

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Rytmonorm® SR 325 mg Hartkapseln,
retardiert

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG****Rytmonorm SR 325 mg Hartkapseln,
retardiert**

Jede Hartkapsel, retardiert, enthält 325 mg
Propafenonhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

**Rytmonorm SR 325 mg Hartkapseln,
retardiert**

Weiß bis nahezu weiß-opake Kapsel, das
Kapseloberteil ist mit rotem Abbott-Logo
und „325“, das Kapselunterteil mit einem
roten Streifen bedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Rytmonorm SR Hartkapseln, retardiert, ist
indiziert zur Verlängerung der Zeit bis zum
Wiederauftreten von symptomatischen Vor-
hofarrhythmien bei Patienten mit sympto-
matischem Vorhofflimmern in der Anamne-
se ohne signifikante strukturelle Herzerkran-
kung.

**4.2 Dosierung,
Art und Dauer der Anwendung**

Die Dosierung von Rytmonorm SR erfolgt
individuell anhand des Therapieerfolges und
der Verträglichkeit. Die Titration bis zur indi-
viduellen Erhaltungsdosis sollte durch einen
Kardiologen überwacht werden (wiederholte
EKG- und Blutdruckmessungen). Es wird
empfohlen, die Therapie mit 225 mg Propa-
fenonhydrochlorid (als Hartkapsel, retardiert)
zu beginnen, und zwar alle 12 Stunden. Die
Dosierung darf erst nach einem minimalen
zeitlichen Abstand von 5 Tagen auf 325 mg
Propafenonhydrochlorid (als Hartkapsel, re-
tardiert) alle 12 Stunden gesteigert werden.
Ist eine zusätzliche therapeutische Wirkung
notwendig, darf die Dosis auf 425 mg Pro-
pafenonhydrochlorid (als Hartkapsel, re-
tardiert) alle 12 Stunden nach einem minimalen
zeitlichen Abstand von weiteren 5 Tagen
gesteigert werden. Um die Dosistitration zu
erleichtern, sind verschiedene Stärken von
Rytmonorm SR verfügbar. Ein direkter Ver-
gleich zwischen Propafenon in Hartkapseln,
retardiert, und Propafenon in Tabletten mit
sofortiger Freisetzung wurde in klinischen
Studien nicht untersucht.

Bei Patienten, die eine signifikante Verbrei-
terung des QRS-Komplexes oder einen AV-
Block II. oder III. Grades aufweisen, ist eine
Dosisreduktion in Betracht zu ziehen.

Kinder und Jugendliche
Rytmonorm SR wurde an Kindern und Ju-
gendlichen nicht geprüft.

Ältere Patienten:

In dieser Patientengruppe wurden keine
generellen Unterschiede bezüglich Sicher-
heit und Wirksamkeit beobachtet, allerdings
kann bei einigen älteren Patienten eine grö-

ßere Sensitivität nicht ausgeschlossen wer-
den. Daher sollen diese Patienten sorgfältig
beobachtet werden. Bei diesen Patienten
sollte die Dosis-Titration mit besonderer
Vorsicht erfolgen.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunk-
tion

Die Elimination des Hauptmetaboliten von
Propafenon wird durch eingeschränkte Nie-
renfunktion beeinflusst. Rytmonorm SR soll
daher mit Vorsicht angewendet werden.

Dosierung bei eingeschränkter Leberfunk-
tion

Propafenon wird vorwiegend über einen sich
sättigenden hepatischen Oxidase-Schritt
metabolisiert. Im Hinblick auf die erhöhte
Bioverfügbarkeit und die erhöhte Eliminati-
onshalbwertszeit von Propafenon kann eine
Reduktion der verordneten Dosis notwendig
sein.

Art der Anwendung

Rytmonorm SR Hartkapseln, retardiert,
sollen mit Flüssigkeit entweder zu den oder
außerhalb der Mahlzeiten eingenommen
werden.

