

안전성·유효성 심사결과 공개양식

(■ 최초, □ 변경)

2013 년 7 월 일

담당자	연구관	과 장
임숙	임화경	손수정

종류 : 안전성유효성(품목허가)

① 회 사 명	한국애보트(주)	② 문서번호	20120180611 20120180612 20120180575 (2012.12.31)
③ 제 품 명	리트모눔SR서방캡슐225, 325, 425mg (프로파페논염산염)	④ 구분	의약품, 수입, 전문 분류번호 : 212 (부정맥용제)
⑤ 원 료 약 품 분량	1 캡슐 중 주성분 프로파페논염산염(별규) 225mg, 325mg, 425mg		
⑥ 성 상	· 225, 325, 425mg : 상하부 모두 백색의 불투명한 젤라틴 캡슐		
⑦ 신 청 효 능·효과	심각한 구조적 심장질환은 없지만 증후성 심방 세동의 병력이 있는 환자에서 증후성 심방 부정맥의 재발까지의 시간을 연장		
⑧ 신 청 용 법·용량	이 약의 용량은 반응율과 내성에 근거하여 개인마다 알맞게 정해져야 한다. 개인별 유지용량의 적정은 심장 전문의가 관리(반복적인 ECG 기록과 혈압 측정)해야 한다. 치료의 시작은 이 약 225mg (서방 캡슐제로서)을 12시간 마다 투여하는 것이 권장된다. 최소한 5일이 지난 후에 12시간 간격으로 이 약의 용량을 325mg (서방 캡슐제로서)까지 증량할 수 있다. 만일 추가적인 치료 효과가 필요한 경우라면, 최소한 5일이 더 지난 후에 12시간 간격으로 이 약 425mg (서방 캡슐제로서)까지 증량할 수 있다. QRS complex가 유의하게 넓어지거나 2도 또는 3도 방실전도 차단이 발생한 환자에 대해서는 용량 감소를 고려해야 한다. 간기능 장애 환자에서의 용량 : 이 약은 포화적인 간 산화효소 경로를 통하여 광범위하게 대사된다. 이 약의 생체이용율과 반감기가 증가하는 점을 고려하여 권장용량의 감소가 필요할 수 있다. 신기능 장애 환자에서의 용량 : 이 약의 주요 대사물의 배설은 신장에 의해 영향을 받기 때문에 주의해서 투여해야 한다. 고령자 : 안정성 또는 유효성에 대하여 전체적인 차이점은 없었지만 일부의 고령자에서 민감도가 더 컸던 점을 배제할 수 없으므로 신중히 모니터해야 한다. 고령자에서는 특별히 주의하여 용량 적정을 해야 한다.		

	이 약은 물과 함께 복용한다. (음식 섭취는 상관없음)
⑨ 신청 저장방법 및사용기간	◦ 기밀용기, 실온보관, 제조일로부터 36개월 (직접포장용기 : PVC/PVDC 필름, 알루미늄 블리스터)
⑩ 기원 및 개발 경위	◦ 프로파페논염산염 서방성제제
⑪ 약리작용 기전	◦ Class IC 항부정맥약 : 나트륨 채널 차단제 및 베타 차단제(weak)
⑫ 국 내 외 사용현황	<국내> ◦ 프로파페논염산염 단일제 - 리트모논 150, 300밀리그램, 일성신약(주), 1997.05.27(독일 Abbott GmbH 수입) - 일성리트모논정150, 300밀리그램, 일성신약(주), 1997.01.25 · 효능효과: 중후성상실성부정빈맥(WPW중후군 또는 발작성심방세동을 수반한 상실성빈맥, 방실접합부빈맥), 생명을 위협하거나 의사의 판단에 의해 치료가 필요한 심한 중후성심실성부정빈맥 · 용법용량 : 성인 1일 450-600mg 경구투여, 1일 최대 900mg <국외> - 독일 : Rythmonorm SR 225, 325, 425mg, Abbott Arzneimittel GmbH, 2005.11.23 - 미국: Rythmol SR, GSK, 2003.09.04 - 영국 : Arythmol 325, 425mg prolonged release capsule, Abbott, 2004.5.17 - 이태리, 아일랜드 등
⑬ 관련조항	◦ 의약품의 품목허가신고심사 규정 별표1의 II. 자료제출의약품 중 5. 새로운 용법용량, 7. 새로운 제형
⑭ 검토결과	시정적합
불임 1. 시정사항 2. 안전성유효성 검토요약서	

붙임 1. 시정사항 [한국에보트(주), 리트모눔SR서방캡슐225mg의 2품목]

1. 신청 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였음.

□ 효능효과

구조적 심장질환이 없고 증후성 심방 세동 병력이 있는 환자에서의 증후성 심방 부정맥의 재발시간 연장

□ 용법용량

이 약의 용량은 개개 환자에서의 반응과 내약성에 따라 조절되어야 한다. 개인별 유지용량 적정은 심전도(ECG) 관찰 및 반복적인 혈압검사를 포함한 심장학적 감시하에서 심장 전문의가 엄격하게 관리해야 한다.

이 약은 음식과 상관없이 복용한다. 이 약 또는 이 약의 내용물은 물과 함께 그대로 복용해야한다. 이 약의 내용물을 씹거나 분쇄해서는 안된다.

