评估。若确认为肺毒性，须停止给药。

- **服用排钾利尿剂引起的低钾血症和低镁血症**

与排钾利尿剂联合用药可能会发生低钾血症或低镁血症。服用本品之前，血钾水平应在正常范围内，并在服用本品期间维持血钾正常。

- **QT间期延长**

决奈达隆可导致中度（平均约为10 ms，但已观察到更明显的作用）QTc（Bazett）延长[参见药理毒理]。如果Bazett QTc间期 \geq 500 ms，则应停用本品[参见禁忌]。

- **肾功能损伤和衰竭**

已有报道称，服用盐酸决奈达隆片的患者中出现血清肌酐显著升高、肾前性氮血症和急性肾功能衰竭，这些现象常见于心力衰竭或低血容量的情况时[见注意事项]。大多数情况下，停药并予以适当的治疗后，这些作用是可逆的。服药期间应定期监测肾功能。

已表明决奈达隆治疗开始后肌酐水平轻微升高（约0.1mg/dL）是由于肾小管分泌肌酐受到抑制的结果。起初肌酐水平迅速升高，7天后达到平台，停药后可恢复。

- **育龄妇女**

未行子宫切除术或卵巢切除术的绝经前妇女，使用本品时必须采取有效的避孕措施。在动物实验中，与推荐人用剂量相等的决奈达隆剂量会对胎儿造成伤害。应建议育龄妇女根据她们自己的身体状况和生活方式偏好等选择适当的避孕措施[参见孕妇及哺乳期妇女用药]。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠：

孕妇服用本品可能对胎儿造成伤害。在动物研究中，推荐人用最高剂量（MRHD）的决奈达隆对大鼠有致畸作用，而MRHD的一半对兔有致畸作用。如果在妊娠期间使用本药或者患者在服用本药过程中怀孕，应对胎儿的潜在危害告知患者[参见禁忌]。

以大于或等于MRHD（以mg/m²计）剂量的决奈达隆喂饲妊娠大鼠时，胎仔外部畸形、内脏畸形和骨骼畸形（颅裂、腭裂、松果体的不完全外翻、短颌、部分融合的颈动脉、动脉干、肝叶异常、部分双下腔静脉、短趾畸形、缺趾畸形、并趾畸形以及内翻足和 / 或外翻足畸形）的比例升高。以MRHD（以mg/m²计）一半剂量（≥ 20 mg/kg）的决奈达隆喂饲兔子时，胎仔骨骼畸形（肋廓和椎骨异常、骨盆不对称）比例升高。动物实际剂量：大鼠（≥ 80 mg/kg / 日）；兔（≥ 20 mg/kg）。

哺乳妇女：

决奈达隆是否通过人乳汁分泌尚不清楚。决奈达隆及其代谢产物可通过大鼠乳汁分泌。对大鼠的产前和产后研究，子代体重减少与母体动物决奈达隆的给药有关。由于许多药物分泌于人类乳汁中，且决奈达隆可能致哺乳期婴儿产生严重的不良反应，故应停止哺乳或停止给药[参见禁忌]。

【儿童用药】

在18岁以下儿童中的安全性和有效性尚未确立。

【老年用药】

本品临床试验中入组了4500名≥65岁的AF或AFL患者（其中有2000多名患者的年龄≥75岁）。老年患者和成年患者中本品的有效性和安全性相似。

【药物相互作用】

1、药效学相互作用

延长QT间期的药物（包括尖端扭转型室性心动过速）

由于存在可致尖端扭转型室性心动过速的风险，故禁与能延长QT间期的药物（如某些吩噻嗪类、三环抗抑郁药、某些大环内酯类抗生素以及I类和III类抗心律失常药）联合用药[见禁忌与药理毒理]。

地高辛

ANDROMEDA（新近出现失代偿性心力衰竭的患者）试验和PALLAS（永久性心房颤动的患者）试验表明，以地高辛作为基础治疗，决奈达隆治疗组的心律失常或猝死风险增加。在不用地高辛的情况下，决奈达隆组与安慰剂组患者的猝死风险无差异。

地高辛可增强决奈达隆的电生理效应（如降低房室结传导）。决奈达隆可增加地高辛的体内暴露量。

应用决奈达隆时，建议停用地高辛。若需使用地高辛，地高辛的剂量应减半，同时密切监测血清水平并观察其毒性。

钙通道阻滞剂

对窦房结和房室结有抑制作用的钙离子通道阻滞剂可能加强决奈达隆对传导的影响。开始时给予低剂量的钙离子通道阻滞剂，仅在心电图检查证明耐受良好后才能增加剂量[见药理毒理]。