Die Kapsel darf nicht zerstoßen oder ihr In-
halt weiter geteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem
Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1
genannten sonstigen Bestandteile (siehe
Abschnitt 6.1)
- bekanntes Brugada-Syndrom (siehe Ab-
schnitt 4.4)
- Signifikante strukturelle Herzerkrankung,
wie z. B.
 - Myokardinfarkt innerhalb der letzten
3 Monate
 - unkontrollierte kongestive Herzinsuffi-
zienz mit linksventrikulärem Output
unter 35 %
 - kardiogener Schock, außer hervorgeru-
fen durch Arrhythmie
 - schwere symptomatische Bradykardie
 - vorliegende Sinusknotendysfunktion,
Vorhoffleitungsstörungen, AV-Block II.
Grades oder höhergradig, Schenkel-
block oder distaler Block ohne Schritt-
macher
 - schwere Hypotonie
- manifeste Elektrolytstörungen (z. B. Stö-
rungen im Kaliummetabolismus)
- schwere obstruktive Lungenerkrankung
- Myasthenia gravis
- gleichzeitige Einnahme von Ritonavir

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Es ist notwendig, dass jeder Patient, der
Rytmonorm SR einnimmt, vor und während
der Behandlung elektrokardiographisch und
klinisch untersucht wird, um zu bestimmen,
ob die Wirkung von Rytmonorm SR die
Fortsetzung der Behandlung rechtfertigt.

Die Einnahme von Propafenon kann bei zu-
vor asymptomatischen Trägern des Bruga-
da-Syndromes zu einer Manifestation des
Syndromes führen oder Brugada-artige Ver-
änderungen des Elektrokardiogrammes
(EKGs) provozieren. Nach Beginn der Be-
handlung mit Propafenon sollte ein EKG
gemacht werden, um Veränderungen, wel-

che ein Brugada-Syndrom nahelegen, aus-
zuschließen.

Propafenonhydrochlorid kann die Pacing-
und Sensingschwelle von Herzschrittmachern
verändern. Die Funktion des Herz-
schrittmachers sollte während der Therapie
überprüft und, falls erforderlich, neu pro-
grammiert werden.

Bei der Behandlung des paroxysmalen Vor-
hofflimmerns ist ein Übergang vom Vorhof-
flimmern zum Vorhofflattern mit Entstehung
einer 2:1- bzw. 1:1-Überleitung auf den
Ventrikel möglich (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei anderen Klasse-IC-Antiarrhythmika
können Patienten mit signifikanter strukturel-
ler Herzerkrankung schweren unerwünschten
Ereignissen ausgesetzt sein. Daher ist
Rytmonorm SR bei diesen Patienten kontra-
indiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der Betablocker-Effekte sollten
Patienten mit Asthma mit Vorsicht behan-
delt werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen
Arzneimitteln und sonstige
Wechselwirkungen**

Arzneimittel, die CYP2D6, CYP1A2 und
CYP3A4 hemmen, wie z. B. Ketoconazol,
Cimetidin, Chinidin und Erythromycin, so-
wie Grapefruitsaft können die Plasmaspie-
gel von Propafenon erhöhen. Bei Anwen-
dung von Propafenon und Inhibitoren dieser
Enzyme sollten die Patienten engmaschig
überwacht und sollte gegebenenfalls die
Dosis angepasst werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Propa-
fenon und Lidocain wurden keine signifikanten
Änderungen der Pharmakokinetik von Pro-
pafenon und Lidocain beobachtet. Dennoch
wurde bei gleichzeitiger Anwendung von
Propafenon und Lidocain über ein erhöhtes
Risiko zentralnervöser Nebenwirkungen von
Lidocain berichtet.

Eine Kombinationstherapie mit Amiodaron
und Propafenonhydrochlorid kann die Erre-
gungsleitung und Repolarisation im Herzen
beeinflussen und zu Störungen mit der Ge-
fahr von Proarrhythmien führen. Eine Dosis-
anpassung beider Arzneimittel anhand des
therapeutischen Effektes kann erforderlich
sein.

Wird Propafenon gleichzeitig mit selektiven
Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI)
wie Fluoxetin oder Paroxetin eingenommen,
können erhöhte Propafenon-Plasmaspiegel
auftreten. Bei gleichzeitiger Anwendung von
Propafenon und Fluoxetin bei Patienten mit
extensiver Metabolisierung sind für S-Pro-
pafenon c_{max} um 39 % und AUC um 50 %
sowie für R-Propafenon c_{max} um 71 % und
AUC um 50 % erhöht. Niedrigere Dosen von
Propafenon können ausreichen, um die ge-
wünschte therapeutische Wirkung zu errei-
chen.