성인 : 이 약은 시작용량으로 1일 2회 12시간마다, 1회 225mg을 투여한다. 최소 5일간 투여한 후 1일 2회, 1회 325mg으로 증량할 수 있다. 만일 추가적인 치료효과가 필요하다면, 최소 5일간 더 투여한 후 12시간 간격으로 1회 425mg까지 증량할 수 있다.

QRS군이 유의하게 넓어지거나 2도 또는 3도 방실전도 차단이 발생한 환자는 용량 감소를 고려해야 한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

2년 이내에 6일 이상 심근경색인 무증상성이며 생명을 위협하지 않는 심실성 부정맥 환자를 대상으로 다기관, 무작위, 이중눈가림연구(CAST) 결과, 사망 또는 가역적 심정지 비율이 위약군 3.0%(22/725)에 비해 엔케이나이드 또는 플레카이나이드 (Class Ic 부정맥용제)를 투여받은 환자군은 7.7%로 증가되었다. 이 약의 평균 지속기간은 10개월이었다.

프로파페논의 사망률에 대한 영향은 보고된 바 없다. 다른 집단 (예, 최근에 심근경색이 나타나지 않은 환자) 또는 다른 부정맥용제에 대한 CAST 결과의 적용은 불확실하나, 모든 Class Ic 부정맥용제는 구조적 심질환 환자에서 유의적인 위험이 있을 수 있다는 것을 고려하는 것이 바람직하다. 이러한 약물이 생존을 향상시킨다는 증거가 부족하다면 불편함이 있으나 생명을 위협하지 않는 증상 또는 징후가 나타나는 경우라도 부정맥용제는 생명을 위협하지 않는 심실성 부정맥 환자에서는 일반적으로 피해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대한 과민증 환자

2) 다음과 같은 심각한 구조적 심장 질환을 갖는 환자 :

·좌심실 박출량이 35% 미만인 조절되지 않는 울혈성 심부전 환자(심기능억제작용이 있으므로 심부전을 악화시킬 가능성이 있다.)

·심인성 속(부정맥으로 야기되는 것을 제외)

3) 브루가다증후군 환자

- 4) 중증의 증후성 서맥 환자
- 5) 심근경색 후 3달 이내인 환자
- 6) 심박출손상 환자(심박출<35%)로 생명을 위협하는 심실성 부정맥을 가지지 않는 환자
- 7) 동방결절 기능 장애, 심방내·심실내 전도장애, 2도 또는 고도의 방실블록, 각블록 또는 원위블록 환자
(인공심박조율기를 착용중인 환자는 제외)
- 8) 동기능부전증후군(서맥-빈맥증후군) 환자
- 9) 중증의 저혈압 환자
- 10) 명백한 전해질평형실조 환자(예, 칼륨대사장애 환자)
- 11) 중증의 폐쇄성 폐질환 환자
- 12) 중증의 근무력증 환자
- 13) 리토나비어를 투여 중인 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 경증의 자극전도장애(방실블록, 동방블록, 각블록 등) 환자[이러한 장애를 더 악화시킬 수 있다.]
- 2) 신장장애 환자(혈중농도가 상승될 수 있다.)
- 3) 기초 심질환(심근경색, 판막증, 심근증 등) 환자[심부전, 심실빈맥 등이 나타날 수 있다.]
- 4) 간장애 환자(혈중농도가 상승될 수 있다.)
- 5) 현저한 동서맥 환자(보다 강한 서맥 상태로 될 수 있다.)
- 6) 고령자
- 7) 기도폐색 환자(천식 등)

4. 이상반응

- 1) 임상시험과 시판 후 조사에서 보고된 이상반응을 아래 표에 기재하였다. 최소한 이 약과 관련 가능성이 있는 것으로 간주된 반응을 발현기관과 빈도별로 나타내었다. 각 빈도내에서 중증도를 평가할 수 있는 경우에는 그 정도가 감소하는 순서대로 나타내었다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 알려지지 않음(시판 후 조사에서 보고된 이상반응 또는 이용 가능한 자료에서 추정할 수 없음).

발현기관별	매우 흔하게 ($\geq 1/10$)	흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	알려지지 않음
혈액 및 림프계 장애			혈소판 감소증	무과립구증 백혈구 감소증 과립구 감소증 과민증 ¹
면역계 장애				
대사 및 영양 장애			식욕 감소	
정신 장애		불안감 수면 장애	악몽	혼란 상태
신경계 장애	현기증 ²	두통 미각장애	실신 운동실조 지각이상	경련 추체외로증상 불안
시력 장애		몽롱		
청각 및 미로			현기증	

장애				
심장 장애	심장전도 장애 ³ 심계항진	동성서맥 서맥 빈맥 심방조동	심실 빈맥 부정맥 ⁴	심실세동 심부전 ⁵ 심박수 감소
혈관 장애			저혈압	기립성 저혈압
호흡계, 흉부 및 종격동 장애		호흡곤란		
위장관 장애		복부 통증 구토 오심 설사 변비 구갈	복부 팽창 고창(가스가 참)	구역질 위장관 장애
간담도계 장애		간기능 비정상 ⁶		간세포 손상 담즙울혈 간염 황달
피부 및 피하조직 장애			두드러기 소양증 발진 홍반	
근골격 및 결합조직 장애				루푸스성 증후군
생식기 및 유방 질환			발기부전	정자수 감소 ⁷
전신 장애 및 투여 부위		홍통 무기력 피로감 발열		

1. 담즙울혈, 혈액 질환, 발진으로 명백해질 수 있다.

