

心利正緩釋膠囊 325 毫克

Rytmonorm SR Capsules 325 mg

本藥須由醫師處方使用

衛部藥輸字第 026870 號

警告:死亡率

在美國國家心肺血液研究所的一個長期、多中心、隨機、雙盲的 **CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)** 試驗中，以先前患有無症狀、未危及生命的心室心律不整，發生心肌梗塞超過 6 天但小於 2 年的病患為對象，結果 **encainide** 或 **flecainide** (第一類 **Class IC** 抗心律不整劑) 治療組的死亡率或逆轉性心搏停止發生率 (7.7%;56/730)，相較於安慰劑組(3.0%;22/725)，較為增加。**Encainide** 或 **flecainide** 在本試驗中的平均治療時間為 10 個月。

此 **CAST** 試驗的結果不確定亦適用於其他病患族群 (如，那些近期沒有心肌梗塞的病患) 或其他抗心律不整劑，但目前，可審慎納入考量任何第一類 **Class IC** 抗心律不整劑對於有結構性心臟疾病的患者可能有促顯著心律不整的風險。由於缺乏任何證據顯示這些藥物可提高存活率，一般來說抗心律不整劑應避免使用在未危及生命的心室心律不整的病患，即使病患發生不愉快但無生命威脅的症狀或徵兆。

商品名

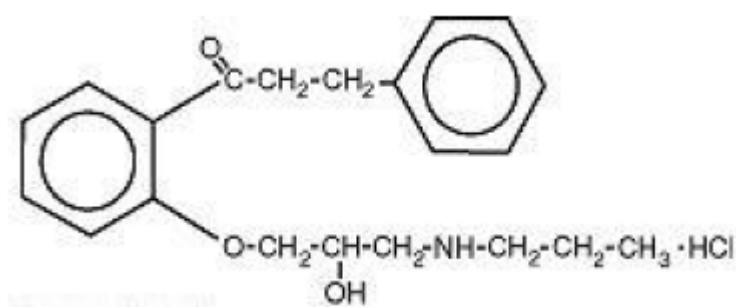
Rytmonorm

產品含量及外觀

心利正緩釋膠囊 325 毫克

每顆膠囊含 325 毫克 propafenone hydrochloride。白色或類白色膠囊，膠囊蓋有紅色 Abbott “A” 標誌及 325、膠囊體有一條紅色條紋。

Propafenone 化學名為 (RS)-2'-[2-Hydroxy-3-(propylamino)-propoxy]-3-phenylpropiophenone hydrochloride，分子量為 377.92，分子式為 $C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$ 。化學結構式如下：



賦形劑:

心利正緩釋膠囊 325 毫克:每 325 毫克膠囊含有 0.015 毫克鈉。其他詳見賦形劑乙節說明。

適應症：

針對有症狀性心房顫動病史且無顯著結構性心臟病的病患，延長其心房顫動復發的時間。

用量及用法：本藥須由醫師處方使用

Propafenone hydrochloride SR的劑量必須針對個別病患的初期反應及耐受性而調整治療劑量。建議初劑量投與propafenone hydrochloride SR 225 mg 每12小時一次。在最小間隔5天後，劑量可增加為propafenone hydrochloride SR 325 mg 每12小時一次。如果需要額外的治療效果，在另一個最小間隔5天後，propafenone

hydrochloride SR的劑量可增至425 mg每12小時一次。

如果病患QRS complex有明顯的擴大或發生第二級或第三級房室阻斷，應考慮降低劑量。

請勿壓碎或將膠囊內容物等分。

兒童

Propafenone hydrochloride SR缺乏兒童的研究數據。

老年人

觀察到此族群的安全性或有效性沒有整體上的差異，但是，不能排除有些老年人具較大的敏感性，因此對這些病患應仔細監測。

腎功能不全

Propafenone hydrochloride之主要代謝物的排除會受腎功能不全的影響;因此 propafenone hydrochloride SR 應謹慎投與。

肝功能不全

Propafenone hydrochloride SR經由飽和的肝氧化酶途徑被廣泛地代謝。有鑑於 propafenone的口服生體可用率和排除半衰期會增加，降低建議劑量是必要的。