Es besteht die Gefahr erhöhter Nebenwir-
kungen, wenn Propafenon in Verbindung mit
Lokalanästhetika (wie z. B. bei Schrittmach-
erimplantation, operativen oder dentalen
Eingriffen) und anderen Arzneimitteln einge-
nommen wird, die die Herzfrequenz und/
oder die myokardiale Kontraktilität hemmen

(wie z.B. Beta-Blocker, trizyklische Antidepressiva).

Die gleichzeitige Anwendung von Propafenonhydrochlorid und Arzneimitteln, die über CYP2D6 verstoffwechselt werden (z.B. Venlafaxin), kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.

Während der Therapie mit Propafenon wurde über erhöhte Plasma- und/oder Blutspiegel von Propranolol, Metoprolol, Desipramin, Ciclosporin, Theophyllin und Digoxin berichtet. Werden Anzeichen einer Überdosierung beobachtet, ist die Dosis dieser Arzneimittel entsprechend zu reduzieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Propafenon und Phenobarbital und/oder Rifampicin (CYP3A4-Induktoren) kann die antiarrhythmische Wirkung von Propafenon aufgrund einer Reduktion der Propafenon-Plasmaspiegel vermindert sein. Daher sollte bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Phenobarbital und/oder Rifampicin das Ansprechen auf die Propafenontherapie beobachtet werden.

Eine engmaschige Kontrolle des Gerinnungsstatus wird bei Patienten, die gleichzeitig orale Antikoagulantien (wie z.B. Phenprocoumon, Warfarin) einnehmen, empfohlen, da Propafenon die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel erhöhen und damit die Prothrombin-Zeit verlängern kann. Die Dosis dieser Arzneimittel sollte falls nötig angepasst werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Untersuchungen an Schwangeren vor. Propafenon darf während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen die möglichen Risiken für den Fetus rechtfertigt.

Es ist bekannt, dass Propafenon die humane Placentaschranke passiert. Es wurde berichtet, dass die Propafenon-Konzentration im Nabelschnurblut ca. 30 % der Plasmakonzentration des mütterlichen Blutes beträgt.

Stillzeit:

Die Ausscheidung von Propafenon in die humane Muttermilch wurde nicht untersucht. Begrenzt verfügbare Daten besagen, dass Propafenon in die Muttermilch übergehen kann. Propafenon darf bei stillenden Müttern nur mit Vorsicht angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Verschwommensehen, Schwindel, Müdigkeit und haltungsbedingte Hypotonie können die Reaktionsschnelligkeit des Patienten beeinträchtigen und die individuelle Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen und Führen von Kraftfahrzeugen einschränken.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten und insgesamt sehr häufig auftretenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Rytmonorm SR sind Schwindel-/Benommenheitsgefühl, Erregungsleitungsstörungen am Herzen und Palpitationen.

b. Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Beobachtungen nach Markteinführung von Rytmonorm SR Hartkapseln, retardiert, aufgeführt.

Die Ereignisse, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit Rytmonorm SR zumindest für möglich gehalten wird, werden nach Organsystemklasse und nach Häufigkeit geordnet wiedergegeben, wobei die folgende Konvention gilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe wurden die Nebenwirkungen nach absteigender Bedeutung sortiert, sofern diese eingeschätzt werden konnte.

Siehe Tabelle auf Seite 3

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erregungsleitungsstörungen

Die am häufigsten auftretende Form ist ein AV-Block I. Grades, der normalerweise asymptomatisch verläuft, aber trotzdem der Beobachtung und einer Dosisreduktion bedarf, um einer höhergradigen Überleitungsstörung vorzubeugen.

Dosisabhängige Nebenwirkungen

Geschmacksstörungen und Übelkeit können dosisabhängig auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

Myokardiale Symptome: Die Wirkungen einer Propafenon-Überdosierung manifestieren sich im Myokard in Form von Schrittmacher- und Leitungsstörungen wie PQ-Verlängerung, QRS-Verbreiterung, Unterdrückung der Sinusknoten-Automatie, AV-Block, ventrikuläre Tachykardie und Kammerflimmern. Die Verminderung der Kontraktilität (negativ inotroper Effekt) kann eine Hypotonie hervorrufen, in gravieren-

den Fällen kann dies zu einem kardiovaskulären Schock führen.

Nicht-kardiale Symptome: Kopfschmerzen, Schwindel, Verschwommensehen, Parästhesien, Tremor, Übelkeit, Verstopfung und trockener Mund treten häufig auf. In sehr seltenen Fällen wurde bei Überdosierung über Krampfanfälle berichtet. Todesfälle wurden ebenfalls berichtet.