2. 전정성 현기증(vertigo) 제외

3. 동방차단, 방실전도 차단, 심실내 차단을 포함

4. 프로파페논은 심박수 증가(빈맥) 또는 심실세동과 같이 부정맥 유발과 관련이 있을 수 있다. 일부는 생명을 위협할 수 있고, 소생술이 필요할 수도 있다.

5. 이전부터 존재하던 심장 기능부전이 악화될 수 있다.

6. AST, ALT, γ-GPT 증가 및 혈중 알칼라인포스파타제 증가와 같은 비정상적인 간기능 검사를 포함한다.

7. 프로파페놀을 투여중단 시 감소된 정자수는 회복이 가능하다

2) 가장 빈번하게 발생한 전도 장애는 1도 방실전도 차단이고 대부분 증상은 없었지만 더 높은 정도의 전도 차단이 되는 것을 방지하기 위하여 모니터링과 용량 감소가 필요할 수 있다.

3) 미각장애와 오심은 이 약의 투여용량과 관련이 있을 수 있다.

5. 일반적 주의

- 1) 이 약을 투여하는 환자는 이 약에 대한 반응이 지속적인 치료에 도움이 되는지를 결정하기 위하여 치료 전 및 치료하는 동안에 심전도 및 임상적으로 평가되어야 한다.
- 2) 이 약은 다른 부정맥용제를 사용할 수 없거나 무효한 경우에만 투여한다.
- 3) 이 약 투여 시 다음 사항에 주의하고 자주 환자의 상태를 관찰하며 심전도, 빈맥, 혈압, 심흉비를 정기적으로 조사한다. PQ연장, QRS폭 증대, QT연장, 서맥, 혈압강하 등의 이상이 인정되는 경우에는 즉시 감량하거나 투여를 중지한다. 특히 다음 환자의 경우에는 저용량에서 시작하는 등 투여량에 특히 주의하며 자주 심전도 검사를 실시한다.
 - ① 기초 심질환(심근경색, 판막증, 심근증 등)이 있으며 심부전을 일으킬 위험이 있는 환자(심실빈맥, 심실세동을 일으킬 위험이 높으므로 투여시작 후 1-2주간은 입원시킨다.)
 - ② 고령자(입원시켜 투여를 시작하는 것이 바람직하다.)
 - ③ 이 약은 간에서 대사되어 체내로부터 소실되는 약으로 혈중농도가 높아지기 쉬우므로 간장애, 심기능저하가 있는 환자에는 신중히 투여한다. 심한 경우에는 엄격한 ECG검사하에 투여량이 조절되어야 한다.
 - ④ 다른 Class Ic 부정맥용제와 병용투여시 심각한 구조적 심장 질환 환자에서는 중증의 부작용이 나타날 수 있다.
- 4) 이 약은 지속성 심방세동 환자 또는 심방조동이나 발작성 상심실성 빈맥(PSVT) 환자에서 평가된 바 없다. 심방세동 중 심실박동수를 조절하기 위해 이 약을 투여해서는 안된다.
- 5) 이 약에 노출된 후에 이전에 증상이 없었던 브루가다 증후군이 나타나거나 브루가다와 유사한 ECG 변화가 유발될 수 있으므로 이 약의 치료를 시작한 후에 심전도 검사를 수행하여야 한다.
- 6) 이 약은 인공 심박조율기의 역치속도 및 감도에 영향을 미칠 수 있으므로 치료하는 동안 심박조율기를 모니터하고 필요하면 재프로그래밍하여야 한다.
- 7) 발작성 심방 세동이 2:2 또는 1:1 전도 차단을 동반하며 심방 조동으로 전환될 가능성이 있다.
- 8) 이 약은 새로운 부정맥을 유발하거나 부정맥을 악화시킬 수 있으며, 돌연사 및 생명을 위협하는 심실 부정맥(예, 심실세동, 심실성 빈맥, 무수축, 토르사드 드 포인트 등)이 포함된다.
- 9) 이 약 투여시 무과립구증이 보고되었다. 일반적으로 이 약 치료 시작 2개월 이내 발생했으며, 치료중 단시 백혈구는 14일 이내에 정상화 되었다. 치료시작 3개월 내 발열이나 백혈구 수 감소는 무과립구증이나 과립백혈구감소증 가능성을 고려해야한다. 발열, 흰 목소리 또는 오한과 같은 감염증 증상이 나타날 경우 즉시 보고하도록 해야한다.
- 10) 이 약은 중증 근무력증을 악화시킬 수 있다.
- 11) β -차단제의 영향 때문에 천식이 있는 환자의 치료는 주의해야 한다.
- 12) 시야 흐림, 어지러움, 피로감 및 체위성 저혈압은 환자의 반응 속도에 영향을 미쳐 기계 조작 및 자동차 운전 능력을 저하시킬 수 있다. 이 약은 처방대로 투여하여도 환자의 반응속도에 영향을 미칠 수 있다.
- 13) 이 약 투여 시 항핵항체검사 (ANA titer)에서 양성인 경우가 보고되었다. 치료 중단시에 가역적으로 해결되었으며, 지속한 경우에도 해결되었다. 이러한 실험실적 검사는 일반적으로 임상 증상과 관련성은 없으나, 1건의 약물에 의한 홍반성 낭창이 보고되었다. 치료 중단 시 완전히 해결되었다. ANA 검사 비정상인 환자에서는 주의 깊게 관찰하도록 하고, ANA 검사에서 영구적 또는 보다 악화되었을 경우에 치료 중단을 고려하도록 한다.
- 14) 원숭이, 개, 토끼에서 고용량 프로파페논을 정맥내투여시 가역적인 정자형성 장애가 보고되었다. 정

상적인 피험자 11명을 대상으로 프로파페논 단기간 투여시 정자형성에 대한 영향을 평가한 결과, 단기간 정자수의 정상범위내 감소가 가역적으로 나타났다.

