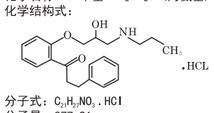
核准日期：2006年10月10日
修订日期：2007年02月20日　2013年05月09日　2019年03月06日
　　2008年01月22日　2014年10月18日　2019年09月10日
　　2009年05月25日　2014年12月04日　2020年02月07日
　　2010年01月21日　2016年04月12日　2021年06月30日
　　2013年04月12日　2016年06月07日　2023年01月14日

盐酸普罗帕酮片说明书

请仔细阅读说明书并在医生指导下使用

【药品名称】
通用名称：盐酸普罗帕酮片
商品名称：悦复隆® Rytmonorm®
英文名称：Propafenone Hydrochloride Tablets
汉语拼音：Yansuan Puluopatong Pian
【成份】
化学名称：3-苯基-1-[2-[3-(丙氨基)-2-羟基丙氧基]苯基]-1-丙酮盐酸盐
化学结构式：



分子式：$C_{21}H_{27}NO_3.HCl$
分子量：377.91
辅料：微晶纤维素，交联羧甲基纤维素钠，玉米淀粉，羟丙甲纤维素，硬脂酸镁，聚乙二醇400，聚乙二醇6000，二氧化钛 E 171
【性状】本品为白色薄膜衣片，除去薄膜衣后显白色或类白色。
【适应症】
有症状的室上性心动过速，如房室交界性心动过速，WPW综合症合并室上性心动过速或阵发性心房颤动；经内科医师判断需要治疗或致命的室性心动过速。
【规格】150mg
【用法用量】
在心脏监测之下包括心电图监测和反复测量血压（稳定期）制定个体的维持剂量，或遵医嘱。
推荐的起始和维持剂量：每日450－600mg（1片悦复隆®150mg，每日三次），可根据需要增加至900mg/日（2片悦复隆®150mg，每日三次）。
上述剂量适用于体重在70公斤左右的病人。体重低于70公斤者服用的剂量应相应减少。只有在个别情况和严格的心脏监控之下才可超过该剂量使用。
普罗帕酮在治疗初期加量必须谨慎，而且要求小量增加，尤其在老年、有明显心肌损害、肝功能不全或肾功能不全的病人中，可能需要进行药物的血浆浓度监测。首次加量应该在初始用药后的3－4天。
室性心律失常病人在开始普罗帕酮的治疗时应进行严密的心电监测，只有在具备心脏急救设施和确保监测的条件下才能开始治疗。治疗期间定期复查（例如每月做标准心电图，每3个月动态心电图检查，如有需要做运动心电图）。若心电图发生变化如QRS或QT间期延长超过25%、PR间期延长超过50%、QT大于500ms、心律失常加重或发作频率增加，则由医师决定是否继续治疗。
相对左室功能不全（左室射血分数<35%）或器质性心肌病的病人开始治疗要特别慎重，应小剂量加量。建议对于该类病人延迟加量，直到达到血浆浓度稳定（通常5－8天），以减少在治疗初期发生普罗帕酮促心律失常的危险性。
由于普罗帕酮呈苦味，可致口舌发麻，须在饭后用水整片吞服。
尚无证据表明Ⅰ类抗心律失常药可以提高生存率，在开处方时应予考虑。
【不良反应】
a. 安全信息总结
与普罗帕酮疗法有关的最常发生的及非常常见的不良反应为头晕、心脏传导异常和心悸。
b. 不良反应总结表
下表显示了临床试验中报告的和来自普罗帕酮的上市后经验的不良反应。
采用下列惯例，按系统器官分类和频率提供了认为至少可能与普罗帕酮有关的反应：非常常见（≥1/10）、常见（≥ 1/100至< 1/10）、不常见（≥1/1,000至<1/100）和未知（上市后发生的不良反应；不能根据现有数据估计）。在每一频率组中，如果可以对严重程度进行评价，则按照严重程度的降序排列提供了不良反应。