Bei schweren Vergiftungsfällen können klonisch-tonische Krämpfe, Parästhesien, Somnolenz, Koma und Atemstillstand auftreten.

Behandlung:

Zusätzlich zu den allgemeinen Notfallmaßnahmen sollen die Vitalfunktionen des Patienten auf der Intensivstation überwacht und entsprechend korrigiert werden.

Sowohl Defibrillation als auch Infusion von Dopamin und Isoprenalin haben sich zur Kontrolle des Herzrhythmus und des Blutdrucks als wirksam gezeigt. Krampfanfälle ließen sich mit intravenös appliziertem Diazepam abschwächen. Mechanische Beatmung und externe Herzmassage können als generelle unterstützende Maßnahmen notwendig sein.

Versuche zur Elimination mittels Hämodialyse sind von eingeschränkter Wirksamkeit. Aufgrund der hohen Eiweißbindung ($> 95\%$) und des großen Verteilungsvolumens ist eine Hämodialyse ineffektiv.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmika, Klasse IC
ATC-Code: C01BC03

Wirkmechanismus und Pharmakodynamische Wirkung

Propafenon ist ein Antiarrhythmikum mit Membran-stabilisierenden sowie Natriumkanal-blockierenden Eigenschaften (Vaughan Williams: Klasse I C) und besitzt auch eine schwache betablockierende Wirkung (Klasse II nach Vaughan Williams). Propafenon mindert die Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials und führt so zu einer Verlangsamung der Impulsleitung (negativ dromotroper Effekt): Die Refraktärperioden im Vorhof, im AV-Knoten und in den Ventrikeln werden verlängert. Propafenon verlängert die Refraktärperioden in akzessorischen Leitungsbahnen bei Patienten mit Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW-Syndrom).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In 2 doppelblinden Phase-III-Studien wurde Rytmonorm SR bei Patienten mit wiederholt auftretenden Episoden von symptomatischem Vorhofflimmern untersucht.

In einer multizentrischen US-Studie (RAFT) wurden 3 Dosierungen von Rytmonorm SR (225 mg 2-mal täglich, 325 mg 2-mal täglich und 425 mg 2-mal täglich) und Placebo an 523 Patienten verglichen. Im Mittel hatten die Patienten eine Vorhofflimmern-Anamnese von 13 Monaten und dokumentiertes, symptomatisches Vorhofflimmern innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn. Über 90 % der Patienten befanden sich in NYHA Klasse I und bei 21 % der Patienten

Organsystemklasse	sehr häufig (≥ 1/10)	häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie	Agranulocytose Leukopenie Granulozytopenie
Erkrankungen des Immun- systems				Überempfindlichkeit ¹
Stoffwechsel- und Ernäh- rungsstörungen			verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankun- gen		Ängstlichkeit Schlafstörungen	Alpträume	Verwirrung
Erkrankungen des Nerven- systems	Schwindel- und Benom- menheitsgefühl ²	Kopfschmerzen Geschmacksstörungen	Synkope Ataxie Parästhesie	Konvulsionen extrapyramidale Symptome Unruhe
Augenerkrankungen		verschommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Herzerkrankungen	Störungen der Erregungs- leitung im Herzen ³ Palpitationen	Sinusbradykardie Bradykardie Tachykardie Vorhofflattern	ventrikuläre Tachykardie Arrhythmie ⁴	ventrikuläre Fibrillation Herzversagen ⁵ verlangsamer Herzschlag
Gefäßerkrankungen			Hypotonie	orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraumes und Mediastinums		Dyspnoe		
Gastrointestinale Erkrän- kungen		Bauchschmerzen Erbrechen Übelkeit Durchfall Verstopfung Mundtrockenheit	Bauchblähung Flatulenz	Würgereiz gastrointestinale Störungen
Leber- und Gallenerkran- kungen		Störungen der Leberfunk- tion ⁶		Leberzellschäden Cholestase Hepatitis Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Urtikaria Pruritus Ausschlag Erythem	
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen				lupusähnliches Syndrom
Erkrankungen der Ge- schlechtsorgane und der Brustdrüse			erektile Dysfunktion	Spermienzahl vermindert ⁷
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Ver- abreichungsort		Brustschmerzen Asthenie Müdigkeit Fieber		

¹ Kann sich durch Cholestase, Dyskrasien des Blutes und Hautausschlag manifestieren.