β -受体阻滞剂

在临床试验中，决奈达隆与 β -受体阻滞剂联用时，经常出现心动过缓。

开始时给予低剂量的 β -受体阻滞剂，仅在心电图检查证明耐受良好后才能增加剂量[见药理毒理]。

2、其它药物对决奈达隆的影响

酮康唑及其它CYP 3A强效抑制剂

由于可使决奈达隆的暴露量显著增加，酮康唑以及其它CYP 3A强效抑制剂如伊曲康唑、伏立康唑、利托那韦、克拉霉素和奈法唑酮等禁与决奈达隆联用[见禁忌与药理毒理]。

葡萄柚汁

由于可使决奈达隆的暴露量显著增加，服用决奈达隆时应避免饮用含葡萄柚汁的饮料。

利福平和其它CYP 3A诱导剂

由于可使决奈达隆的暴露量显著下降，应避免使用利福平或其它CYP 3A诱导剂，如苯巴比妥、卡马西平、苯妥英和贯叶连翘与决奈达隆合用。

钙通道阻滞剂

维拉帕米和地尔硫卓是温和的CYP 3A抑制剂，可提高决奈达隆吸收。开始时仅给小剂量的钙通道阻滞剂，在心电图检查证明耐受良好后才能增加剂量。

3、决奈达隆对其它药物的影响

辛伐他汀

决奈达隆可增加辛伐他汀/辛伐他汀酸的暴露量。应用决奈达隆时，辛伐他汀的给药剂量应避免大于10mg每日1次。

其它他汀类药物

由于与他汀类药物的相互作用机制多样（CYPs和载体），在应用CYP3A和P-糖蛋白抑制剂如决奈达隆时，请参照他汀类药物说明书的建议。

钙通道阻滞剂

决奈达隆增加钙通道阻滞剂（维拉帕米、地尔硫卓或硝苯地平）的暴露量。钙通道阻滞剂的初始剂量应为低剂量，仅在心电图检查证明耐受良好后才能增加剂量。

西罗莫司、他克莫司及其它治疗窗窄的CYP3A底物

口服给药时决奈达隆可以增加他克莫司、西罗莫司及其它治疗窗窄的CYP3A底物的血药浓度，应监测血药浓度并适当调整剂量。

β -受体阻滞剂及其它CYP 2D6底物

决奈达隆可以增加普萘洛尔和美托洛尔的暴露量。应用决奈达隆时，应以低剂量作为 β -受体阻滞剂的起始剂量，仅在心电图检查证明耐受良好后才能增加剂量。其它CYP 2D6底物，包括 β -受体阻滞剂、三环类抗抑郁药和选择性五羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)与决奈达隆联合用药用时，决奈达隆可以增加其暴露量。

P-糖蛋白底物

地高辛

决奈达隆通过抑制P-糖蛋白转运体增加地高辛的暴露量。应用决奈达隆时，建议停用地高辛。若需使用地高辛，地高辛的剂量应减半，同时密切监测血清水平并观察其毒性。

达比加群

决奈达隆可使达比加群的暴露量增加。在中度肾功能损害患者（CrCL为30-50mL/min）中，与决奈达隆联合给药时，应将达比加群剂量降低至75mg每日两次。在重度肾损害患者（CrCL 小于 30mL/min）中，应避免同时使用决奈达隆和达比加群。

其它P-糖蛋白底物：

与决奈达隆联用时，其它P-糖蛋白底物的暴露量也会增加。

华法林

决奈达隆可以略微增加S-华法林的暴露量，而国际标准化比值(INR)无显著增加。

ATHENA试验中，口服抗凝血剂的患者给予决奈达隆1周内，INR显著升高(≥ 5)的患者数多于安慰剂组。但决奈达隆组出血风险未见增加。

据上市后的报道，华法林治疗组患者给予决奈达隆后，伴随或不伴出血事件的INR升高。服用华法林的患者使用决奈达隆时须监测INR。

【药物过量】

一旦出现用药过量，就要对患者的心律及血压进行监测，根据症状进行相应的治疗。决奈达隆或其代谢产物能否通过透析(血液透析、腹膜透析或血液过滤)清除尚不清楚。目前尚无针对性的解毒剂。

【临床试验】

ATHENA研究

ATHENA是一项随机、双盲、国际多中心、安慰剂对照的决奈达隆临床研究，共纳入4628例伴有AF/AFL新发病史的窦性心律或将转为窦性心律的患者。研究的目的是为了考察决奈达隆能否延缓任何原因导致的死亡或心血管原因导致的住院。

最初计划入组患者年龄为 ≥ 70 岁，或 < 70 岁并伴有至少1种危险因素(包括高血压、糖尿病、脑血管意外史、左心房直径 $\geq 50\text{mm}$ 或LVEF < 0.40)，后将入组标准改为患者年龄 ≥ 75 岁，或 ≥ 70 岁并伴有至少1种危险因素。患者必须患有AF/AFL并在之前6个月内有记录证明的窦性心律。患者在随机分组时可能为AF/AFL或为窦性心律，但是，非窦性心律的患者计划在抗凝治疗后接受电或化学转复为正常窦性心律。

