

心利正緩釋膠囊325毫克

Rytmonorm SR 325mg Capsules

衛部藥輸字 第 026870 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-06-17

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。

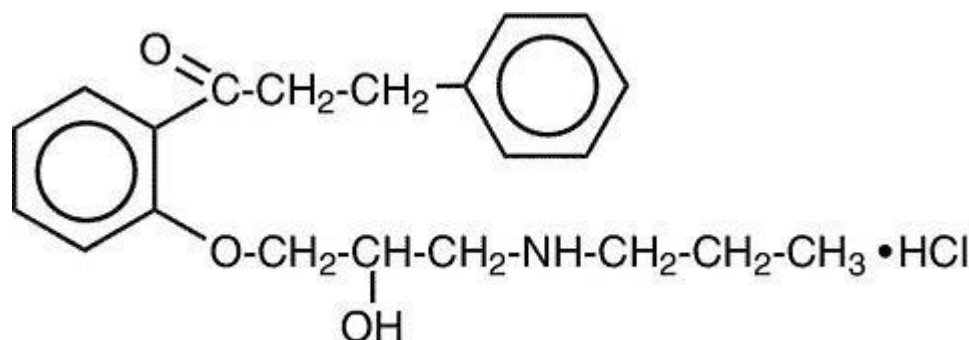
1 性狀

1.1 有效成分及含量

心利正緩釋膠囊325毫克，每顆膠囊含325毫克propafenone hydrochloride。

Propafenone化學名為(RS)-2'-[2-Hydroxy-3-(propylamino)-propoxy]-3- phenyl propio- phenone hydrochloride，分子量為377.92，分子式為C₂₁H₂₇NO₃ · HCl。

化學結構式如下：



1.2 賦形劑

每325毫克膠囊含有0.015毫克鈉。

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

1.3 劑型

緩釋膠囊。

1.4 藥品外觀

白色或類白色膠囊，膠囊蓋有紅色Abbott “A” 標誌及325。

2 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。

3 用法及用量

3.1 用法用量

本藥須由醫師處方使用

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。

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成分。

3.3 特殊族群用法用量

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。

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。

6.4 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會增強，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。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	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) 或心室纖維顫動之致心律不整作用有關。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，如天門東酸轉氨酶升高、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

9 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。

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(RS)-2'-[2-hydroxy-3-(propylamino)-propoxy]-3-phenylpropio- phenone 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

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。

配伍禁忌

不適用。

12 臨床試驗資料

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)一致。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

心利正緩釋膠囊225毫克，PVC/PVDC鋁箔片盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

請貯存於30°C以下並置於小孩不及之處。

15 其他

譯自RDCCDS000348 v10.0 (17-AUG-2020)

料號 INS100P37501

製造廠

製造廠：Famar Anonymous

Industrial Single Member

Company of Pharmaceuticals

and Cosmetics

Anthoussa Avenue 7, Anthoussa Attikis 15349, Greece

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

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