服用方法：

Rytmonorm SR 應與液體一起服用，可空腹或與食物一起服用。

禁忌：

- 已知對本品主成分，**propafenone hydrochloride**，或任何其他列於“賦形劑”乙節的成分過敏
- 已知有 **Brugada 氏症候群 (見警告及注意事項)**

- 明顯結構性心臟疾病，如：
 - 未受控制的鬱血性心臟衰竭 (左心室血液輸出比值低於 35%)
 - 心因性休克 (因心律不整所引起的休克除外)
- 有嚴重症狀的心搏徐緩
- 在沒有人工心律調整器存在時的竇房結功能不全、心房傳導障礙、第二級或更嚴重之房室阻斷或分支傳導束阻斷或末端阻斷
- 嚴重低血壓
- 電解質明顯的不平衡 (如：鉀離子代謝異常)
- 嚴重阻塞性肺部疾病
- 併用 ritonavir 治療

警告及注意事項：

如同其他抗心律不整藥物一樣，**propafenone** 可能會導致潛在促心律不整反應 (**proarrhythmic effects**)，如引起新的或惡化原有的心律不整 (詳見“不良反應”)。

每位病患在投與 **Rytmonorm (propafenone hydrochloride)** 時，須於治療前和治療期間以心電圖及臨床診斷評估病患對 **Rytmonorm (propafenone hydrochloride)** 的反應來決定是否要繼續治療。

先前無症狀的 **Brugada** 氏症候群患者在暴露於 **propafenone** 後，可能會揭露其 **Brugada** 氏症候群或誘發類 **Brugada** 心電圖 (**ECG**) 的變化。開始以

propafenone 治療後，病患應進行心電圖檢查，以排除疑似 Brugada 氏症候群的變化。

Rytmonorm (propafenone hydrochloride) 可能會使重症肌無力惡化。

以 propafenone hydrochloride 治療，可能會影響人工心律調整器的節律和感應閾值，因此，在治療期間應該檢查心律調整器的功能，如有需要，必須重設程式。會有陣發性心房纖維顫動轉變成心房撲動伴隨 2:1 傳導阻斷或 1:1 傳導阻斷的可能性 (詳見“不良反應”)。

如同其他的第一類 (Class 1c) 抗心律不整劑一樣，有明顯結構性心臟疾病之病患可能會有產生嚴重不良反應的傾向。因此，propafenone hydrochloride 禁用於此類病患 (詳見“禁忌”說明)。

Propafenone hydrochloride 應小心使用於呼吸道阻塞的病患，如氣喘。

藥品交互作用：

當 Rytmonorm (propafenone hydrochloride) 與局部麻醉劑同時併用 (如，植入心律調整器、外科或牙科手術) 或與其他會抑制心跳速率或心收縮力的藥物 (如，乙型阻斷劑、三環抗憂鬱劑) 併用時，可能會有不良反應發生。

當 propafenone hydrochloride 與經由 CYP2D6 代謝之藥物 (如，venlafaxine) 併用時，可能會導致這些藥物的濃度增加。曾被報導 propranolol、metoprolol、desipramine、cyclosporine、theophylline 和 digoxin 的血漿或血液中濃度在

propafenone hydrochloride 的治療期間會升高。如果觀察到過量的徵兆，應該適當降低這些藥品的劑量。

一些會抑制 **CYP2D6**、**CYP1A2** 和 **CYP3A4** 的藥物，如 **ketoconazole**、**cimetidine**、**quinidine**、**erythromycin** 和葡萄柚汁，可能會導致 **propafenone hydrochloride** 的血中濃度因而升高。當 **propafenone hydrochloride** 與這些酵素的抑制劑併用時，應密切監測病患且適當地調整劑量。

當 **propafenone hydrochloride** 與 **amiodarone** 併用時，會影響傳導與再極化，而導致潛在促心律不整 (**proarrhythmic**) 之異常現象。可能需要針對此兩種藥物的治療反應給予調整劑量。