受试者随机入组，在进行包括 β -受体阻滞剂(71%)、ACE抑制剂或血管紧张素II受体阻滞剂(ARBs)(69%)、地高辛(14%)、钙拮抗剂(14%)、他汀类药物(39%)、口服抗凝药(60%)、阿司匹林(44%)、其它长期抗血小板治疗药(6%)和利尿剂(54%)在内的心血管病常规治疗的基础上，同时接受 ≤ 30 个月(随访中位数：22个月)盐酸决奈达隆片400mg每日2次(2301名患者)或安慰剂(2327名患者)的治疗。

研究的主要终点指标为至心血管原因导致首次住院的时间，或至任何原因导致死亡的时间。对至任何原因导致死亡的时间、至心血管原因导致首次住院的时间、至心血管死亡的时间和至所有致死原因的时间都进行了分析。

患者的年龄范围为23~97岁，42%的患者 ≥ 75 岁，47%的患者为女性，大多数为白种人(89%)，约71%的患者无心衰史。射血分数的中位数为60%，29%的患者存在心力衰竭，多为纽约心脏学会分类II级(17%)，大多数患者伴有高血压(86%)和器质性心脏病(60%)。

结果见表3：与安慰剂相比，决奈达隆使由于心血管原因住院或任何原因导致死亡的合并终点减少了24.2%，这一差值完全是由于它对心血管疾病住院（主要是与AF有关的住院）的影响所致。

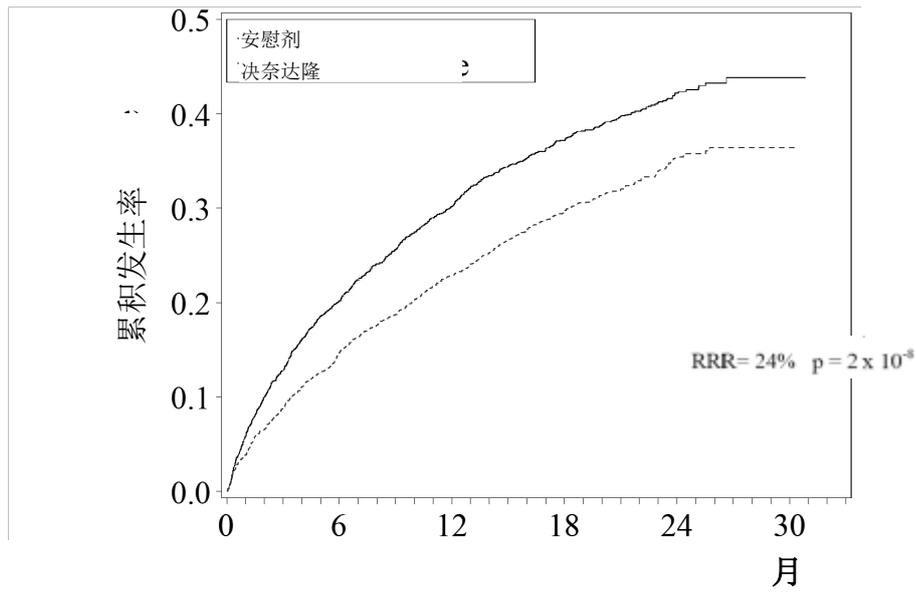
其它终点、任何原因导致死亡和心血管原因导致首次住院情况见表3。次要终点为某种特定类型全部首发事件，无论它们之前是否为不同类型的事件。

表3. 终点事件的发生率

	安慰剂 (N= 2327)	盐酸决奈达隆片 400 mg BID (N= 2301)	HR	95% CI	p-值
主要终点					
因心血管疾病住院或全因死亡	913 (39.2%)	727 (31.6%)	0.76	[0.68-0.83]	<0.0001
终点的具体事件 (以首个事件为准)					
• 因心血管疾病住院	856 (36.8%)	669 (29.1%)			
• 全因死亡	57 (2.4%)	58 (2.5%)			
次要终点 (研究中的任何时间)					
全因死亡	135 (5.8%)	115 (5.0%)	0.86	[0.67-1.11]	0.24
因心血管疾病住院	856 (36.8%)	669 (29.1%)	0.74	[0.67-0.82]	<0.0001
因心血管疾病住院终点的具体事件（以首个事件为准）					
• AF和其它室上性心律失常	456 (19.6%)	292 (12.7%)	0.61	[0.53-0.71]	<0.0001
• 其它	400 (17.2%)	377 (16.4%)	0.89	[0.77-1.03]	0.11