6. 상호작용

- 1) CYP2D6, CYP1A2 및 CYP3A4 저해제(예 : 케토코나졸, 시메티딘, 퀴니딘, 에리스로마이신 및 자몽주스 등)는 이 약의 혈중농도를 상승시킬 수 있다. 이 약을 상기 효소저해제와 병용투여시 주의깊게 환자를 관찰하고 적절히 용량을 조절한다.
- 2) 이 약과 리도카인을 병용 투여한 환자에서 두 약물의 약동학에 대한 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 그러나, 이 약과 리도카인의 병용 투여는 리도카인의 중추 신경계 이상반응의 위험성을 증가시키는 것으로 알려져 있다.
- 3) 이 약과 아미오다론을 병용투여 시 전도와 재분극에 영향을 줄 수 있고 부정맥유발을 일으킬 수 있으므로 권장되지 않는다.
- 4) 이 약을 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(예, 플루옥세틴, 파록세틴)와 병용 투여시, 이 약의 혈중 농도가 상승할 수 있다. 광범위 대사자 (extensive metaboliser)에서 이 약과 플루옥세틴의 병용 투여는 S 프로파페논의 Cmax와 AUC를 각각 39%와 50% 증가시키고, R 프로파페논의 Cmax와 AUC를 각각 71%와 50% 증가시킨다.
- 5) 이 약을 국소 마취제(예 : 심박조율기 내이식, 수술 또는 치아치료시), 심박수 및 /또는 심근 수축력을 억제하는 다른 약물(예: β -차단제, 삼환계 항우울제)와 병용시 과 이상반응이 증가할 가능성이 있다.
- 6) 이 약을 CYP2D6에 의해 대사되는 약물(예: 벤라팍신 등)과 병용 투여 시 이러한 약물들의 혈중농도를 상승시킬 수 있다. 프로프라놀롤, 메토프롤롤, 데시프라민, 사이클로스포린, 테오필린 및 디곡신의 혈중 농도가 상승되었다는 보고가 있다.
- 7) 디곡신 병용투여시 디곡신의 AUC가 60~270% 증가하였고, 디곡신의 청소율은 31~67% 감소하였다. 이 약을 투여중인 환자는 디곡신 투여시 디곡신의 혈중농도를 모니터링하고, 필요시 디곡신의 용량을 조절해야 한다.
- 8) 이 약과 페노바비탈 또는 리팜피신 (CYP3A4 유도제)과 병용 투여하면 이 약의 혈중 농도를 감소시켜 이 약의 항부정맥 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이 약과 병용투여하는 동안에는 이 약의 치료에 대한 반응을 모니터링해야 한다
- 9) 이 약과 경구용 항응고제 (예: 펜프로쿠몬, 와파린)과 병용투여시 이러한 약물들의 혈중 농도를 증가시켜 프로트롬빈 시간을 증가할 수 있으므로, INR 모니터링이 권장된다. 필요시 이러한 약물들의 용량을 조절해야 한다. 건강한 성인에서 이 약과 와파린 병용투여시 혈중농도가 39% 증가하였다.
- 10) 다른 항부정맥제(인산디소피라미드)와 테르페나딘의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으켰다는 보고가 있으므로 이 약과 테르페나딘을 병용투여 하지 않는다. 또한, 이 약과 아스테미졸의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으킬 수 있으므로 병용투여 하지 않는다.
- 11) 이 약과 병용투여시 테오필린의 혈중농도가 증가되었다는 보고가 있다. 과량투여의 증상이 나타날 경우에는 가능하면 혈중농도를 측정하고 용량을 감소한다.
- 12) 시메티딘 또는 퀴니딘과 병용투여시 이 약의 혈중농도가 상승되었다는 보고가 있다.
- 13) 이 약과 리토나비어의 병용투여는 이 약의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 병용투여하지 않는다.
- 14) 이 약과 리팜핀의 병용투여는 이 약의 혈중농도를 저하시켜 이 약의 항부정맥 효과를 감소시킬 수 있다.
- 15) 오르리스타트는 프로파페논의 흡수를 일부 제한할 수 있다. 시판후조사에서 프로파페논으로 안정화된 환자가

오르리스타트 투여를 갑자기 중단한 경우 경련, 방실차단 및 급성 순환 부전을 포함한 중증의 이상반응이 보고되었다.

16) 동물실험에서 베라파밀과 병용투여시 이 약의 심장에 대한 작용이 증강되었다는 보고가 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에 대하여 적절히 잘 관리된 연구는 시행되지 않았다. 임신기간 동안에는 태아에 대한 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 이 약을 투여한다.

