

心利正膜衣錠150毫克

RYTMONORM 150MG FILM COATED TABLETS

衛署藥輸字 第 019918 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-04-02

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，以患有無症狀、未危及生命的心室心律不整，且先前2年內曾發生心肌梗塞但已超過6天的病患為對象，結果encainide 或 flecainide (第一類Class IC抗心律不整劑) 治療組的死亡或已逆轉的心搏停止發生率 (7.7%; 56/730)，相較於安慰劑組 (3.0%; 22/725)，較為增加。在該試驗中使用encainide 或 flecainide的平均治療時間為10個月。

此CAST試驗的結果不確定是否亦適用於其他病患族群 (如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心律不整的顯著風險。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患有未危及生命的心室心律不整病患上，即使病患發生不愉快但無生命威脅的症狀或徵兆。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

心利正膜衣錠150毫克

每顆錠劑含150毫克propafenone hydrochloride。

1.2 賦形劑

每150毫克錠劑含有10毫克鈉。Microcrystalline cellulose、Sodium Croscarmellose、Maize starch、Hypromellose (Type 2910)、Magnesium stearate、Purified water、Macrogol 400、Macrogol 6000、Titanium Dioxide E171。

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

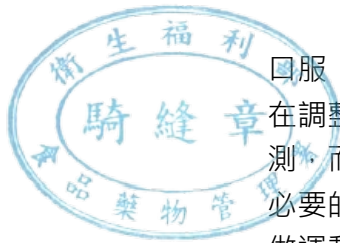
白色或類白色膜衣錠，圓形雙凸面，一面有150、另一面空白。

2 適應症

心室性心搏過速，上心室性心搏過速，W-P-W症候群。

3 用法及用量

3.1 用法用量



口服

在調整治療心室性心律不整的抗心律不整劑的劑量初期，必須對病患做仔細的心臟監測，而且可能只能在有急救設備和監測的環境下進行。在治療過程中，定期的檢查是必要的 (例如：每個月做一般性心電圖、或是每三個月做Holter式心電圖，需要時可加做運動心電圖)。由於propafenone具有苦味及表面麻醉的作用，因此，此膜衣錠須於飯後合著些許液體整顆吞服 (勿咀嚼)。劑量需依個人情況予以調整。

如果病患在服藥後某些變數出現惡化，例如：QRS間隔或QT間隔較基準延長25%以上、PQ間隔較基準延長50%以上、QT間隔慢到超過500 ms以上、或心律不整的發生次數增加或情況加重，則必須調整治療方式。

成人

體重70公斤左右的患者，建議的propafenone hydrochloride初劑量和維持劑量是每天450-600 mg，分二至三次服用。有時候，propafenone hydrochloride的劑量可能需要增加到每天900 mg。若患者的體重較低，每日劑量應斟酌減少。在病患服藥的前3-4天，不應嘗試增加藥物的劑量。

每位患者的維持劑量必須以心臟學的檢測方式來決定，這些方式包括心電圖和反覆地血壓控制 (在劑量調整期時)。

兒童

在劑量調整和維持治療時期，孩童之建議劑量為平均每天10-20 mg/kg，分成3-4次單一劑量。

在病患服藥的前3-4天，不應嘗試增加藥物的劑量。

每位患者的維持劑量必須以心臟學的檢測方式來決定，這些方式包括心電圖和反覆地血壓控制 (在劑量調整期時)。

老年人

對於年老或心肌嚴重受損的病患，在治療初期時應謹慎地逐漸增加劑量。

肝/腎功能不全

對於肝和/或腎功能不全的患者，在給予標準治療劑量後可能會發生藥物蓄積現象。但在心電圖和臨床的監測下，仍可對這些病患作propafenone hydrochloride劑量的調整。

4 禁忌

- 已知對本品主成分，propafenone hydrochloride，或任何其他列於“1.2賦形劑”乙節的成分過敏
- 已知有 Brugada 氏症候群 (見5 警語及注意事項)
- 在最近3個月內發生過心肌梗塞
- 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
- 重症肌無力症
- 併用ritonavir治療