在 **propafenone** 與 **lidocaine** 合併使用的病患顯示，對兩者的藥物動力學無明顯影響。然而，已有報導指出，當 **propafenone hydrochloride** 併用靜脈投與之 **lidocaine** 時，會有增加 **lidocaine** 之中樞神經系統不良反應的危險。

已知 **phenobarbital** 會誘導 **CYP3A4**。對長期使用 **phenobarbital** 者，併用 **propafenone hydrochloride** 時，應監測 **propafenone hydrochloride** 的治療反應。

當與 **rifampin** 併用時，可能會因為降低 **propafenone hydrochloride** 的血中濃度而使 **propafenone hydrochloride** 的抗心律不整療效降低。

由於 **propafenone hydrochloride** 會使抗凝血劑的作用增強，因此，建議併用口

服抗凝血劑 (如, phenprocoumon、warfarin) 的患者應密切監測凝血狀況。

當與 SSRIs (選擇性血清素回收抑制劑), 如 fluoxetine 和 paroxetine 併用時, propafenone hydrochloride 的血中濃度可能會升高。

在廣泛代謝者, 當 propafenone hydrochloride 與 fluoxetine 併用, 會分別增加 S-propafenone 的 C_{max} 39% 和 AUC 50%及 R-propafenone 的 C_{max} 71% 和 AUC 50%。因此, 較低劑量的 propafenone 可能就足以達到想要的治療反應。

特殊族群

兒童族群

目前只有進行成人交互作用的研究, 未知兒童族群與成人的交互作用程度是否相似。

懷孕

目前尚無本品針對懷孕婦女進行適當及控制良好的試驗。在懷孕期間除非對母親的益處大於對胎兒潛在的危險, 否則不要服用 Rytmonorm (propafenone hydrochloride)。已知 propafenone hydrochloride 會通過胎盤障壁。Propafenone 在臍帶的濃度約為母親血中濃度的 30%。

授乳母親

尚未研究 propafenone 是否會經由人類乳汁分泌。以有限的數據推測 propafenone 可能會經由人類乳汁分泌。Propafenone hydrochloride 應小心使

用在授乳母親。

對開車與操作機械能力的影響

視力模糊、眩暈、疲勞與姿態性低血壓可能會影響到患者的反應速度而減弱個人開車或操作機械的能力。

不良反應：

以 propafenone 治療發生頻率最高的不良反應有頭暈、心臟傳導異常和心悸。

臨床研究或上市後監測之不良反應

臨床研究之不良反應發生在 5 個 phase II 臨床研究和 2 個 phase III 臨床研究接受 propafenone hydrochloride SR 治療之 885 位病患中，至少一位病患發生之不良反應詳列於表一。IR 配方預期發生之不良反應及頻率亦相似。此表亦包括上市後 propafenone 使用經驗發生之不良反應。這些不良反應之發生至少可能與使用 propafenone 有關，以器官系統分類及發生頻率：非常常見： $\geq 1/10$ 、常見： $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ 、不常見： $\geq 1/1000$ 至 $\leq 1/100$ 、未知：上市後之不良反應無法於現有數據估算，呈現。

在每一個頻率類別中，依嚴重度 (當嚴重度為可評估時) 遞減來列表。

表一				
器官系統分類	非常常見 $\geq 1/10$	常見 $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$	不常見 $\geq 1/1000$ 至 $\leq 1/100$	未知 上市後之不良反應無法 於現有數據估算
血液及淋巴系統異常			血小板減少症	顆粒性細胞過少症、白血球減少症、顆粒性白