이 약은 사람에서 **태반장벽**을 통과하는 것으로 알려져 있다. **제대정맥혈**에서 이 약의 농도는 모체혈의 약 30%인 것으로 알려져 있다.

2) 수유부

이 약의 모유중으로의 이행에 대해서는 연구되지 않았다. 제한된 자료에서 모유에서 이 약이 분비될 수 있다는 것을 시사한다. 수유 중에는 투여를 피하고 부득이한 경우에는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성·유효성은 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자는 간·신기능이 저하되어 있는 경우가 많고 체중이 감소하는 경향이 있는 등 부작용이 나타나기 쉬우므로 투여할 때에는 저용량에서 시작하는 등 투여량에 특히 주의하며 자주 심전도 검사를 하고 환자의 상태를 잘 관찰한다. 또한 입원시켜서 투여를 시작하는 것이 바람직하다. 고령자와 비고령자 간 이 약의 안전성·유효성은 다르지 않았으나, 일부의 고령자에서 민감도가 더 컸던 점을 배제할 수 없으므로 신중히 모니터해야 한다. 고령자에서는 특별히 주의하여 용량 적정을 해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상

① 심근 증상 : 이 약의 과량 투여시 심근에서 **PQ연장, QRS폭 증대, 동결절 자동능의 억제, 방실블록, 심실빈맥, 심실조동 및 심실세동과 같은 자극 발생 및 전도 장애**가 나타날 수 있다. 심각한 경우에 심혈관계 쇼크를 초래할 수 있는 저혈압이 나타날 수 있다.

② 심근 이외의 증상 : 두통, 현기증, 몽롱, 이상감각, 떨림증, 오심, 변비 및 구갈이 종종 일어날 수 있다. **경련, 기면 및 사망**이 나타날 수 있다. 심한 중독의 경우에 강직성간대경련, 이상감각, 졸림, 혼수상태 및 호흡 정지가 일어날 수 있다.

2) 처치

일반적인 응급 처치를 실시하고 환자의 **활력징후를 철저히 모니터링해야 한다**. 도파민과 이소프로테레놀의 주입뿐만 아니라 **제세동법(defibrillation)**으로 심박동과 혈압을 효과적으로 조절할 수 있다. 경련은 디아제팜의 정맥내 주입으로 억제할 수 있다. 분포용적이 커서 혈액투석이나 혈액관류는 효과적이지 않을 수 있다. 기계적인 호흡 보조와 외부 심장 마사지와 같은 일반적인 보조 처치도 필요할 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 이 약을 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다. 끝.

붙임 2. 안전성·유효성 검토요약 [한국에보트(주), 리트모늄SR서방캡슐225mg의 2품목]

<제출자료의 범위; II. 자료제출의약품 5. 새로운 용법용량, 7. 새로운 제형>

자료 번호	기원	구조 결정, 리화 학적 적성 질	안정성				독성							약리			임상		외국 사용 현황	국내 사용 현황	
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암 성	기타			효력	안전 성	AD ME	임상			가교
			장기	가혹	장기	가혹						국소	의존 성	항원 성등							
자료 범위5	○	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	○	x	○	○	
자료 범위7	○	○	x		○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	△	△	x	○	○	
제출 여부	○	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	○	○	

<심사자 검토의견>

- 증후성 심방 부정맥 환자 대상 위약대조 치료적확증 임상시험 2편(RAFT, ERAFT)에서 이 약의 유효성(증후성심방부정맥의 첫 번째 재발까지의 시간) 평가 결과 모든 용량에서 위약군 대비 통계적으로 우월성을 입증하였고, 안전성 평가결과 이 약물의 작용기전으로 인해 ECG상에서 PR 및 QTc 연장이 나타났으나, 전반적인 이상반응 발현율은 군간 유사하여 안전성이 입증되어 타당함.
- 사용상의 주의사항은 영국허가사항과 동일하게 신청하였으나, 국내 프로파페논일반정 허가사항 및 미국허가사항을 참고하여 시정하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1 기원 및 개발경위

- 1) 프로파페논 : 프로파페논 염산염은 1978년부터(독일) 시판되어 사용되고 있는 부정맥 치료제로서 속방형(Instant release formulation) 제제로 판매되고 있음
- 2) 개발목적 : 프로파페논 염산염이 서서히 녹는 마이크로정(slowly dissolving microtablet)으로 1일 2회 용법이 가능하도록 개발
- 3) 국내외 현황

<국내> 프로파페논염산염 단일제

- 리트모늄 150, 300밀리그램, 일성신약(주), 1997.05.27(독일 Abbott GmbH 수입)
- 일성리트모늄정150, 300밀리그램, 일성신약(주), 1997.01.25

. 효능효과: 증후성상실성부정빈맥(WPW증후군 또는 발작성심방세동을 수반한 상실성빈맥, 방실 접합부빈맥), 생명을 위협하거나 의사의 판단에 의해 치료가 필요한 심한 증후성심실성부정빈맥

. 용법용량 : 성인 1일 450-600mg 경구투여, 1일 최대 900mg

<국외>

- 미국: Rythmol SR, GSK, 2003.09.04
- 영국, 이태리, 독일, 아일랜드 등

1.2. 약리기전

- 프로파페논 : 세포막 안정화 및 나트륨채널 차단, β blocker

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료

- 해당없음

3. 안정성시험자료

- 1) 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월
(직접포장용기 : PTP포장, 상하 알루미늄호일)
- 2) 제출자료 : 장기 24개월, 가속 6개월
- 3) 시험결과 : 시험기간 내 모든 시험항목 기준내 적합

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 임상약리시험자료로 흡수배설에 관한 자료 같음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 신청사항

효능 효과	심각한 구조적 심장질환은 없지만 증후성 심방 세동의 병력이 있는 환자에서 증후성 심방 부정맥의 재발까지의 시간을 연장
용법 용량	이 약의 용량은 반응율과 내성에 근거하여 개인마다 알맞게 정해져야 한다. 개인별 유지 용량의 적정은 심장 전문의가 관리(반복적인 ECG 기록과 혈압 측정)해야 한다. 치료의 시작은 이 약 225mg (서방 캡슐제로서)을 12시간 마다 투여하는 것이 권장된다. 최소한 5일이 지난 후에 12시간 간격으로 이 약의 용량을 325mg (서방 캡슐제로서)까지 증량할 수 있다. 만일 추가적인 치료 효과가 필요한 경우라면, 최소한 5일이 더 지난 후에 12시간 간격으로 이 약 425mg (서방 캡슐제로서)까지 증량할 수 있다. QRS complex가 유의하게 넓어지거나 2도 또는 3도 방실전도 차단이 발생한 환자에 대해서는 용량 감소를 고려해야 한다. 간기능 장애 환자에서의 용량 : 이 약은 포화적인 간 산화효소 경로를 통하여 광범위하게 대사된다. 이 약의 생체이용율과 반감기가 증가하는 점을 고려하여 권장용량의 감소가 필요할 수 있다. 신기능 장애 환자에서의 용량 : 이 약의 주요 대사물의 배설은 신장애에 의하여 영향을 받기 때문에 주의해서 투여해야 한다. 고령자 : 안전성 또는 유효성에 대하여 전체적인 차이점은 없었지만 일부의 고령자에서 민감도가 더 컸던 점을 배제할 수 없으므로 신중히 모니터해야 한다. 고령자에서는 특별히 주의하여 용량 적정을 해야 한다.

	이 약은 물과 함께 복용한다. (음식 섭취는 상관없음)
--	--------------------------------

• 제출자료 : 1상 4건, 2상 5건, 3상 2건 (독일 허가당시제출자료증명서 제출)

단계	대상 환자	투여약물/ 투여용량/투여기간	평가항목	결과
1. [P-86-CP] 음식물 병용 유무에 따른 프로파페논 서방캡슐(Rythmol® SR)의 약물동태 평가, 오픈라벨, 단회투여				
I	건강한 성인 n=22	- Rythmol® SR 425mg 공복, 식후 - Rythmol® 정제 300mg 공복	-PK변수: - 1차: 프로파페논 C_{max} , AUC_{0-t} - 2차: 프로파페논 AUC_{total} , k_e , T_{max} , $t_{1/2}$ -안전성	1)이 약 425mg 식후 단회투여시, 프로파페논 C_{max} , AUC_{0-t} 가 각각 4.4배, 3.1배 증가 함 2)식후 또는 공복 상태에서 Rythmol® SR의 dose dumping은 나타나지 않았음 3)주요 대사체 5-hydroxypropafenone의 혈장 프로파일과 약물동태 평가변수는 모체약물과 패턴이 동일함
2. [SR-HP-D 28/91 E] 프로파페논 염산염(425mg) 서방성 제제의 반복 투여 시, 음식물이 약물동태에 미치는 영향, 2기 교차시험				
I	건강한 성인 남성 24명	-Rythmol® SR 425mg 1일 2회 6일 투여 - 식후, 공복 교차시험	-PK변수: C_{max} , C_{min} , $AUC_{120-132}$	1) C_{max} , C_{min} , $AUC_{120-132}$ 는 공복 투여보다 식후 투여 시에 약간 높았고(16%, 13% 증가), 90% CI 상한치가 생물학적동등성 기준 벗어남 2)노르프로파페논, 5-hydroxypropafenone의 C_{max} , C_{min} , $AUC_{120-132}$ 동등 입증
3. [PN102] 프로파페논 225, 325, 425mg (Rythmol®-SR) 서방캡슐을 건강한 성인 피험자에게 1일 2회 투여한 후, 정상상태에서의 프로파페논과 2가지 활성 대사체의 용량 비례성과 약물동태를 평가하기 위한 무작위배정, 반복투여, 오픈라벨, 3 way 교차시험				
I	건강한 성인 27명 (EM18명, PM 9명)	-Rythmol®-SR 225, 325, 425mg 1일 2회, 용량별 7일(총 21일) 투여	-PK변수: AUC_{0-t} , C_{max} , C_{min} , C_{av} , T_{max} , T_{min} , R_{ac} , F_i , k , $t_{1/2}$, R/S ratio -안전성	<PK> - 225mg 대비 AUC : 325mg 40% 증가 425mg 82% 증가 - 225mg 대비 C_{max} : 325mg 30% 증가 425mg 62% 증가 - PM 피험자는 EM 피험자보다 프로파페논, 노르프로파페논의 혈장 농도가 더 높았고, 5-hydroxypropafenone의 혈장 농도는 더 낮았음 - EM 피험자의 용량 비례성은 프로파페논 또는 노르프로파페논에서 나타나지 않았음(plateau-like effect에 대한 추이는 CYP2D6 동종효소의 포화 가능성보임) - PM 피험자에서 프로파페논, 노르프로파페논, 5-hydroxypropafenone의 혈장 농도는 용량 비례성을 나타냄
4. [VPC CR-D1, VPC CR-D2] 1)증상성 심실성 부정맥에서 프로파페논 서방성 제제의 용량결정시험, 무작위 이중맹검, 위약대조(VPC CR-D1), 2)증상성 심실성 부정맥을 가진 피험자를 대상으로 2가지 용량의 프로파페논 서방제제의 혈류동태 및 약물동태에 대한 무작위 이중맹검 시험(VPC CR-D2)에서의 약물동태와 Holter ECG 요약보고서				
II		- 프로파페논 225, 325, 425mg - 위약 - 1일 2회, 5-10일간 투약	1)PK변수: 프로파페논, 5-OH-propafenone, N-depropyl-propafen	- 프로파페논과 5-OH-propafenone, N-depropyl-propafenone의 정상상태에서의 약물동태를 심실조기수축(VPCs)이 확인된