系统器官分类	非常常见 ≥1/10	常见 ≥1/100——<1/10	不常见 ≥1/1000——<1/100	未知（不能根据现有数据估计）
血液和淋巴系统疾病			血小板减少	粒细胞缺乏症 白细胞减少 粒细胞减少
免疫系统疾病				超敏反应[1]
代谢和营养疾病			食欲下降	
精神疾病		焦虑 睡眠障碍	梦魇	意识模糊
神经系统疾病	头晕[2]	头痛 味觉障碍	晕厥 共济失调 感觉异常	惊厥 锥体外系症状 多动
眼部疾病		视力模糊		
耳和迷路疾病			眩晕	
心脏疾病	心脏传导异常[3] 心悸	窦性心动过缓 心动过缓 心动过速 心房扑动	室性心动过速 心律失常[4]	心室颤动 心力衰竭[5] 心率减慢
血管疾病			低血压	直立性低血压
呼吸、胸腔和纵隔疾病		呼吸困难		
胃肠道疾病		腹痛 呕吐 恶心 腹泻 便秘 口干	腹胀 肠胃胀气	干呕 胃肠道紊乱
肝胆疾病		肝功能异常[6]		肝细胞损伤 胆汁淤积 肝炎 黄疸
皮肤和皮下组织疾病			荨麻疹 瘙痒 皮疹 红斑	急性泛发性发疹性脓疱病（AGEP）
肌肉骨骼和结缔组织疾病				狼疮样综合征
生殖系统和乳腺疾病			勃起功能障碍	精子数下降[7]
全身性疾病和给药部位疾病		胸痛 虚弱 疲劳 发热		

1　表现为胆汁淤积、血液恶液质和皮疹
2　不包括眩晕
3　包括窦房传导阻滞、房室传导阻滞和室内传导阻滞
4　普罗帕酮可能与表现为心率增加（心动过速）或心室颤动的致心律失常作用有关。这些心律失常中的一部分可能会危及生命，而且可能需要以复苏术来防止潜在的致命性结局。
5　可能发生原有的心功能不全恶化
6　该术语包含肝功能检查异常，例如天冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、γ谷氨酰转移酶升高和血液碱性磷酸酶升高
7　停用普罗帕酮后，精子数下降可发生逆转
【禁忌】
- 已知对活性成份盐酸普罗帕酮或辅料清单中列出的任何辅料过敏
- 已知患Brugada综合征（请参阅特殊警告和使用注意事项）
- 最近3个月内发生心肌梗死事件。
- 严重的器质性心脏病患者，如：
  - 未控制的充血性心脏衰竭（左心室输出量小于35%）
  - 心源性休克（心律失常造成的心源性休克除外）
  - 重度有症状的心动过缓患者
  - 在未植入人工起搏器的情况下，存在窦房结功能障碍，心房传导缺陷，二级或更严重的房室传导阻滞或束支传导阻滞或远端传导阻滞
  - 严重低血压
- 明显的电解质紊乱（例如钾代谢紊乱）
- 严重的阻塞性肺疾病
- 重症肌无力
- 同时服用利托那韦药物的患者