				血球過少症
免疫系統異常				過敏反應 ¹
代謝及營養異常			食慾下降	
精神異常		焦慮、睡眠障礙	夢魘	精神混亂
神經系統異常	頭暈 ²	頭痛、味覺障礙	暈厥、運動失調、感覺異常	痙攣、錐體外症候群、躁動
眼睛異常		視力模糊		
耳朵及迷路異常			眩暈	
心臟異常	心臟傳導異常 ³ 、心悸	竇性心搏徐緩、心搏徐緩、心搏過速、心房撲動	心室心搏過速、心律不整 ⁴	心室纖維顫動、心臟衰竭 ⁵ 、心跳速率降低
血管異常			低血壓	姿勢性低血壓
呼吸、胸和縱膈異常		呼吸困難		
腸胃道異常		腹痛、嘔吐、噁心、腹瀉、便秘、口乾	腹脹	乾嘔、腸胃道障礙
肝膽異常		肝功能異常 ⁶		肝細胞損傷、膽汁淤積、肝炎、黃疸
皮膚和皮下組織異常			蕁麻疹、皮膚瘙癢、紅疹、紅斑	
肌肉骨骼及結締組織異常				紅斑性狼瘡
生殖系統及乳房異常			陽萎	精子數量下降 ⁷
一般異常和投與部位狀況		胸痛、無力、疲勞、發熱		

1. 可能表現出膽汁鬱積、惡血質及紅疹
2. 不包括眩暈 (vertigo)
3. 包括竇房阻斷、房室傳導阻斷和心室內阻斷

4. **Propafenone** 可能與明顯地增加心跳速率 (心搏過速) 或心室纖維顫動之促心律不整作用有關。有些心律不整可能會威脅生命，並且可能需要進行復甦措施，以防止潛在的致死性。
5. 原有的心臟功能不全可能發生惡化
6. 此不良反應包括肝功能測試指數異常，如天門冬胺酸轉氨酶升高、氨基丙酸轉氨酶 升高、 γ -麩氨移轉酶升高、及血中鹼性磷酸酶增加
7. 精子數量下降可因停用 **propafenone** 而恢復

過量：

症狀

心肌症狀

Propafenone hydrochloride 使用過量會對心肌造成影響，會出現衝動和傳導異常，如 PQ 延長、QRS 間期延長、竇房結自主性抑制、AV 阻斷、心室心搏過速、心室撲動、心室纖維顫動、和心臟停止。心收縮力的降低（負性肌力作用）可能會發生低血壓，嚴重情況下，可導致休克。

非心臟病徵及症狀

代謝性酸中毒、頭痛、頭暈、視力模糊、感覺異常、震顫、噁心、便秘、口乾、全身痙攣和死亡曾於劑量過量時發生。在嚴重中毒的情況下，可能會發生陣攣性強直性痙攣、嗜睡、昏迷、呼吸驟停。

治療：

以血液灌流(haemoperfusion)之方式來排除的效果很有限。

由於蛋白質結合率高 (95%) 且分佈體積大，血液透析是無效的，以血液灌流之方式來排除的效果也很有限。

除了一般的緊急措施，亦應於重症照護環境(例如:加護病房)監控病人的生命參數。

去纖維顫動以及輸注 **dopamine** 及 **isoproterenol** 可有效地控制心律和血壓。靜

脈注射 **diazepam** 可緩解痙攣。

依當地治療準則給予一般性的支持措施，如機械式呼吸輔助器和胸外心臟按摩是必須的。

臨床藥理學：

藥效學特性

藥理治療分類:抗心律不整劑，class 1C

ATC-Code: C01BC03

Propafenone hydrochloride 是一種第一類 (Class 1c) 抗心律不整劑，其部份結構與β-阻斷劑相似。

它是一種具極苦味之白色或無色結晶粉末。微溶於水 (20°C)、氯仿和乙醇。化學名為(RS)-2'-[2-hydroxy-3-(propylamino)-propoxy]-3-phenylpropiophenone

hydrochloride，分子式為 C₂₁H₂₇NO₃ · HCl。其分子量為 377.92。

作用機轉及藥效學作用

Propafenone hydrochloride 是一種具細胞膜穩定作用與鈉離子通道阻斷性質 (Vaughan Williams, class 1c) 的抗心律不整劑。它也具有微弱的β-阻斷效用 (Vaughan Williams, class II)。Propafenone hydrochloride 會降低動作電位的上升比例，因此會使衝動傳導減慢 (負變導性作用)：在心房、房室 (AV) 竇與心室之不反應期 (refractory period) 會延長。Propafenone hydrochloride 會延長 W-P-W 症候群之病患附屬路徑之不反應期。