² Ohne Schwindel.

³ Einschließlich sinuatrialem Block, AV-Block und intraventrikulärem Block.

⁴ Propafenon kann mit proarrhythmogenen Effekten, die sich als Erhöhung der Herzfrequenz (Tachykardie) manifestieren, in Verbindung gebracht werden. Einige dieser Arrhythmien können lebensbedrohlich sein, und es kann eine Wiederbelebung erforderlich sein, um einen tödlichen Ausgang zu verhindern.

⁵ Eine vorbestehende Herzinsuffizienz kann sich verschlimmern.

⁶ Dieser Begriff deckt anomale Ergebnisse von Leberfunktionstests ab, etwa einen Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, der Alanin-Aminotransferase, der Gamma-Glutamyltransferase oder der alkalischen Phosphatase im Blut.

⁷ Die Verminderung der Spermienzahl ist nach Absetzen von Propafenon reversibel.

bestand ein Zustand nach elektrischer Kardioversion. Alle drei Dosierungen von Rytmonorm SR, die über 39 Wochen eingenommen wurden, erwiesen sich bezogen auf die Zeit bis zum ersten Wiederauftreten von symptomatischem Vorhofflimmern gemessen nach Tag 1 der Randomisierung gegenüber Placebo als überlegen ($p < 0,014$ für 225 mg 2-mal täglich und $< 0,001$ für 325 mg und 425 mg 2-mal täglich).

Siehe Abbildung 1

Für folgende Untersuchungsparameter zeigte sich eine deutliche Dosisabhängigkeit: Zeit bis zum Wiederauftreten von symptomatischer Vorhoffarrhythmie ab Tag 1 der Randomisierung und Zeit bis zum Wiederauftreten von symptomatischer Vorhoffarrhythmie ab Tag 5 der Randomisierung. Es wurde eine klare Dosisabhängigkeit bezüglich der Tachykardie-freien Zeit festgestellt, wobei die Patientengruppe mit der Dosis von 425 mg 2-mal täglich die längste Zeit bis zum Wiederauftreten zeigte. Dennoch scheint Rytmonorm SR 425 mg bezogen auf die Sicherheitsparameter ein weniger günstiges Sicherheitsprofil aufzuweisen als Rytmonorm SR 325 mg und Rytmonorm SR 225 mg 2-mal täglich gegeben.

In der europäischen, multizentrischen Studie (ERAFT) wurden 2 Dosierungen von Rytmonorm SR (325 mg 2-mal täglich und 425 mg 2-mal täglich) und Placebo an 293 Patienten verglichen. Im Mittel hatten die Patienten Vorhofflimmern über 3,3 Jahre, 37 % der Patienten hatten eine leichte, strukturelle Herzerkrankung in der Anamnese und 61 % der Patienten nahmen Arzneimittel ein, die die Herzfrequenz reduzierten. Innerhalb der 28-tägigen Einschlussperiode musste bei den Patienten 1 Ereignis von symptomatischem Vorhofflimmern dokumentiert sein. Die doppelblinde Behandlungsphase bestand in einer 4-tägigen Aufsättigungsperiode gefolgt von einer 91-tägigen Wirksamkeitsperiode. Symptomatische Arrhythmien wurden mittels Elektrokardiogramm-Monitoring dokumentiert. Rytmonorm SR zeigte dosisabhängig eine Verlängerung der Zeit bis zum ersten Wiederauftreten von symptomatischer Vorhoffarrhythmie (primärer Wirksamkeitsparameter) ab Tag 5 nach Randomisierung: 9 Tage in der Placebogruppe, 35 Tage in der Gruppe Propafenon SR 325 mg 2-mal täglich ($p = 0,004$) und 44 Tage in der Gruppe Propafenon SR 425 mg 2-mal täglich ($p = 0,003$). Die Ergebnisse stimmen mit RAFT überein.