단 계	대상 환자	투여약물/ 투여용량/투여기간	평가항목	결과
			one의 혈장 농도, AUC _{SS} , C _{av} , C _{max} , T _{max} , C _{min} , PTF, CL _{SS} 2)유효성 평가변수: 24시간 Holter ECG 상의 심실조기수축의 빈도	29명 피험자를 대상으로 평가한 결과, 피험자에서 프로파페논의 약물동태는 이전 시험에서 평가된 지원자에 대한 약물동태와 임상적으로 상당한 차이는 없었다. - 225, 425mg, 1일 2회 투여는 용량 의존적으로 전체 투여 간격에서 VPCs 빈도를 감소시킨다. - 325mg은 적은 피험자수로 해석 불가
5. [CD99018] 프로파페논 서방제제 (sustained release, SR)의 증후성 발작성 심방세동에 대한 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조 및 용량 설정 연구				
II	증후성 발작성 심방세동 환자 - 1시간 이상 지속된 증후성 발작성 심방세동을 최소한 2회 경험 74명	1일 2회 5~10일 -225mg : 20 -325mg : 18 -425mg : 20 -위약 : 16	- 반응율 - 심방세동 지속시간의 변화 -정맥동 리듬(sinus rhythm)에 대한 정보 (정맥동 싸이클 길이, PQ 와 P 파장의 너비)	- 유도 심방세동의 지속 시간의 변화, 정맥동 싸이클 길이 및 반응자의 수에 있어서 치료군 간(치료군 vs 위약군)에 임상적인 유의한 차이 관찰되지 않았다. (유효성 확인 실패) → 적은 피험자수로 인해 유효성 확인 실패
6. [CD99021] 증후성 발작성 심방세동에 대한 프로파페논 서방제제의 이중맹검, 무작위배정, 위약 대조 및 follow-up 연구				
II	CD99018 참여했던 증후성 발작성 심방세동 환자 48명	1일 2회 6개월 투여 -225mg : 11 -325mg : 13 -425mg : 14 -위약 : 10	- 발작성 심방세동을 기록할 때까지의 시간	- 치료군 간(치료군 vs 위약군)에 임상적인 유의한 차이 관찰되지 않았다. (유효성 확인 실패) - 이상반응 : 16명(33%), 28건 .위약3명, 프로파페논군 13명(225mg 4명, 325mg 6명, 425mg 3명) - PQ 간격이 용량 의존적으로 증가 - 425mg의 1일 2회 투여는 QRS 간격의 증가 → 적은 피험자수로 인해 유효성 확인 실패
7. [CD99022] 치료를 필요로 하는 증후성 심실 부정맥 환자에 대하여 프로파페논 서방제제와 속방제제를 비교하는 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조, cross-over 연구				
II	증후성 발작성 심실 부정맥 환자 - 증후성, 안정적 그리고 빈번한 심실조기수축(VPCs) 환자.	-225mg bid : 77 -325mg bid: 78 - 속방제제 150mg tid: 77 - 10~14일간 투여	-복합반응자(combined responder)의 수 .VPCs/hr의 75% 감소 .couplets가 baseline에서 존재하였다면 90%의 감소 (또는 baseline이나 그 다음 치료에서 couplets이 없는 환자) .baseline에서 존재하였다면 비지속성 심실 빈맥(non-sustained ventricular	- 복합 반응자의 수에 있어서 프로파페논 서방제제 225mg 또는 325mg의 1일 2회 투여군과 프로파페논 속방정 150mg 1일 3회 투여군 사이에 임상적으로 의미있는 차이는 없었다. - 프로파페논 속방정 150mg 1일 3회 투여군 5명, 프로파페논 서방제제 225mg 1일 2회 투여군 4명, 프로파페논 서방제제 325mg 1일 2회 투여군 1명. 전체적으로, 30명의 환자 (36%)가 64건의 이상반응을 보고하였고