【注意事项】
普罗帕酮与其他抗心律失常药物一样，可能引起促心律失常作用，即可能引起新的心律失常或加重原有的心律失常。
由于此药的高活性成份，普罗帕酮薄膜包衣片剂150mg 一般不适合用于儿童。
治疗前及治疗过程中必须对使用普罗帕酮的每位患者进行心电图和临床评估，以便确定患者对于普罗帕酮的应答是否支持继续治疗。
对于老年患者或心脏严重受损的患者，增加剂量时应非常缓慢并非常仔细。
之前曾出现症状的Brugada综合征患者暴露于普罗帕酮后，可能会表现出原有的Brugada综合征，或可能会引起Brugada综合征样心电图（ECG）改变。开始用普罗帕酮进行治疗后，应进行心电图检查，以便排除提示Brugada综合征的改变。
普罗帕酮治疗阵发性房性心动过速（以1：1或2：1下传心室）引起的快速心室率（大于180次/min）时可能发生房颤转变成房扑。
植入起搏器的患者，在接受盐酸普罗帕酮治疗中可能会出现起搏和感知阈值的改变，所以应检查起搏器功能，必要时可以重新设定起搏器程序。
由于具有β-受体阻滞作用，普罗帕酮应用于伴有气道阻塞（如哮喘）的患者时应特别注意。
与其它Ⅰc类抗心律失常药一样，有严重心脏结构性病变的患者，在盐酸普罗帕酮治疗时可能发生严重的副作用。因此普罗帕酮禁用于此类患者。
即使服用常规剂量的普罗帕酮，也可能影响人们的驾驶能力、操作机器能力和危险环境中安全工作能力。普罗帕酮这种影响在药物治疗初期、增加剂量时、转用其它药物时以及服药的同时饮酒的情况下更加明显。
【孕妇及哺乳期妇女用药】
孕妇及哺乳期妇女应用普罗帕酮尚缺乏足够的经验。在已知的少数病例中，孕妇及哺乳期用药并没有引起并发症，且从临床角度看，新生儿也正常。动物实验也没有发现对应的药物临床剂量对孕期和围产期幼仔产生任何损害。尽管如此，因为盐酸普罗帕酮可通过胎盘，也可分泌入乳汁中，所以在孕妇及哺乳期妇女用药时，要权衡获益和可能对胎儿和婴儿造成的不利影响。
【儿童用药】尚不明确。
【老年用药】
对于这一患者群体，在安全性或疗效方面未发现总体差异，但不排除某些老年患者的敏感性较高，因此应对这些患者进行密切监测。这一点也适用于维持治疗。经过5-8天的治疗后，才可以进行任何可能需要的剂量增加。
【药物相互作用】
应记住如下普罗帕酮与药物之间的相互作用：
局麻药（如用于起搏器的植入术、外科手术、牙科治疗）或其它抑制心律和/或心肌收缩力的药物（如β受体阻滞剂，三环类抗抑郁药）可能增强盐酸普罗帕酮的作用。
据报道盐酸普罗帕酮治疗增加普萘洛尔、美托洛尔、去甲丙咪嗪、环孢菌素、和地高辛的血浆或血液水平，可能有增加这些药物效果的作用。1例报道普罗帕酮和茶碱合用时，茶碱的血浆浓度是原来的两倍。如果出现药物过量的症状，必须检查血浆浓度，适当的减少药物剂量。
同时服用西米替丁、奎尼丁、酮康唑、红霉素（药物的代谢产物可以抑制细胞色素P450同功酶CYP2D6、CYP1A2和CYP3A4）、西柚汁与盐酸普罗帕酮可能增加盐酸普罗帕酮的效果（由于增加了盐酸普罗帕酮的血浆浓度）。
当盐酸普罗帕酮与经CYP2D6代谢的药物（如，文拉法辛）合用时，这些药物的血浆浓度会增高。
由于血浆浓度可能会增加，禁止将利托那韦和盐酸普罗帕酮合用（见【禁忌】）
盐酸普罗帕酮与苯巴比妥和/或利福平合用时，可能会降低盐酸普罗帕酮的抗心律失常作用，这主要是因为盐酸普罗帕酮的血浆浓度降低。
胺碘酮与盐酸普罗帕酮合用可能会影响心脏的传导和复极，导致心脏节律紊乱触发心律失常。可能需要根据治疗效果来调整两个药物的剂量。
盐酸普罗帕酮与利多卡因合用时没有发现盐酸普罗帕酮及利多卡因药代动力学有明显改变。尽管如此，据报道服用盐酸普罗帕酮的同时，静脉使用利多卡因会增加利多卡因对中枢神经系统的副作用。
苯巴比妥代谢后可以诱导CYP3A4同工酶。所以，长期应用苯巴比妥的患者在同时应用盐酸普罗帕酮时应做好监测。
当盐酸普罗帕酮与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs），如氟西汀和帕罗西汀，同时使用时，可能发生普罗帕酮血浆浓度升高。盐酸普罗帕酮和氟西汀同时应用于快速代谢型患者时，S-普罗帕酮（左旋对映体）的最大浓度（Cmax）和药物浓度-时间曲线下面积（AUC）分别增加了39%和50%，同时R-普罗帕酮（右旋对映体）的Cmax和AUC分别增加了71%和50%。这种情况下，使用较小剂量的盐酸普罗帕酮可能就可以达到需要的治疗效果。
普罗帕酮与口服抗凝血药（如双香豆素、华法林）合用时会增加这些药物的血浆浓度、延长凝血酶原时间。建议在这种情况下严密监测患者凝血状态，必要时应调整这些药物的剂量。
【药物过量】
药物过量症状：
- 心肌症状：盐酸普罗帕酮过量对心肌的毒性作用主要表现为冲动的产生和传导异常，如PQ间期延长、QRS增宽、抑制窦房结的自主性、房室传导阻滞、室性心动过速、室扑、室颤和心脏骤停。此外，降低心肌的收缩力（负性肌力作用）可能引起低血压，严重者可发生休克。
- 非心脏症状和体征：已有报道，药物过量可引起代谢性酸中毒、头痛、头晕、视力模糊、感觉异常、震颤、恶心、便秘、口干和抽搐。