臨床有效性和安全性

在兩個雙盲、propafenone hydrochloride SR 第三期試驗中，已針對心房纖維顫動反復發作之病患進行研究。

在一個美國多中心試驗 (RAFT) 中，納入 523 位病患，比較使用安慰劑及三種劑量的 propafenone hydrochloride SR (225 mg 每天二次, 325 mg 每天二次和 425 mg 每天二次)。患者有平均 13 個月的心房纖維顫動病史和試驗開始後 12 個月內有症狀性心房纖維顫動的記錄。超過 90% 為 NYHA Class I 及 21% 有前電復律(prior electrical cardioversion)。三種劑量的 propafenone hydrochloride SR 都投與達 39 週，顯示從隨機分配的第 1 天發生症狀性心房心律不整的首次復發的時間優於安慰劑。(225 mg 每天二次， $p < 0.014$ 和 325 mg 及 425 mg 每天二次， $p < 0.001$)。

以下的分析突顯出 propafenone hydrochloride SR 的劑量反應特性:從隨機分配第 1 天至第 5 天，症狀性心房心律不整復發時間。

425mg 每天二次治療組，觀察到明顯的劑量反應，無心搏過速期至復發期時間最長。

在歐洲的多中心臨床試驗 (ERAFT) 中，共納入 293 位病患，使用兩種劑量的 propafenone hydrochloride SR (325 毫克每天二次和 425 毫克每天二次) 和安慰劑組進行比較。病患有 3.3 年心房纖維顫動的患病期中位數，37% 有輕微的結構性心臟疾病史和 61% 服用藥物來降低心臟速率。

在長達 28 天的資格觀察，患者必須有發生 1 次症狀性心房纖維顫動的事件記載。雙盲治療期包括一個為期 4 天的藥物加載期 (loading period)，其次是 91 天的藥效期。症狀性心律不整是以心電圖監測來記錄。Propafenone hydrochloride SR 顯示可延長自隨機分配第 5 天至第 1 次症狀性心房纖維顫動復發的時間(主要療效分析) (325 mg, $p = 0.004$ 和 425 mg, $p = 0.003$)。此結果與美國多中心試驗 (RAFT) 致。

藥物動力學特性

Propafenone 是 S-和 R-propafenone 的外消旋混合物。

吸收

Rytmonorm SR 於投藥後 3-8 小時內即可達到最高血漿濃度。Propafenone 已知會經過廣泛且可飽和的系統前生體轉化作用 (CYP2D6 肝臟首渡效應)，而導致劑量與劑型依賴之絕對生體可用率。雖然在單一劑量的試驗中食物會增加最高血漿濃度和生體可用率，然而在以健康受試者為對象之 propafenone 多次劑量給藥試驗中，食物並沒有顯著改變生體可用率。

一項比較 propafenone 的不同劑量、緩釋劑型(SR)和速放劑型(IR)的藥物動力學試驗。相對生體可用率資料顯示服用 propafenone 速放錠劑 150mg 一天三次和 Rytmonorm SR 膠囊 325mg 一天兩次的曝藥量(AUCs)相當，服用 propafenone 速放錠劑 300mg 一天兩次和 Rytmonorm SR 膠囊 425mg 一天兩次的曝藥量(AUCs)相當。但以 propafenone 速放錠劑治療的病人轉換至 Rytmonorm SR 膠囊治療，並未在臨床試驗中進行詳細的研究。

分佈

Propafenone 分佈迅速。穩定狀態的分佈體積為 1.9 至 3.0 L/kg。Propafenone 血漿蛋白結合的程度與濃度有關，濃度 0.25 µg/mL 時結合程度為 97.3%，100 µg/mL 降低為 81.3%。

生物轉化及排除

Propafenone 有兩種由遺傳決定的不同代謝模式。超過 90% 的病患，藥物快速且廣泛地被代謝，排除半衰期為 2-10 小時 (如，廣泛代謝者)。這些病患將 propafenone 代謝成兩種活性代謝物：5-hydroxypropafenone (由 CYP2D6 所形成) 及 N-depropylpropafenone (norpropafenone) (由 CYP3A4 與 CYP1A2 所形成)。

少於 10% 的病患 propafenone 的代謝較緩慢(如，緩慢代謝者)因為未形成 5-hydroxy 代謝物或形成的量較少。

緩慢代謝者的 propafenone 排除半衰期預估為 10-32 小時。Propafenone 的清除率為 0.67 至 0.81 L/h/kg。

由於 propafenone 在緩釋劑型中逐漸釋出而增加首渡效應，相較於速放製劑，緩釋劑型需要較高的 propafenone 每日劑量，才可達到類似的曝藥量。

由於 propafenone hydrochloride 緩釋製劑在給藥後 4-5 天到達穩定狀態，因此無論那一種代謝狀況的病患(例如緩慢或廣泛代謝者)，所有病患 propafenone 的建議治療劑量用法皆相同。

線性/非線性

在廣泛代謝者，會飽和的羥化 (hydroxylation) 代謝路徑 (CYP2D6) 導致非線性的藥物動力學。在緩慢代謝者，propafenone 的藥物動力學為線性。

個體內/間變異性

Propafenone 的藥物動力學有相當程度的個體間變異性，主要是因為在廣泛代謝者有肝臟首渡效應且為非線性之藥物動力學。由於個體間血中濃度的大差異，病患的劑量調整需小心，應密切注意臨床及心電圖跡象的毒性。

老年族群

Propafenone 暴露在腎功能正常的老年人受試者是多變的，但相較於健康年輕受試者並沒有顯著的不同。對 5-hydroxypropafenone 的曝露是相似的，但對 propafenone glucuronides 的曝露是雙倍的。

腎功能不全

腎功能不全的病患可觀察到尿甘酸化物 (glucuronide) 代謝物的累積，而對

propafenone 及 5-hydroxypropafenone 的曝露與健康人是相似的。Rytmonorm SR 對腎功能不全的病患應小心使用。請參閱用法用量段。

肝功能不全

肝功能不全的病患投與 propafenone 會增加口服生體可用率與半衰期。肝功能不全的病患應調整劑量。

兒童族群

13 位 3 天大至 7.5 歲的嬰兒和兒童以靜脈注射和口服給藥後，propafenone 虛擬 (apparent) 清除率介於 0.13 至 2.98 L/h/kg，清除率與年齡無明確的關係。

47 位 1 天大至 10.3 歲（中位數 2.2 個月大，疑似緩慢代謝者已排除）的兒童中，大於 1 歲的兒童口服 propafenone 後，經劑量校正後的穩定狀態血中濃度較 1 歲以下的嬰兒高出 45%。雖然個體間差異大，但監測心電圖可能比監測 propafenone 血漿濃度更適合作為調整劑量的依據。

臨床前安全性數據：

基於傳統的安全性、藥理學、劑量重複毒性、基因毒性、潛在致癌或生殖毒性等臨床前數據顯示，propafenone 對人類無特殊危險性。

賦形劑

心利正緩釋膠囊 325 毫克:

Hypromellose (Type 2910)、Magnesium stearate、Gelatin、Titanium Dioxide E171、Sodium lauryl sulphate、Ferric Oxides and Hydroxides E172、Shellac、Propylene Glycol、Potassium Hydroxide。

配伍禁忌

不適用。

貯存

請貯存於 30°C 以下並置於小孩不及之處。

包裝

心利正緩釋膠囊 325 毫克，PVC/PVDC 鋁箔片盒裝。

製造廠：Famar A.V.E. Anthoussa Plant

廠址：Anthoussa Avenue 7, Anthoussa Attiki 15349, Greece

二級包裝廠：裕利股份有限公司

廠址：桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號

藥商：美商亞培股份有限公司台灣分公司

地址：臺北市中山區民生東路三段 49 號 5 樓、6 樓及 51 號 6 樓

電話：(02)2505-0828

譯自 SOLID 1000316498 v9.0 08Oct2018