Kaplan - Meier累积发病率曲线显示，到达首个事件的时间如图1所示。事件曲线在早期即分离，并在30个月的随访期间继续分离。

图1. 从随机分组到首次因心血管疾病住院或全因死亡时的累积发生率曲线



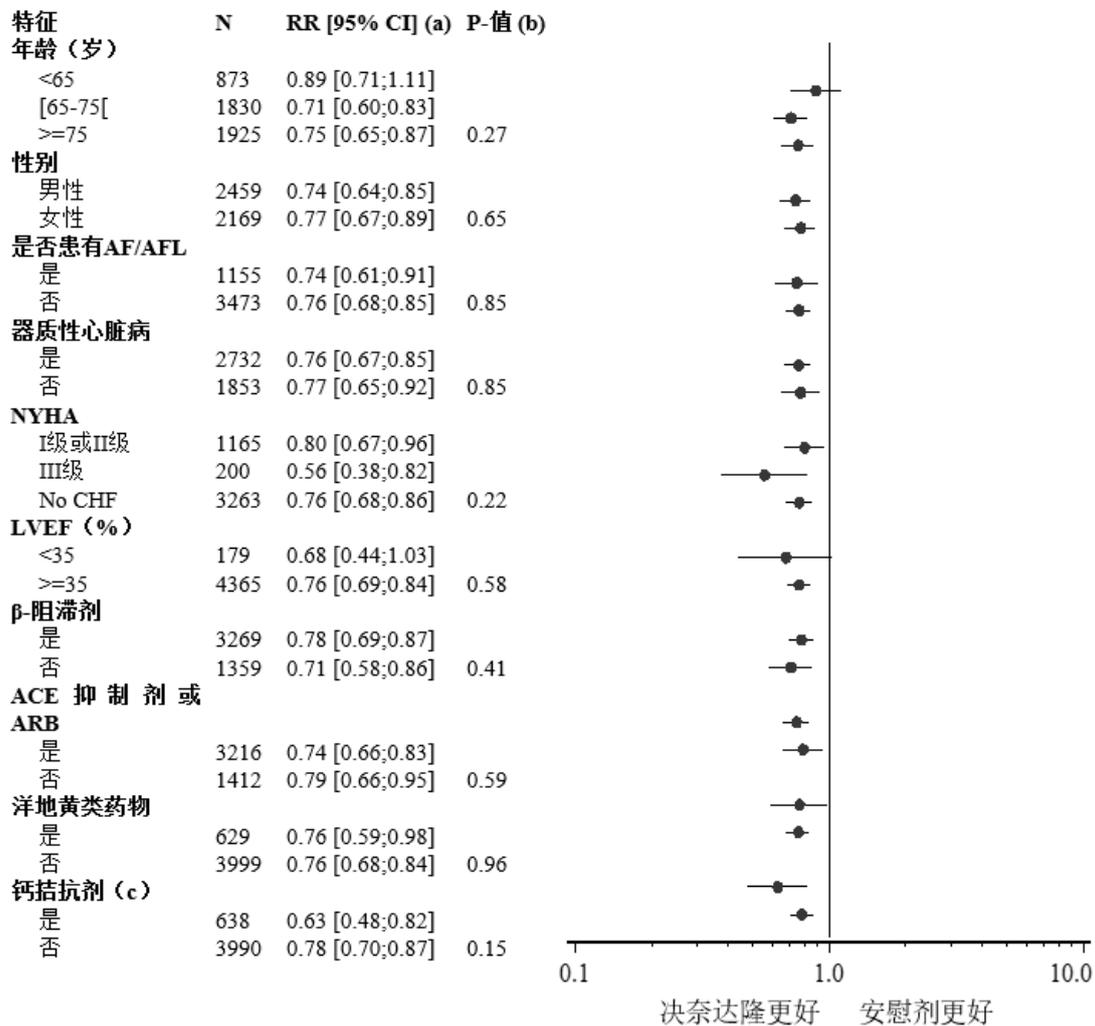
处于危险中的人数:

安慰剂	2327	1858	1625	1072	385	3
决奈达隆	2301	1963	1776	1177	403	2

住院治疗的原因包括严重出血（两组均为 1%）、晕厥（两组均为 1%）以及室性心律失常（两组均为 < 1%）。

基于基线特征或应用药物（血管紧张素转换酶抑制剂；ARBs、 β -受体阻断剂、地高辛、他汀类药物、钙通道阻滞剂、利尿剂），在所有亚组中，因心血管疾病住院或全因死亡的降低基本一致（参见图2）。