严重的中毒病例可发生强直性肌痉挛、感觉异常、嗜睡、昏迷和呼吸抑制症状，甚至死亡。
治疗措施：除了一般的急救措施外，还要对病人的生命体征进行监测。
特殊措施：
- 心动过缓处理：
  减少药物剂量或停用药物；必要时应用阿托品
- 窦房传导阻滞和二度或三度房室传导阻滞处理：
  - 应用阿托品
  - 间羟异丙肾上腺素
  - 必要时应用起搏器
- 束支传导阻滞处理：

减少药物剂量或停用药物。由于对Ⅰ类抗心律失常药引起的束支传导阻滞没有安全的特效解毒剂，在必要时可电复律。如果电复律没有过到预期效果，可以尝试应用大剂量的间羟异丙肾上腺素以降低QRS时限。
- 心力衰竭伴血压降低：
  - 停药
  - 应用强心苷类药物

肺水肿时可使用大剂量的硝酸甘油和利尿剂，必要时加用儿茶酚胺类药物（如肾上腺素和/或多巴胺、多巴酚丁胺）。
- 急性过量反应的处理（如自杀未遂）：
- 严重低血压和心动过缓情况（一般情况下患者处于昏迷状态）：

阿托品，0.5-1mg静脉注射，肾上腺素．0.5-1mg静脉注射。必要时可肾上腺素持续静脉滴注，滴注速度由患者的临床反应决定。
- 惊厥的处理：

地西泮静脉给药。保持呼吸道通畅、必要时可做气管插管及机械通气（可以使用肌松药，如2-6mg的泮库溴铵）。
- 心脏停搏或心室颤动引起的循环骤停：
  - 基础心肺复苏（ABC法）：

气道：保持呼吸道通畅和/或气管插管
呼吸：如增加氧气供给
循环：如心脏按压（必要时，持续按压数小时）
  - 肾上腺素0.5-1mg静脉注射或1.5mg肾上腺素溶于10ml生理盐水中气管内给药。根据患者临床反应可以重复给药。
  - 8.4%碳酸氢钠溶液，1ml/kg静脉注射，15分钟后重复一次。发生室颤时除颤。