5 警語及注意事項

5.1 警語/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” 8 副作用/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，必須重新設程式。
- 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” 8 副作用/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” 4 禁忌”說明）。
- Propafenone hydrochloride應小心使用於呼吸道阻塞的病患，如氣喘。

5.3 操作機械能力

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。

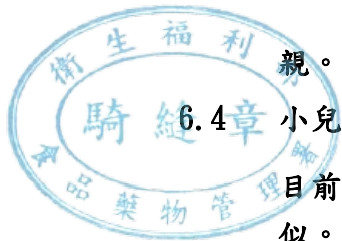
6 特殊族群注意事項

6.1 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%。

6.2 哺乳

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。

小兒

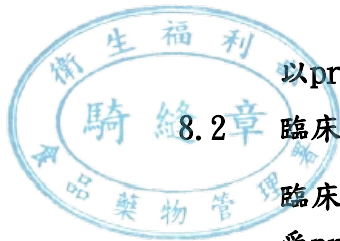
目前只有進行成人交互作用的研究，未知兒童族群與成人的交互作用程度是否相似。

7 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。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應



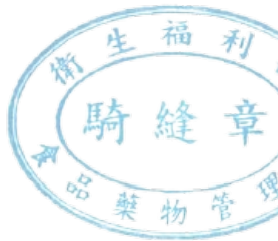
以propafenone治療發生頻率最高的不良反應有頭暈、心臟傳導異常和心悸。

8.2 臨床試驗經驗

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。表一亦包括上市後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	急性廣泛性發疹性膿疱症 (Acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)
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				



• 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

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。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

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2'-[2-hydroxy-3-(propylamino)-propoxy]-3-phenylpropiphenone hydrochloride，分子式為C₂₁H₂₇NO₃·HCl。其分子量為377.92。

10.2 藥效藥理特性

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。

10.3 臨床前安全性資料

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。

11 藥物動力學特性

吸收



Rytmonorm (Propafenone hydrochloride IR) 於投藥後2-3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。

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

在廣泛代謝者，propafenone預估的排除半衰期為2-10小時，而緩慢代謝者其排除半衰期為10-32小時 (依 Clinical Overview Addendum)。Propafenone 的清除率為 0.67 至 0.81 L/h/kg。

因為在3-4天的劑量後會達到穩定狀態，因此，無論那一種代謝狀況的病患 (緩慢代謝者v.s.廣泛代謝者)，所有病患Rytmonorm (propafenone hydrochloride IR) 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。

個體變異性

Propafenone hydrochloride的藥物動力學有相當程度的個體變異性，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。由於血中濃度的大差異，病患的劑量調整需小心，應密切注意毒性的臨床及心電圖跡象。

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的暴露是相似的，但對propafenone glucuronides 的暴露是雙倍的。

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的暴露與健康人是相似的。Propafenone hydrochloride對腎功能不全的病患應小心使用。

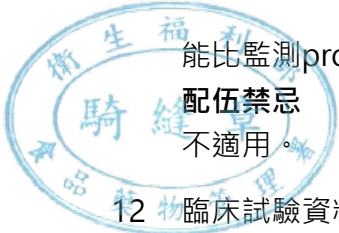
肝功能不全

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

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 (平均2.2個月大) 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。

配伍禁忌

不適用。

12 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13 包裝及儲存**13.1 包裝**

心利正膜衣錠150毫克：6-1000粒鋁箔片盒裝。

13.2 效期

詳見外盒。

13.3 儲存條件

請貯存於25°C以下。

13.4 儲存注意事項

應置於小孩不及之處。

15 其他

譯自RDCCDS000348 v10.0 (17-AUG-2020)

料號 INS100P37501

製造廠

二級包裝廠：裕利股份有限公司 桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

製造廠：Abbott Laboratories de Mexico S.A. de C.V. Calzada De Tlalpan No. 3092 Col. Ex-Hacienda Coapa, Coyoacan, C.P. 04980 Mexico City, Mexico

藥商

美商亞培股份有限公司台灣分公司 台北市中山區民生東路三段49號5樓、6樓及51號6樓