단 계	대상 환자	투여약물/ 투여용량/투여기간	평가항목	결과
	- 2회홀터 리코딩에 서 매 시 간 평균 VPCs의 변동성이 35% 미만, 시간당 최 소 30VPCs		tachycardia, NSVT)이 100% 나타나지 않는 경우 (또는 baseline이나 그 다음 치료 에서 비지속성 심실빈맥 (NSVT)이 없는 환자). - VPCs, 심실상 조기 수 축(supraventricular premature contraction, SVPCs), couplets 및 시간 당 평균 심박수	(위약 run-in 기간 동안 9명의 환자가 보고 한 14건의 이상반응을 포함), - 흔한 이상반응 : 동방서맥, 비정상 전도장 애, 중증 두통, 중증 불면
8. [MPF/H 9406] 프로파페논 서방제제 (sustained release)의 증후성 심실 부정맥에 대한 이중맹검, 무작위 배정, 위약 대조 및 용량 설정 연구				
II	증후성 발 작성 심실 부정맥 환 자 187명 -VPCs/h 30 이상 -선택적으 로 복합 부정맥 (complex arrhythmi a, Lown IV A/B) 이 있는 환자	- 225mg, 325mg, 425mg bid - 위약 bid - 5~10일간 투여	-VPC _{total} /h의 감소 -복합 반응을 (VPC _{singular} /h ≥75%, couplets/h ≥90%, salvos/h=100%의 동시 감소)	- VPC _{total} /h의 평균 개선율은 위약대비 프로파페논군에서 비율이 높았으며, 용량의존적으로 개선됨 - 복합반응을 결과에서 위약대비 프로파페 논군에서 비율이 높았으며, 부정맥과 연관된 증상은 용량에 비례하여 개선됨
9. [VPC CR-D2] 증후성 심실 부정맥 환자에서 서로 다른 두 가지 용량의 프로파페논 서방제제의 혈액 동력학 및 약물 동태학에 관한 무작위 배정, 이중맹검 연구				
II	증후성 심 실 부정맥 환자 32명	- 225mg, 425mg bid - 5~10일간 투여	-24 시간 Holter ECG에 서 시간당 총 VPCs의 수, 시간당 단일 또는 반복 VPCs의 수 및 LOWN 분류 ; 유효성 의 국제적 평가	- 225mg 투여군에서 두 명의 환자에 대한 Holter ECG 기록만 분석됨 - 이들 2명은 시간당 VPCs의 빈도가 감소하고, 단일 및 반복 VPCs도 감소하고 심박수가 떨어짐
10. [Propa SR 008] 증후성 발작성 심방세동의 예방에 있어서 프로파페논 서방제제 325mg 및 425mg의 1일 2회 투여와 위약을 비교하여 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다국가, 다기관, 전향적, 무작위 배정, 이중맹검, 위약 대조 및 병행군 (parallel arm) 연구 (ERAFT)				
III	증후성 발작성 심방세동 환자 293명	- 325mg bid 111명 - 425mg bid 89명 - 위약 93명 - 95일간 투여	- 1차 : 빈맥이 나타나 지 않는 지속시간	- 일차평가변수(증후성심방부정맥의 첫 번째 재발까지의 시간)에서 프로파페논 투여군은 위약군 대비 통계적으로 유의한 차이를 나 타냄(325mg p=0.004, 425mg p=0.003)
11. [P-85-AF] 증후성 심방세동의 재발을 예방하는 데 있어서 프로파페논 서방제제 (Rythmol®-SR)에 대한 이중맹검, 위약 대조, 무작위 배정 임상 연구 (RAFT)				

단 계	대상 환자	투여약물/ 투여용량/투여기간	평가항목	결과
II	증후성 발 작 성 심 방 세 동 환 자 523명 - 12 개 월 이내에 최 소한 한번 의 증후 성 발작성 심 방 세 동 의 발현 (ECG)	- 225mg, 325mg, 425mg bid - 위약	- 일차평가변수: 빈맥이 나타나지 않는 지속시 간	- 프로파페논군은 D1 및 D5부터 빈맥이 나 타나지 않는 지속시간에서 위약대비 통계적 으로 유의한 차이를 나타냄(위약대비 우월 성 입증) . 225mg p=0.014, . 325mg, 425mg 각각 p<0.0001, - 프로파페논 서방제제 치료군에서 가장 흔 하게 보고된 이상반응은 현기증, 심계항진, 미각장애, 호흡곤란, 오심, 변비, 불안감, 피 로감, 상기도감염, 유행성 감기 및 구토 등 - 연구의 처음 7일 동안 위약보다 프로파페 논군 전체에 걸쳐 미각장애, 변비, 오심, 피 로감, 현기증 및 호흡곤란이 더 많이 발생했 으며, 미각장애에 대해 용량반응이 나타남

<검토의견>

- 증후성 심방 부정맥 환자 대상 위약대조 치료적확증 임상시험 2편(RAFT, ERAFT)에서 이 약의 유효성(증후성심방부정맥의 첫 번째 재발까지의 시간) 평가 결과 모든 용량에서 위약군 대비 통계적으로 우월성을 입증하였고, 안전성 평가결과 이 약물의 작용기전으로 인해 ECG상에서 PR 및 QTc 연장이 나타났으나, 전반적인 이상반응 발현율은 군간 유사하여 안전성이 입증되었음.

7. 외국사용현황 등에 관한 자료

- 미국: Rythmol SR, GSK, 2003.09.04
- 이태리, 독일, 아일랜드 등

8. 국내유사제품과의 비교

- 프로파페논염산염 단일제
 - 리트모늄 150, 300밀리그램, 일성신약(주), 1997.05.27(독일 Abbott GmbH 수입)
 - 일성리트모늄정150, 300밀리그램, 일성신약(주), 1997.01.25