如果治疗效果不明显，静脉给5-15mmol的氯化钾后再重复以上治疗。
  - 输注儿茶酚胺类药物（肾上腺素和/或多巴胺、多巴酚丁胺）。
  - 如果需要，输液补氯化钠溶液（80-100mmol）使血清钠浓度恢复为145-150mmol/L。
- 洗胃
- 地塞米松25-50mg静脉注射
- 40%山梨醇溶液，1ml/kg静脉注射
- 植入起搏器

重病特别护理措施。
血液灌流对清除体内的药物效果有限。
由于药物的蛋白结合率高（>95%）并且分布容积大，所以血液透析疗法无效。
【药理毒理】
盐酸普罗帕酮是具有膜稳定性及钠通道阻断作用的Ic类抗心律失常药物，盐酸普罗帕酮还具有Ⅱ类抗心律失常药物的β阻滞作用。
盐酸普罗帕酮通过降低动作电位升高速率而减慢冲动传导.盐酸普罗帕酮可以延长心房和AV节及心室的不应期。
对于患有WPW综合症的患者盐酸普罗帕酮可以延长传导旁路的不应期。
毒理
A、急性毒性

动物类别	性别	LD50 mg/kgBW(95% 置信区间) 静注	口服
小鼠	雄	29.3 (26.6－32.7)	650 (445－888)
	雌	31.1 (28.3－35.7)	605 (434－849)
大鼠	雄	18.6 (16.8－22.0)	1316 (978－1729)
	雌	16.8 (14.4－19.4)	1250 (263－5934)