图2. 相对风险（本品与安慰剂）根据选定的基线特征以95%的置信区间进行估算：首次因心血管疾病住院治疗或全因死亡。



- a 根据Cox回归模型确定
- b 基线特征和治疗间的相互作用的P-值以Cox回归模型为基础
- c 有降低心率作用的钙拮抗剂限于地尔硫卓、维拉帕米和茚地那韦

EURIDIS和ADONIS研究：

在EURIDIS和ADONIS研究中，以前发作过AF或AFL的窦性心律患者共计1237名，在门诊进行随机分组，在常规治疗（包括口服抗凝剂、β受体阻滞剂、ACE抑制剂或ARB、长期抗血小板药、利尿剂、他汀类药物、地高辛和钙离子通道阻滞剂）基础上，给予决奈达隆片400 mg每日2次（n=828）或安慰剂（n=409）治疗。患者在研究入组前3个月内至少有一次有ECG证实的AF/AFL发作，但至少要有1小时为窦性心律。患者年龄在20岁至88岁之间。大部分为高加索人（97%）、男性（70%）患者。最常见的合并症为高血压（56.8%）和器质性心脏病（41.5%），包括冠心病（21.8%）。对患者随访12个月。

在EURIDIS研究和ADONIS研究的汇总数据及单一试验中，决奈达隆推迟了AF或AFL（主要终点）的首次复发时间，在12个月的研究期间，AF/AFL首次复发的风险约降低了25%，12个月时的复发率绝对差异约为11%。

ANDROMEDA研究

近期因症状性心衰和重度左室收缩功能不全（室壁运动指数 ≤ 1.2 ）住院治疗的患者，随机分入本品400 mg每日两次组或相匹配的安慰剂组，主要复合终点为全因死亡或因心衰住院治疗。入组ANDROMEDA的患者主要为纽约心脏学会II级（40%）和III（57%）级，只有25%在随机分组时有心房颤动。在招募了627名患者和中位随访时间为63天时，本试验因决奈达隆组死亡率过高而终止。决奈达隆组有25例患者（8.1%）死亡，而安慰剂组有12例患者（3.8%）死亡，风险比为2.13（95% CI: 1.07 - 4.25; $p=0.027$ ），死亡的主要原因为心衰恶化。决奈达隆组中还出现因心血管原因住院增加的情况（71例，安慰剂组51例）[参见警告和禁忌]。

PALLAS研究：

永久性心房颤动（在随机化前2周内记录到心房颤动，至少在随机化前6个月心脏复律失败或未计划心脏复律）且伴有其他血栓栓塞危险因素（冠状动脉疾病、既往卒中或TIA、症状性心力衰竭、LVEF $<40\%$ 、外周动脉闭塞性疾病或年龄 >75 岁且伴有高血压和糖尿病）的患者，被随机分配至决奈达隆400 mg每日2次组或安慰剂组。当入组3236名患者后（安慰剂=1617，决奈达隆=1619），安慰剂组中位随访期3.7个月，决奈达隆组3.9个月时，由于下列事件发生率显著增加，研究被终止：

死亡率：决奈达隆组25例，安慰剂组13例（HR, 1.94; CI, 0.99 - 3.79）。决奈达隆组的大多数死亡被归因为心律失常 / 猝死（HR, 3.26; CI: 1.06 - 10.0）。在决奈达隆组死于心律失常的13例患者中，11例患者报告有基线地高辛治疗。安慰剂组因心律失常死亡4例，均未使用地高辛。

卒中：决奈达隆组23例，安慰剂组10例（HR, 2.32; CI: 1.11 - 4.88）。在治疗的最初2周观察到决奈达隆组卒中风险增加（决奈达隆组10例，安慰剂组1例），大多数决奈达隆治疗患者的INR未达到2.0-3.0 [见注意事项]。

决奈达隆组中因心力衰竭住院：决奈达隆组43例 / 安慰剂组24例（HR, 1.81; CI: 1.10 - 2.99）。

【药理毒理】

药理作用

决奈达隆显示了Vaughan-Williams所有4类抗心律失常药的特性，但尚不清

楚哪个特性对决奈达隆临床效应的贡献程度。

毒理研究

遗传毒性:

决奈达隆Ames试验、程序外DNA合成试验或人淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验结果均为阴性。中国仓鼠V79试验加入S9时结果为阳性。

生殖毒性:

大鼠经口给予决奈达隆 $\geq 10\text{mg/kg}$ （根据 mg/m^2 推算，相当于人体最大推荐剂量的0.12倍），可见雌性大鼠发情周期不规律和周期停止的发生率增加。