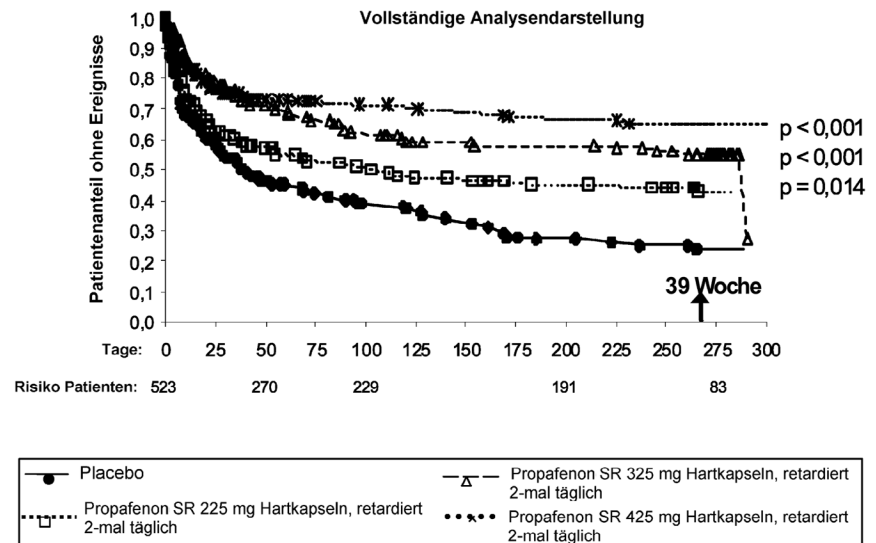
5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Propafenon ist ein racemisches Gemisch von S- und R- Propafenon.

Resorption

Maximale Propafenon-Plasmaspiegel werden innerhalb von 3–8 Stunden nach der Einnahme von Rytmonorm SR erreicht. Für Propafenon ist bekannt, dass die Substanz einer ausgeprägten und sättigbaren, prä-systemischen Biotransformation (CYP2D6, hepatischer First-pass-Effekt) unterliegt, die in einer von der Dosis und der Darreichungsform abhängigen absoluten Bioverfügbarkeit resultiert. Obwohl Nahrungsaufnahme den maximalen Plasmaspiegel und die Bioverfügbarkeit in einer Einzeldosis-Studie er-

Abbildung 1: Tachykardie-freie Zeit (Fehlen von symptomatischem Vorhofflimmern (AF), Vorhofflattern oder paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie (PSVT)) nach Tag 1 der Randomisierung (vollständige Darstellung); RAFT-Studie (Log-Rank Test).



höhte, konnte während mehrfacher Einnahme von Propafenon an gesunden Probanden gezeigt werden, dass die Nahrungsaufnahme keinen bedeutenden Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Propafenon hat.

Daten zur relativen Bioverfügbarkeit, die in einer vergleichenden pharmakokinetischen Studie mit retardierten und sofort freisetzenden Darreichungsformen von Propafenon unterschiedlicher Dosierungen durchgeführt wurden, zeigten vergleichbare Plasmakonzentrationen (AUC) von Propafenon sowohl mit 150 mg Propafenon sofort freisetzenden Tabletten 3-mal täglich und Rytmonorm SR 325 mg Hartkapseln, retardiert 2-mal täglich als auch mit 300 mg Propafenon sofort freisetzenden Tabletten 2-mal täglich und Rytmonorm SR 425 mg Hartkapseln, retardiert 2-mal täglich. Allerdings ist ein Wechsel auf Rytmonorm SR Hartkapseln, retardiert an Patienten, die mit Propafenon sofort freisetzenden Tabletten behandelt wurden, in einer klinischen Studie nicht ausdrücklich untersucht worden.

Verteilung

Propafenon hat eine hohe Verteilungsrate. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 1,9 bis 3,0 l/kg. Die Plasma-Eiweißbindung von Propafenon ist konzentrationsabhängig (dosisabhängig) und sinkt von 97,3 % bei 0,25 ng/ml auf 91,3 % bei 100 ng/ml.

Biotransformation und Elimination

Es gibt zwei genetisch bestimmte Metabolisierungsmuster für Propafenon. Bei über 90 % der Patienten wird das Arzneimittel schnell und intensiv mit einer Eliminationshalbwertszeit von 2 bis 10 Stunden metabolisiert, (d.h. extensive Metabolisierer). Diese Patienten verstoffwechseln Propafenon zu zwei wirksamen Metaboliten: 5-Hydroxypropafenon, das über CYP2D6 gebildet wird, und N-Depropylpropafenon (Norpropafenon), das über CYP3A4 und CYP1A2 gebildet wird. Bei weniger als 10 % der Patienten ist die Metabolisierung von Propafenon langsamer, da der 5-Hydroxy-

Metabolit nicht oder nur minimal gebildet wird (d.h. langsame Metabolisierer).