B、亚慢性和慢性毒性
在为期4周静脉注射用药(大鼠剂量：6mg/kgWB，狗剂量：5mg/kgWB)亚慢性毒性研究中没有毒性效应。
在进一步亚慢性研究中，对猴、兔、狗静脉注射毒性剂量普罗帕酮后有散在且可逆的精子生成损伤，而在大鼠中没有发现。在独立的事件中发现男性精子数发生可逆的减少。
在对狗(最大剂量：90mg/kgWB)和大鼠(最大剂量：30mg/kgWB)口服给药长期毒性研究中，没有任何证据表明与普罗帕酮相关的毒性效应。
C、突变性和致癌性
在体内、体外对盐酸普罗帕酮的突变性况进行了研究，没有发现相关的突变迹象。在长期动物的研究(大鼠、小鼠)中没有证据表明盐酸普罗帕酮具有致癌性。
D、生殖毒性
在大鼠和兔胚胎毒性研究(第二阶段)中没有显示任何可能致畸的证据。在给予毒性剂量的雌性动物中发现有胚胎毒性效应(大鼠给予600mg/kgWB,兔给予150mg/kgWB)。在幼体发育阶段和哺乳阶段(第三阶段)给药，从给予80mg/kgWB剂量开始发生新幼体体重发育减轻(短暂,生命的第一周)。从给予360mg/kgWB剂量开始，体重发育的影响更加明显，并且幼体致死率明显升高。在生育能力研究中(第一阶段)，剂量达到270mg/kgWB时没有发现相关毒性作用。
在盐酸普罗帕酮用于妇女怀孕期和哺乳期的报道中没有发生并发症，新生儿也没有显示任何临床反应。
【药代动力学】
普罗帕酮是S-和R-普罗帕酮的外消旋混合物。
吸收
盐酸普罗帕酮经口服2-3小时后达到血浆峰浓度(Tmax)。
盐酸普罗帕酮可受到广泛且以饱和为标志的首过生物转化（CYP2D6肝脏首过代谢），其绝对生物利用度取决于剂量和给药途径。
虽然在单次剂量研究中，食物能提高最大血浆浓度和生物利用度，但是在对健康受试者进行普罗帕酮多次给药期间，食物未显著改变生物利用度。
分布
普罗帕酮分布迅速。稳态分布容积为1.9至3.0L/kg。血浆蛋白结合普罗帕酮的程度具有浓度依赖性，从0.25μg/mL的97.3%降至100μg/mL的81.3%。
生物转化和清除
代谢率在代谢能力强(占人口的90%)和弱者中不同(由异哇胍的代谢能力决定)。主要的代谢产物5-羟普罗帕酮具有与原形药物相当的抗心律失常活性。
血浆蛋白结合程度在85-95%之间。分布容积在1.1-3.6 L/kg。代谢能力强者清除半衰期为2-10小时，代谢能力弱者清除半衰期大约为10-32小时。只有1%原形药物由肾排出体外。
普罗帕酮的清除率是0.67至0.81 L/h/kg。
线性/非线性
在快代谢型中，饱和羟基化途径（CYP2D6）会导致非线性的药代动力学。在慢代谢型中，普罗帕酮药代动力学呈线性。
受试者间/内变异
盐酸普罗帕酮的药代动力学存在相当大的个体差异，这主要是“快”代谢型的肝脏首过效应和非线性药代动力学造成的，必须予以考虑。血浆浓度的差异相当大，这要求对于特别关注的患者进行剂量滴定，并密切监测临床和心电图的毒性症状。
治疗作用的血浆药物浓度在100-1500ng/mL。
怀孕/哺乳
普罗帕酮在人体中能够通过胎盘屏障。并可由乳汁排出。
有一报道称.在向胎盘转运过程中，脐带血中的普罗帕酮浓度为母亲血药物浓度的30%左右。
另报道称，在乳汁分泌过程中，乳汁中普罗帕酮浓度为母亲血药物浓度的4-9%之间。
老年人群
在肾功能正常的老年受试者中，普罗帕酮的暴露量是高度变化的，但与健康年轻受试者没有显著的差异。5-羟普罗帕酮的暴露量是相似的，但是普罗帕酮葡萄糖醛酸暴露增加了一倍。
肾功能受损
肾功能受损患者的普罗帕酮及5-羟基普罗帕酮暴露程度与健康对照相似，但可观察到葡萄糖醛酸代谢物的蓄积。肾病患者应慎用盐酸普罗帕酮。
肝功能受损
在肝功能受损患者中，普罗帕酮显示出口服生物利用度和半衰期增加。在肝病患者中必须进行剂量调整。
儿童人群
在3天至7.5岁的婴儿和儿童中，静脉和口服给药后，普罗帕酮（表观）清除率的范围为0.13 至 2.98 L/h/kg，这与年龄没有明显的关系。
在47名年龄为1天至10.3岁（中位值为2.2个月）的儿童中，1岁以上儿童中的剂量标准化口服普罗帕酮稳态浓度高于1岁以下的儿童45%。虽然其中有较大的受试者间差异，ECG监测似乎比普罗帕酮血浆浓度更适合于剂量调整。
【贮藏】请放在儿童不能拿到的安全地方。
【包装】 铝塑复合包装，10片/盒。
【有效期】 36个月
【执行标准】进口药品注册标准：JX20190126
【批准文号】
进口药品注册证号：H20160339
药品批准文号：国药准字J20200004
【上市许可持有人】
名　　称：ABBOTT LABORATORIES (SINGAPORE) PRIVATE LIMITED
注册地址：3 FRASER STREET #23-28 DUO TOWER SINGAPORE 189352 新加坡
【生产企业】
企业名称：Benta Lyon
生产地址：29 Avenue Charles de Gaulle 69230 Saint Genis Laval France 69230 法国
【分包装厂】
名称：上海雅培制药有限公司
分包装地址：上海市奉贤区海湾镇五四公路1288号
邮政编码：201422
电话号码：（021）57160516
传真号码：（021）57160517
【境内联系机构】
名　　称：雅培贸易(上海)有限公司
地　　址：上海市南京西路388号仙乐斯广场32楼
邮政编码：200003
电话号码：021-23204200
传真号码：021-63346311

Abbott

10-023R2