决奈达隆 100 mg/kg （相当于人体最大推荐剂量的1.2倍），可见黄体、着床和活胎减少，未见对雄性大鼠交配行为或生育力的明显影响。

妊娠大鼠经口给予决奈达隆 $\geq 80\text{ mg/kg/天}$ （相当于人体最大推荐剂量），可见胎仔外观、内脏和骨骼畸形（颅裂、腭裂、松果体外翻不完全、短颌、颈动脉部分融合、躯体动脉部分融合、肝叶异常、下腔静脉部分重复、短指、缺指、并指和前和/或后畸形足）的发生率增加。妊娠兔经口给予决奈达隆 $\geq 20\text{ mg/kg}$ （试验的最低剂量，约为人体最大推荐剂量的1/2），可见胎仔骨骼异常（胸廓和椎骨不规则、骨盆不对称）的发生率增加。

致癌性:

小鼠和大鼠经口给予决奈达隆剂量高达 70 mg/kg/天 和 300 mg/kg/天 ，给药2年，可见雄性小鼠（ 300 mg/kg/天 ，或根据AUC计算为人体最大推荐剂量的5倍）组织细胞性肉瘤、雌性小鼠（ 300 mg/kg/天 ，或根据AUC计算为人体最大推荐剂量的8倍）乳腺腺癌和雄性大鼠（ 70 mg/kg/天 ，或根据AUC计算为人体最大推荐剂量的5倍）血管瘤的发生率增加。

药效学

电生理效应:

健康受试者口服决奈达隆 1600 mg 每日一次，或 800 mg 每日两次，共给药14天，以及 1600 mg 每日两次，共给药10天后，研究决奈达隆对12导联ECG指标（心率、PR和QTc）的影响。在 400 mg 每日两次给药组，未见决奈达隆对心率的明显影响； 800 mg 每日两次给药组可见心率中度降低（约为4bpm）。延长PR间期有明显的剂量依赖效应，在 400 mg 每日两次给药组，PR间期增加5 ms，在 1600 mg 每日两次给药组，PR间期增加高达50 ms。延长QTc间期有中度的剂量依赖效应，

在400 mg每日两次给药组，QTc间期增加10 ms，在1600 mg每日两次给药组QTc间期增加高达25 ms。

DAFNE研究：

DAFNE是在房颤复发患者中进行的一项剂量-反应研究，评价了决奈达隆在维持窦性心律方面相对于安慰剂的效应。本研究的决奈达隆剂量为400 mg、600 mg和800 mg，每日两次给药。在这一小规模研究中，400 mg以上剂量并不显示更有效且耐受性稍差。

【药代动力学】

决奈达隆在体内广泛代谢，且全身生物利用度低；进餐时给药可使其生物利用度增加。其消除半衰期为13~19小时。

吸收

由于首过代谢，空腹给药时决奈达隆的绝对生物利用度很低，约为4%。当高脂肪饮食同时服用决奈达隆时，绝对生物利用度升高至约15%。进餐时服药后，决奈达隆以及循环中主要活性代谢产物（N-脱丁基代谢产物）在3~6小时内达到血药浓度峰值。400 mg每日两次重复给药后，在治疗的4~8天内达到稳态，平均蓄积比的范围为2.6~4.5。主要N-脱丁基代谢产物的稳态 C_{max} 和暴露量与母体化合物的类似。决奈达隆及其N-脱丁基代谢产物的药代动力学都中度偏离剂量比例化反应关系：剂量增加2倍导致 C_{max} 和AUC约升高至2.5~3.0倍。

分布

决奈达隆及其N-脱丁基代谢产物的体外血浆蛋白结合率> 98%，且不饱和。两种化合物主要与白蛋白结合。静脉给药后的稳态分布容积约为1400 L。

代谢

决奈达隆主要通过CYP 3A在体内广泛代谢。初始代谢途径包括形成活性N-脱丁基代谢产物的N-脱丁基化反应，形成无活性丙酸代谢产物的氧化脱氨反应以及直接氧化反应。代谢产物进一步代谢生成超过30种的非典型代谢产物。N-脱丁基代谢产物具有药效学活性，但是强度为决奈达隆的1/10~1/3。单胺氧化酶对决奈达隆的活性代谢物的代谢有一定的贡献。

排泄 / 消除

在口服决奈达隆（以 ^{14}C 标记）的物料平衡研究中，约有6%的标记剂量主要以代谢产物的形式从尿排出（无原形化合物从尿排出），有84%的标记剂量主要以代谢产物的形式从粪便排出。在血浆中，决奈达隆及其N-脱丁基活性代谢产物

所产生的放射性之和应少于总放射性的15%。

静脉注射给药后，决奈达隆的血浆清除率范围为130~150L/h。决奈达隆的消除半衰期范围为13~19小时。

特殊人群

性别

决奈达隆暴露量在女性中平均比男性高30%。

种族

与种族相关的药代动力学差异未予评估。不过，从交叉研究的比较结果来看，单剂量给药（400mg）后，亚洲（日本人）男性患者的暴露量约比白人男性高2倍。未对决奈达隆在其它种族的药代动力学进行评估。

老年人

在决奈达隆临床研究的所有受试者中，73%的患者年龄 ≥ 65 岁，34%的患者年龄 ≥ 75 岁。与年龄 < 65 岁的患者相比，在年龄 ≥ 65 岁的患者中，决奈达隆暴露量升高23%。

肝损伤

在中度肝损伤的受试者中，决奈达隆平均暴露量比肝功能正常的受试者高1.3倍，而N-脱丁基代谢产物的平均暴露量约降低50%。在中度肝损伤受试者中药代动力学数据的变异更为明显。中度肝损害患者建议不调整剂量。

重度肝损伤对决奈达隆的药代动力学的影响未予评估[参见禁忌]。

肾损伤

与决奈达隆的低肾排泄相一致，与肾功能正常的受试者相比，在轻度或中度肾损伤受试者未观察到药代动力学差异。与肾功能正常的受试者相比，在重度肾损伤受试者中未观察到药代动力学差异。由于决奈达隆经肾脏排泄极少，无需改变剂量。

药物相互作用：

决奈达隆主要通过 CYP 3A 代谢，是 CYP 3A 和 CYP 2D6 的中度抑制剂，对 CYP 1A2、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2C8 和 CYP 2B6 无显著抑制作用，可抑制 P-糖蛋白(P-gP)的转运。决奈达隆在体内抑制肾小管分泌肌酐，而肌酐是有机阳离子转运体（OCT2）的一种底物。体外实验中，决奈达隆及主要代谢物 SR35021 和 SR90154 对有机阴离子转运蛋白 OAT1 和 OAT3 或有机阳离子转运

蛋白 OCT1 没有显著的抑制作用。然而，体外实验数据显示，SR90154 可能会抑制体内的有机阴离子转运多肽（OATP1B1，OATP1B3）。

图 3（联合用药对决奈达隆的影响）和图 4（决奈达隆对联合用药的影响）分别显示了这些药物相互作用的药动学检测结果。

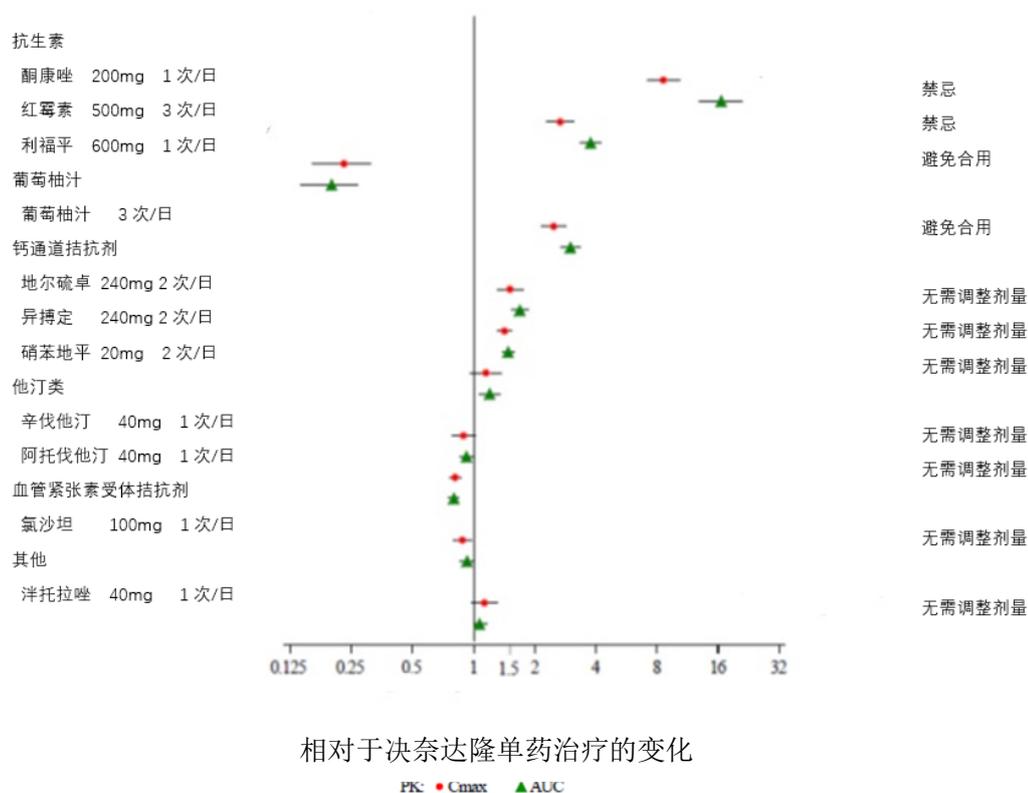


图 3. 联合用药对决奈达隆药动学的影响和联合用药时的推荐剂量

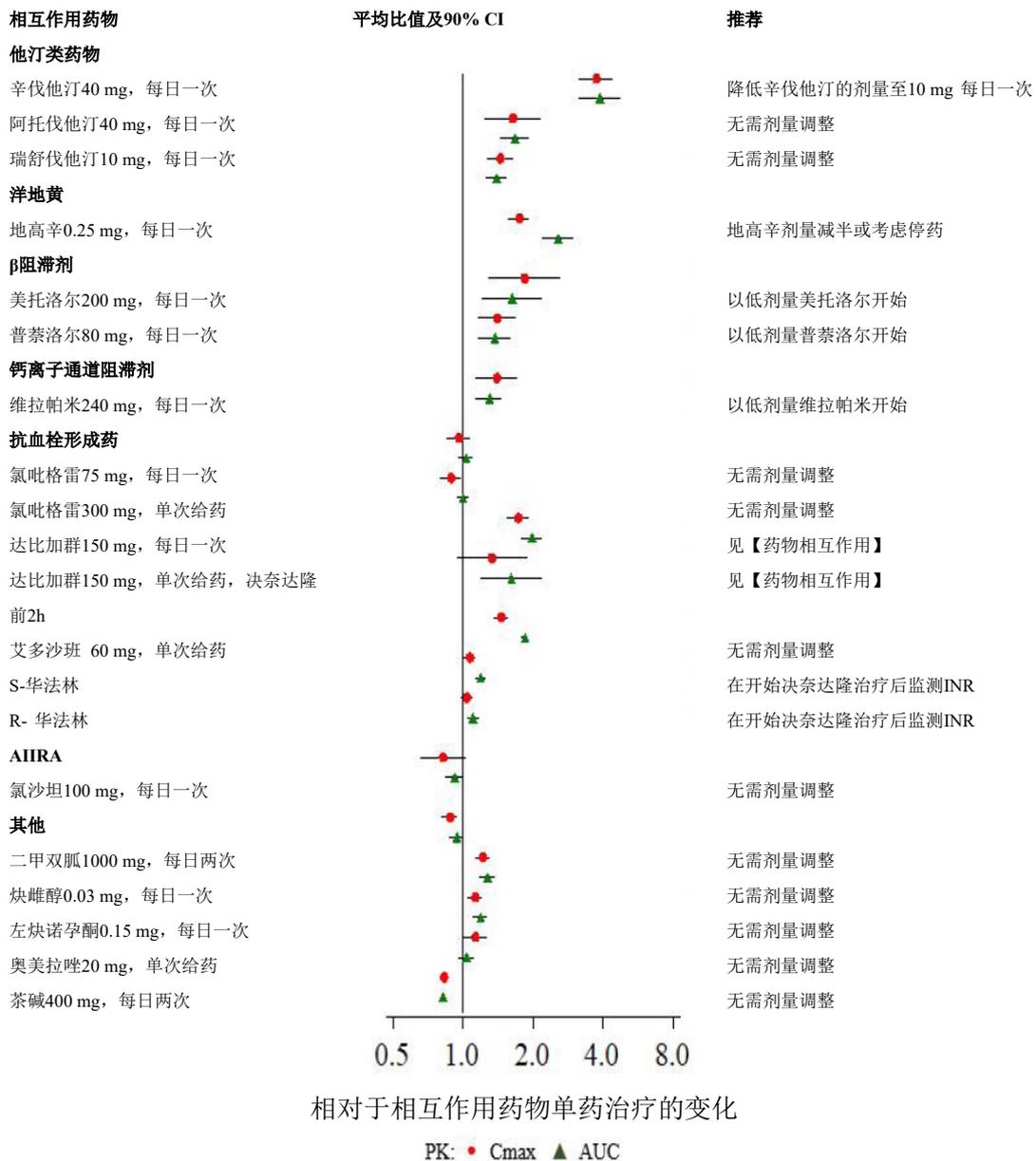


图 4. 决奈达隆对联用药物的影响及联合用药时的推荐剂量

【贮藏】

密封，不超过30℃保存。

【包装】

聚氯乙烯 / 铝箔泡罩包装。20片 / 盒；60片 / 盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】

JX20210105

【批准文号】

国药准字HJ20210084

【药品上市许可持有人】

名称：Sanofi Aventis U.S., LLC

注册地址：55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807 United States of America

【生产企业】

企业名称：Sanofi Winthrop Industrie

生产地址：1 Rue De La Vierge, CARBON BLANC 33565 FRANCE

【境内联系机构】

名称：赛诺菲（中国）投资有限公司

地址：北京市朝阳区建国路112号7层

产品咨询电话：800(400)-820-8884