Die geschätzte Eliminationshalbwertszeit von Propafenon beträgt 10–32 Stunden für langsame Metabolisierer. Die Clearance für Propafenon ist 0,67 bis 0,81 l/h/kg.

Basierend auf dem erhöhten First-pass-Effekt sind im Verhältnis zur sofort freisetzenden Darreichungsform bei der retardierten Darreichungsform höhere tägliche Dosen von Propafenon erforderlich, um ähnliche Plasmakonzentrationen von Propafenon zu erreichen.

Da der Steady State in beiden Gruppen nach vier bis fünf Tagen bei Propafenonhydrochlorid SR erreicht wird, ist das empfohlene Dosierungsschema für Rytmonorm, unabhängig vom Metabolisierungsmuster (schnelle oder langsame Metabolisierung) für alle Patienten gleich.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei extensiven Metabolisierern führt der sättigbare Hydroxylierungs-Abbauschritt (CYP2D6) zu einer nicht-linearen Pharmakokinetik. Das Dosierungsschema für Propafenon scheint unabhängig vom Metabolisierungsmuster (schnelle oder langsame Metabolisierung) für alle Patienten gleich zu sein.

Inter-/intraindividuelle Variabilität

Unter Propafenon gibt es ein erhebliches Ausmaß an interindividueller pharmakokinetischer Variabilität, die weitestgehend abhängig vom hepatischen First-Pass-Effekt und von der nicht-linearen Pharmakokinetik bei extensiven Metabolisierern ist. Die große interindividuelle Variabilität in den Blutspiegeln erfordert bei den Patienten eine sorgfältige Dosistitration des Arzneimittels mit einer engmaschigen Kontrolle der klinischen und EKG-Anzeichen für eine Intoxikation.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion war die Propafenon-Exposition sehr variabel und unterschied sich nicht signifikant von derjenigen bei gesunden jungen

Probanden. Die 5-Hydroxypropafenon-Exposition war ähnlich, diejenige von glucuronidiertem Propafenon dagegen verdoppelt.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ähnelte die Exposition von Propafenon und 5-Hydroxypropafenon derjenigen bei Gesunden, es wurde allerdings eine Akkumulation glucuronidierter Metaboliten beobachtet. Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung sollte Propafenon SR mit Vorsicht angewendet werden. (Siehe Abschnitt 4.2)

Beeinträchtigte Leberfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion sind die Bioverfügbarkeit von Propafenon nach oraler Einnahme sowie die Halbwertszeit erhöht. Bei Patienten mit Lebererkrankungen muss daher die Dosis angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die (scheinbare) Clearance von Propafenon bei 13 Säuglingen und Kindern im Alter von 3 Tagen bis 7,5 Jahren reichte nach intravenöser bzw. oraler Verabreichung von 0,13 bis 2,98 l/h/kg; es gab keinen klaren Zusammenhang mit dem Alter.

Bei einer Untersuchung an 47 Kindern im Alter von 1 Tag bis 10,3 Jahren (Median 2,2 Monate) waren die Dosis-normalisierten Steady-State-Konzentrationen von Propafenon nach oraler Einnahme bei Kindern, die älter als 1 Jahr waren, 45% höher als bei denen, die jünger als 1 Jahr waren. Trotz der großen interindividuellen Schwankungen scheint eine EKG Überwachung für die Dosiseinstellung besser geeignet zu sein als die Propafenon-Plasmakonzentration.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten anhand üblicher Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Kanzerogenität oder Reproduktionstoxizität haben für Menschen keine spezielle Gefährdung gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bestandteile des Kapselinhalts

Hypromellose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Natriumdodecylsulfat

Druckfarbe

Eisen(III)-oxid (E 172)
Schellack
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
konzentrierte Ammoniaklösung
Butylalkohol
wasserfreies Ethanol
Isopropylalkohol
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium- oder Polypropylen/Aluminium-Blisterpackungen.
Packungsgrößen: 20, 50, 100 Hartkapseln, retardiert.
Es werden eventuell nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Healthcare GmbH
Freundallee 9A
30173 Hannover
Telefon: 0511/6750-2400
Telefax: 0511/6750-3120
E-Mail: mylan.healthcare@mylan.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

**Rytmonorm SR 325 mg Hartkapseln,
retardiert**
61920.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

23. November 2005/28. Oktober 2009

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt