

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Propafenon-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten
Propafenon-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Propafenon-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Propafenonhydrochlorid.

Propafenon-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 300 mg Propafenonhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Propafenon-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten

Runde, weiße, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Propafenon-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten

Runde, weiße bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Symptomatische und behandlungsbedürftige tachykarde supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, wie z.B. AV-junktionale Tachykardien, supraventrikuläre Tachykardien bei WPW-Syndrom oder paroxysmales Vorhofflimmern.
- Schwerwiegende symptomatische ventrikuläre tachykarde Herzrhythmusstörungen, wenn diese nach Beurteilung des Arztes lebensbedrohend sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einstellung auf das Antiarrhythmikum bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen bedarf einer sorgfältigen kardiologischen Überwachung und darf nur bei Vorhandensein einer kardiologischen Notfalleinrichtung sowie der Möglichkeit einer Monitorkontrolle erfolgen.

Während der Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden (z. B. in Abständen von einem Monat mit Standard-EKG bzw. 3 Monaten mit Langzeit-EKG und gegebenenfalls Belastungs-EKG).

Bei Verschlechterung einzelner Parameter, z. B. Verlängerung der QRS-Zeit bzw. QT-Zeit um mehr als 25 % oder der PQ-Zeit um mehr als 50 % bzw. einer QT-Verlängerung auf mehr als 500 ms oder einer Zunahme der Anzahl oder des Schweregrades der Herzrhythmusstörungen, sollte eine Therapieüberprüfung erfolgen.

Dosierung

Die Dosierung sollte individuell festgelegt werden. Es gelten folgende Richtdosen:

Für die Einstellungsphase und die Erhaltungsbildung hat sich für Patienten mit einem Körpergewicht um 70 kg eine Tagesdosis von 450–600 mg Propafenonhydrochlorid täglich, und zwar 3-mal täglich 150 mg Propafenonhydrochlorid (entsprechend 450 mg Propafenonhydrochlorid pro Tag) bis 2-mal täglich 300 mg Propafenonhydrochlorid (entsprechend 600 mg Propafenonhydrochlorid pro Tag) bewährt.

Gelegentlich ist eine Steigerung der Tagesdosis auf 3-mal täglich 300 mg Propafenonhydrochlorid (entsprechend 900 mg Propafenonhydrochlorid pro Tag) erforderlich.

Bei geringerem Körpergewicht sind die Tagesdosen entsprechend zu reduzieren.

Eine Dosissteigerung sollte erst nach einem Intervall von 3–4 Tagen erfolgen.

Die Ermittlung der individuellen Erhaltungsdosis sollte unter mehrmaliger EKG- und Blutdruckkontrolle erfolgen (Einstellungsphase). Bei signifikanter Verbreiterung des QRS-Komplexes oder bei AV-Block II. oder III. Grades sollte die Dosierung reduziert werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wurden im Großen und Ganzen keine Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit oder der Wirksamkeit beobachtet. Da bei einigen älteren Patienten eine erhöhte Empfindlichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, sollten diese Patienten sorgfältig überwacht werden. Gleiches gilt für die Erhaltungstherapie.

Es wird empfohlen, eine therapeutisch notwendige Dosiserhöhung bei diesen Patienten erst nach etwa 5–8 Tagen vorzunehmen.

Eingeschränkte Leber- und/oder Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion können übliche therapeutische Dosen zur Kumulation führen. Unter EKG-Kontrolle und Bestimmung der Plasmakonzentration können jedoch auch solche Fälle gut mit Propafenonhydrochlorid eingestellt werden.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollten ungelutscht und unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) nach dem Essen eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Propafenon-ratiopharm® Filmtabletten darf nicht eingenommen werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei bekanntem Brugada-Syndrom
- bei manifester Herzinsuffizienz
- bei kardiogenem Schock, außer wenn dieser durch eine Störung der Herzschlagfolge bedingt ist
- bei schwerer symptomatischer Bradykardie
- innerhalb der ersten 3 Monate nach Myokardinfarkt oder bei eingeschränkter Herzleistung (linksventrikuläres Auswurfvolumen geringer als 35 %), außer bei

Patienten mit lebensbedrohenden ventrikulären Herzrhythmusstörungen

- bei ausgeprägten Reizleitungsstörungen (wie z. B. SA- bzw. AV-Block II. und III. Grades, Schenkelblock (ohne Schrittmacherimplantation))
- bei Sinusknotensyndrom (ohne Schrittmacherimplantation)
- bei ausgeprägter Hypotonie
- bei manifesten Störungen des Elektrolythaushaltes (z. B. Kaliumstoffwechselstörungen)
- bei schwerer obstruktiver Atemwegserkrankung
- bei Myasthenia gravis
- bei gleichzeitiger Einnahme von Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Filmtabletten mit 150 mg oder 300 mg Propafenonhydrochlorid sind in der Regel aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes für Kinder nicht geeignet.

Es ist notwendig, dass jeder Patient, bei dem Propafenonhydrochlorid angewendet wird, vor und während der Behandlung elektrokardiographisch und klinisch untersucht wird, um zu bestimmen, ob die Wirkung von Propafenonhydrochlorid die Fortsetzung der Behandlung rechtfertigt.

Bei älteren Patienten oder Patienten mit stark geschädigtem Herzmuskel sollte in der Einstellungsphase besonders vorsichtig und einschleichend dosiert werden.

Die Einnahme von Propafenonhydrochlorid kann bei zuvor asymptomatischen Trägern des Brugada-Syndroms zu einer Manifestation des Syndroms führen oder Brugada-artige Veränderungen des Elektrokardiogramms (EKGs) provozieren. Nach Beginn der Behandlung mit Propafenonhydrochlorid sollte ein EKG gemacht werden, um Veränderungen, welche ein Brugada-Syndrom nahelegen, auszuschließen.

Bei der Behandlung des paroxysmalen Vorhofflimmerns ist beim Übergang von Vorhofflimmern auf Vorhofflattern die Entstehung einer 2:1- bzw. 1:1-Überleitung auf den Ventrikel mit daraus resultierender sehr schneller Herzkammerfrequenz (z. B. > 180 Schlägen pro Minute) möglich (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit Herzschrittmacher kann eine Veränderung der Pacing- und Sensingschwelle unter Propafenonhydrochlorid nicht ausgeschlossen werden. Deshalb sollte die Funktion des Herzschrittmachers überprüft und, falls erforderlich, neu programmiert werden.

Wie bei anderen Klasse-Ic-Antiarrhythmika können bei Patienten mit ausgeprägter struktureller Herzerkrankung schwere Nebenwirkungen unter der Therapie mit Propafenonhydrochlorid auftreten. Solche Patienten dürfen daher nicht mit Propafenonhydrochlorid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit einer Atemwegsobstruktion, z. B. Asthma, sollte Propafenonhydrochlorid aufgrund seiner Betablocker-Eigen-

schaften nur mit Vorsicht angewendet werden.

Hinweis:

Bei der Anwendung ist zu berücksichtigen, dass bisher für kein Antiarrhythmikum der Klasse I nachgewiesen werden konnte, dass eine Behandlung der Herzrhythmusstörungen eine Lebensverlängerung bewirkt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit lokalanästhesierender Wirkung (z. B. bei Herzschrittmacherimplantation, chirurgischen oder zahnärztlichen Maßnahmen) sowie anderen Arzneimitteln, die eine Hemmung von Herzfrequenz und/oder Kontraktilität des Herzens bewirken (z. B. Beta-Rezeptorenblocker, trizyklische Antidepressiva), kann die Wirkung von Propafenonhydrochlorid verstärkt werden.

Unter der Therapie mit Propafenonhydrochlorid wurden Erhöhungen der Propranolol-, Metoprolol-, Desipramin-, Ciclosporin- und Digoxin-Plasmaspiegel bzw. -Blutspiegel beschrieben. Dies kann zu einer Wirkungsverstärkung der vorgenannten Arzneimittel führen. In einem Fall wurde bei zusätzlicher Gabe von Propafenonhydrochlorid eine Verdoppelung der Theophyllin-Plasmakonzentration beobachtet. Bei Anzeichen entsprechender Überdosierungserscheinungen der jeweiligen Substanzen sollten gegebenenfalls die Plasmakonzentrationen bestimmt und nötigenfalls die Dosen reduziert werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Cimetidin, Chinidin, Ketoconazol, Erythromycin (Arzneimittel, die die Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2D6, CYP1A2 und CYP3A4 hemmen) oder Grapefruitsaft und Propafenonhydrochlorid kann (infolge einer Erhöhung der Propafenonhydrochlorid-Plasmakonzentration) die Wirkung von Propafenonhydrochlorid verstärkt werden. Falls Propafenonhydrochlorid zusammen mit Inhibitoren der genannten Enzyme angewendet wird, sollten die Patienten engmaschig beobachtet und die Dosierung entsprechend angepasst werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Propafenonhydrochlorid und Arzneimitteln, die über das Isoenzym CYP2D6 (wie z. B. Venlafaxin) metabolisiert werden, kann die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel erhöht werden.

Wegen des Risikos erhöhter Plasmakonzentrationen ist die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir und Propafenonhydrochlorid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Gabe von Propafenonhydrochlorid und Phenobarbital bzw. Rifampicin (CYP3A4-Induktoren) kann es (infolge einer Verminderung der Propafenonhydrochlorid-Plasmakonzentration) zu einer Verminderung der antiarrhythmischen Wirkung von Propafenonhydrochlorid kommen.

Die gleichzeitige Gabe von Amiodaron und Propafenonhydrochlorid kann die Leitung und Repolarisation im Herzen beeinflussen und zu Störungen mit der Gefahr von Proarrhythmien führen. Eine Dosisanpassung beider Arzneimittel anhand des therapeutischen Effekts kann erforderlich sein.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Propafenonhydrochlorid und Lidocain wurden keine signifikanten Änderungen der Pharmakokinetik von Propafenonhydrochlorid und Lidocain beobachtet. Dennoch wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Propafenonhydrochlorid und intravenösem Lidocain über ein erhöhtes Risiko zentralnervöser Nebenwirkungen von Lidocain berichtet.

Für Phenobarbital ist eine Induktion des Isoenzyms CYP3A4 bekannt. Während gleichzeitiger chronischer Anwendung von Phenobarbital sollte die Therapie mit Propafenonhydrochlorid überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Propafenonhydrochlorid und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) wie z. B. Fluoxetin oder Paroxetin kann zu erhöhten Propafenon-Plasmaspiegeln führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Propafenonhydrochlorid und Fluoxetin bei Patienten mit extensiver Metabolisierung sind C_{max} von S-Propafenon (linksdrehendes Enantiomer) um 39 % und die AUC um 50 % sowie C_{max} von R-Propafenon (rechtsdrehendes Enantiomer) um 71 % und die AUC um 50 % erhöht.

Niedrigere Dosen von Propafenonhydrochlorid können ausreichen, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erreichen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen vor. In den wenigen bekannt gewordenen Fällen verliefen Schwangerschaft und Stillzeit unkompliziert und die Neugeborenen waren klinisch unauffällig. Tierexperimente haben keine prä- oder perinatalen Schädigungen der Nachkommen in einem klinisch relevanten Dosisbereich gezeigt. Propafenon geht jedoch auf das ungeborene Kind über – es wurde ein Fall beschrieben, bei dem die Konzentration von Propafenon im Nabelschnurblut ca. 30 % derjenigen im mütterlichen Blut betrug – und wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher muss der Nutzen einer Therapie während der Schwangerschaft oder Stillzeit gegen mögliche Risiken für das Kind abgewogen 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. Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Propafenonhydrochlorid am häufigsten und insgesamt „sehr häufig“ auftretenden Nebenwirkungen sind Schwindel-/Benommenheitsgefühl, Überleitungsstörungen am Herzen und Palpitationen.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Tabelle auf Seite 3 zeigt die während klinischer Studien sowie die nach Beginn der Vermarktung von Propafenonhydrochlorid gemeldeten Nebenwirkungen.

Die Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise im Zusammenhang mit der Anwendung von Propafenonhydrochlorid stehen, werden nach Organsystemklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt; dabei gilt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) sowie Nicht bekannt (Häufigkeiten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der Häufigkeitsgruppen wurden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere sortiert, sofern diese bestimmt werden kann.

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

– Kardiale Symptome

Die toxischen Wirkungen von Propafenonhydrochlorid am Herzen äußern sich in Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen wie PQ-Verlängerung, QRS-Verbreiterung, Unterdrückung der Sinusknotenautomatie, AV-Blockierungen, Kammerflattern, Kammerflimmern. Außerdem kann die Verminderung der Kontraktionskraft

| Organsystemklassen | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Nicht bekannt |
|---|---|--|--|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | Thrombozytopenie | Agranulozytose Leukopenie Granulozytopenie |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | Hypersensibilität ¹ |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | Verminderter Appetit | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Angst Schlafstörungen | Alpträume | Verwirrung |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindel- und Benommenheitsgefühl ² | Kopfschmerzen Geschmacksstörungen | Synkope Ataxie Parästhesien | Konvulsionen Extrapyramidale Symptome Unruhe |
| Augenerkrankungen | | Sehstörungen | | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | Vertigo | |
| Herzerkrankungen | Überleitungsstörungen ³ Palpitationen | Sinusbradykardie Bradykardie Tachykardie Vorhofflattern | Ventrikuläre Tachykardie Arrhythmien ⁴ | Kammerflimmern Herzversagen ⁵ Herzschlag verlangsamt |
| Gefäßerkrankungen | | | Hypotonie | Orthostatische Hypotonie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | Dyspnoe | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | Bauchschmerzen Erbrechen Übelkeit Durchfall Verstopfung Mundtrockenheit | Blähungen Flatulenz | Brechreiz Magen-Darm-Störungen |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Anomalien der Leberfunktion ⁶ | | Leberzellschäden Cholestase Hepatitis Gelbsucht |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | | Urtikaria Pruritus Hautausschlag Erythem | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | | Lupus-artiges Syndrom |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | Erektile Dysfunktion | Verminderte Spermienzahl ⁷ |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Brustschmerzen Asthenie Müdigkeit Pyrexie | | |

¹ Kann sich als Cholestase, Blutdyskrasien sowie Hautausschlag manifestieren.

² Ohne Vertigo.

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

⁴ Propafenonhydrochlorid kann mit proarrhythmischen Effekten assoziiert werden, die sich als Beschleunigung des Herzschlages (Tachykardie) oder Kammerflimmern manifestieren. Einige dieser Arrhythmien können lebensbedrohlich sein und Wiederbelebungsmaßnahmen erforderlich machen.

⁵ Eine vorbestehende Herzinsuffizienz kann sich verschlimmern.

⁶ Dies schließt anormale Ergebnisse von Leberfunktionstests wie Anstiege der Aspartat-Aminotransferase, der Alanin-Aminotransferase, der Gamma-Glutamyltransferase oder der alkalischen Phosphatase im Blut ein.

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

(negative Inotropie) zur Hypotonie bis zum kardiogenen Schock führen.

- Extrakardiale Symptome
Häufig können Kopfschmerzen, Schwindelzustände, Sehstörungen, Parästhesien, Tremor, Übelkeit, Obstipation und Mundtrockenheit auftreten. Bei schweren Intoxikationen kann es zu klonischen Krämpfen, Parästhesien, Somnolenz, Koma und Atemstillstand kommen. Todesfälle können auftreten.

Therapiemaßnahmen

Neben allgemeinen Maßnahmen müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht und ggf. korrigiert werden.

Spezifische Maßnahmen

- Bradykardie:
Reduzierung der Dosis oder Absetzen des Arzneimittels, gegebenenfalls Atropin.
- SA-Block und AV-Block II. oder III. Grades:
 - Atropin
 - Orciprenalin
 - gegebenenfalls Schrittmachertherapie
- Intraventrikulärer Block (Schenkelblock):
Reduzierung der Dosis oder Absetzen des Arzneimittels, gegebenenfalls Elektrostimulation, da kein sicheres Antidot zur Behebung der durch Antiarrhythmika der Klasse I induzierten Schenkelblockade zur Verfügung steht. Falls eine Elektrostimulation nicht durchführbar ist, sollte der Versuch, die QRS-Dauer zu verkürzen, mit hohen Dosen von Orciprenalin gemacht werden.
- Myokardiale Insuffizienz mit Blutdruckabfall:
 - Absetzen des Arzneimittels
 - Herzglykoside

Bei Lungenödem Nitroglyzerin hoch dosiert, Diuretika, falls erforderlich, Katecholamine (z.B. Adrenalin und/oder Dopamin und Dobutamin).

- Maßnahmen bei schweren Intoxikationen (z.B. Suizidversuch):
 - Bei schwerer Hypotonie und Bradykardie (in der Regel bewusstloser Patient):
Atropin 0,5–1 mg i.v., Adrenalin 0,5–1 mg i.v., evtl. Adrenalininfusion. Die Tropfgeschwindigkeit richtet sich nach der klinischen Wirkung.
 - Bei cerebralen Krämpfen:
Diazepam i.v., Sicherung der Atemwege, notfalls Intubation und kontrollierte Beatmung unter Relaxation (z.B. Pancuronium 2–6 mg).
- Bei Kreislaufstillstand durch Asystolie oder Kammerflimmern:
 - Basismaßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation (ABC-Regel):
Atemwege freimachen bzw. Intubation. Beatmen, wenn möglich mit erhöhter Sauerstoffzufuhr.
Circulation, d.h. externe Herzmassage (notfalls über mehrere Stunden!).
 - Adrenalin 0,5–1 mg i.v. bzw. 1,5 mg, mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, über Tubus intratracheal.
 - Mehrfache Wiederholung nach klinischer Wirkung.

- Natriumbicarbonat 8,4%, initial 1 ml/kg KG i.v., Wiederholung nach 15 min. Bei Kammerflimmern Defibrillation.
- Bei Therapieresistenz Wiederholung nach Vorgabe von 5–15 mval Kaliumchloridlösung i.v.
- Infusion unter Zusatz von Katecholaminen (Adrenalin und/oder Dopamin/Dobutamin).
- Evtl. Infusion unter Zusatz von konzentrierter Natriumchloridlösung (80–100 mval) bis zum Erreichen eines Serum-Natriumspiegels von 145–150 mval/l.

- Magenspülung
- Dexamethason 25–50 mg i.v.
- Sorbitlösung 40 % 1 ml/kg KG i.v.
- Schrittmacher

Symptomatische intensivmedizinische Maßnahmen.

Eliminationsversuche mit Hämo-perfusion sind wenig wirksam.

Hämodialyse ist infolge hoher Eiweißbindung (> 95 %) und großen Verteilungsvolumens ineffektiv.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse Ic nach Vaughan Williams

ATC-Code: C01BC03

Propafenonhydrochlorid ist ein Antiarrhythmikum mit membran-stabilisierender, den Natriumkanal blockierenden Wirkung (Klasse Ic nach Vaughan Williams). Ferner besitzt es eine Beta-Adrenozeptoren-antagonisierende Wirkung (Klasse II nach Vaughan Williams).

Propafenonhydrochlorid vermindert die Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials und führt dadurch zu einer Verlangsamung der Erregungsleitung (negativ dromotrop).

Die Refraktärzeiten in Vorhof, AV-Knoten und in den Kammern werden verlängert.

Bei Patienten mit Wolff-Parkinson-White (WPW)-Syndrom verlängert Propafenonhydrochlorid die Refraktärzeiten der akzessorischen Bahnen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Maximale Plasmakonzentrationen werden nach oraler Gabe von Propafenonhydrochlorid nach 2–3 Stunden erreicht. Propafenonhydrochlorid unterliegt einer extensiven und durch Absättigung geprägten präsystemischen Biotransformation (CYP2D6 hepatischer First-pass-Metabolismus), wobei die absolute Bioverfügbarkeit von der Dosis und der Art der Dosis abhängt.

Obwohl in einer Single-Dose-Studie die maximale Plasmakonzentration und Bioverfügbarkeit durch Nahrungsmittel erhöht wurden, wurde die Bioverfügbarkeit bei Verabreichung mehrerer Propafenon-Dosen

an gesunde Probanden durch Nahrungsmittel nicht signifikant verändert.

Verteilung

Propafenonhydrochlorid verteilt sich schnell. Das Verteilungsvolumen im Steady state beträgt 1,9 bis 3,0 l/kg. Die Plasma-eiweißbindung ist konzentrationsabhängig und sinkt von 97,3 % bei 0,25 ng/ml auf 91,3 % bei 100 ng/ml.

Biotransformation und Elimination

Für Propafenonhydrochlorid existieren zwei genetisch bestimmte Metabolisierungsmuster.

Bei über 90 % der Patienten wird Propafenonhydrochlorid schnell und „extensiv“ mit einer Eliminationshalbwertszeit von 2–10 Stunden metabolisiert. Diese Patienten metabolisieren Propafenonhydrochlorid zu zwei aktiven Metaboliten: über CYP2D6 gebildetes 5-Hydroxy-propafenon sowie N-depropylpropafenon (Norpropafenon), gebildet über CYP3A4 und CYP1A2. Bei weniger als 10 % der Patienten wird Propafenonhydrochlorid langsamer metabolisiert, da der 5-Hydroxy-Metabolit nicht oder minimal gebildet wird (langsame Metabolisierer). Die geschätzte Eliminationshalbwertszeit von Propafenonhydrochlorid bei oraler Applikation beträgt 2–10 Stunden für „extensiv“ metabolisierende Patienten und ca. 10–32 Stunden für langsam metabolisierende Patienten.

Die Clearance von Propafenonhydrochlorid beträgt 0,67 bis 0,81 l/h/kg.

Ein Steady state wird nach 3–4 Tagen erreicht, so dass das empfohlene Dosierungsschema bei oraler Applikation von Propafenonhydrochlorid unabhängig vom Metabolisierungsmuster (schnelle oder langsame Metabolisierung) für alle Patienten gleich ist.

Linearität/Nichtlinearität

Bei „extensiv“ metabolisierenden Patienten resultiert aufgrund des sättigbaren Hydroxylierungsschrittes (CYP2D6) eine nichtlineare, bei langsam metabolisierenden Patienten eine lineare Pharmakokinetik.

Inter-/Intraindividuelle Variabilität

Unter Propafenonhydrochlorid muss mit einem beträchtlichen Ausmaß der individuellen Variabilität der Pharmakokinetik gerechnet werden, die in großen Teilen auf dem hepatischen First-pass-Effekt und der nichtlinearen Pharmakokinetik bei „extensiv“ metabolisierenden Patienten beruht. Die große Variabilität bei den Plasmaspiegeln erfordert bei den Patienten eine sorgfältige Dosistitration mit enger Aufmerksamkeit für Anzeichen einer klinischen und elektrokardiographischen Toxizität.

Therapeutische Plasmakonzentrationen liegen bei 100–1.500 ng/ml.

Schwangerschaft/Stillzeit

Es wurde nachgewiesen, dass Propafenonhydrochlorid beim Menschen die Plazentaschranke passiert und auch mit der Muttermilch ausgeschieden wird.

Übergang auf den Feten: Ein Fall wurde beschrieben, bei dem die Konzentration von Propafenonhydrochlorid im Nabelschnurblut ca. 30 % derjenigen im mütterlichen Blut betrug.

Ausscheidung über die Muttermilch:
Ein Fall wurde beschrieben, bei dem die Konzentration von Propafenonhydrochlorid in der Muttermilch zwischen 4 und 9 % derjenigen im mütterlichen Blut betrug.

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-Hydroxy-propafenon-Exposition war ähnlich, diejenige von glucuronidiertem Propafenon dagegen verdoppelt.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ähnelte die Exposition von Propafenon und 5-Hydroxy-propafenon derjenigen bei Gesunden, es wurde allerdings eine Akkumulation glucuronidierter Metaboliten beobachtet. Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung sollte Propafenonhydrochlorid mit Vorsicht angewendet werden.

Beeinträchtigte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die (scheinbare) Clearance von Propafenonhydrochlorid bei 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 Propafenonhydrochlorid 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

Subchronische und chronische Toxizität

Bei Untersuchungen zur subchronischen/chronischen Toxizität kam es bei Affen (ab 2 mg/kg/die), Kaninchen (ab 0,5 mg/kg/die) und Hunden (bei 5 mg/kg/die), nicht aber bei Ratten, nach i.v.-Applikation zu unregelmäßig auftretenden, reversiblen Spermatogenesestörungen. Beim Menschen wurde in Einzelfällen eine reversible Abnahme der Anzahl der Spermatozyten beobachtet.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential
Propafenonhydrochlorid wurde in mehreren *In-vivo*- und *In-vitro*-Tests auf mutagene Wirkungen geprüft. Es ergaben sich keine relevanten Hinweise auf eine mutagene Wirkung.

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Propafenonhydrochlorid.

Reproduktionstoxizität

Obwohl Fertilitätsstudien an Ratten keine Hinweise auf Beeinträchtigungen geliefert haben, sind Spermatogenesestörungen bei verschiedenen anderen Tierarten beobachtet worden. Auch beim Menschen ist in Einzelfällen eine reversible Verminderung von Spermatozyten aufgetreten. Embryofetale Toxizität wurde in Ratten und Kaninchen beobachtet, wobei der „no-adverse-effect-level“ für orale Gabe in der sensitivsten Spezies bei 15 mg/kg/Tag lag. Im maternal toxischen Dosisbereich trat eine erhöhte Neugeborenensterblichkeit auf. Es liegen beim Menschen keine Untersuchungen über mögliche Langzeitfolgen einer prä- oder postnatalen Exposition vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Copovidon, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 6000.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Aluminium/PVC-Blisterpackung

3 Jahre

HDPE-Dose

2 Jahre

Nach Anbruch der HDPE-Dose 6 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC-Blisterpackung

Propafenon-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten

Packung mit 20 Filmtabletten

Packung mit 50 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

Propafenon-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten

Packung mit 20 Filmtabletten

Packung mit 50 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

HDPE-Dose

Propafenon-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten*

* zur Anwendung bei mehr als einem Patienten

Propafenon-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten*

* zur Anwendung bei mehr als einem Patienten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Propafenon-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten
10420.01.00

Propafenon-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten
10420.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Propafenon-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. Juni 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
4. Dezember 2007

Propafenon-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. Juni 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
4. Dezember 2007

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Propafenon-ratiopharm® 150 mg/300 mg Filmtabletten

Propafenon-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten

Für **Propafenon-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten** wurde im Jahr 1991 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 20 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Propafenon nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Propafenon-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat:

| | Propafenon-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten (MW ± SD) | Referenzpräparat (MW ± SD) |
|-----------------------------|---|-------------------------------|
| C_{max} [ng/ml] | 28,13 ± 34,00 | 25,51 ± 26,63 |
| t_{max} [h] | 1,64 ± 0,95 | 1,58 ± 0,37 |
| AUC_{0-24} [h × ng/ml] | 106,57 ± 132,70 | 108,87 ± 121,66 |

Siehe Abb. 1

Pharmakokinetische Parameter von 5-Hydroxypropafenon nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Propafenon-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat:

| | Propafenon-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten (MW ± SD) | Referenzpräparat (MW ± SD) |
|-----------------------------|---|-------------------------------|
| C_{max} [ng/ml] | 32,59 ± 24,63 | 30,87 ± 18,97 |
| t_{max} [h] | 1,60 ± 0,91 | 1,59 ± 0,52 |
| AUC_{0-24} [h × ng/ml] | 117,77 ± 86,51 | 117,35 ± 76,55 |

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abb. 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Propafenon-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Propafenon 97,8 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s.o.) und für 5-Hydroxypropafenon 100,4 %.

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

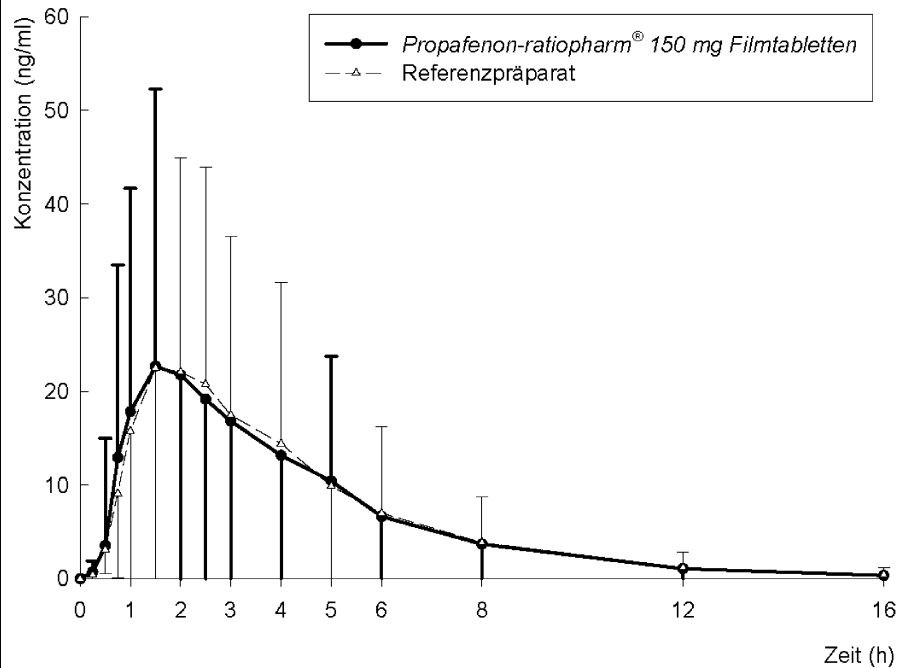


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Propafenon nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Propafenon-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat.

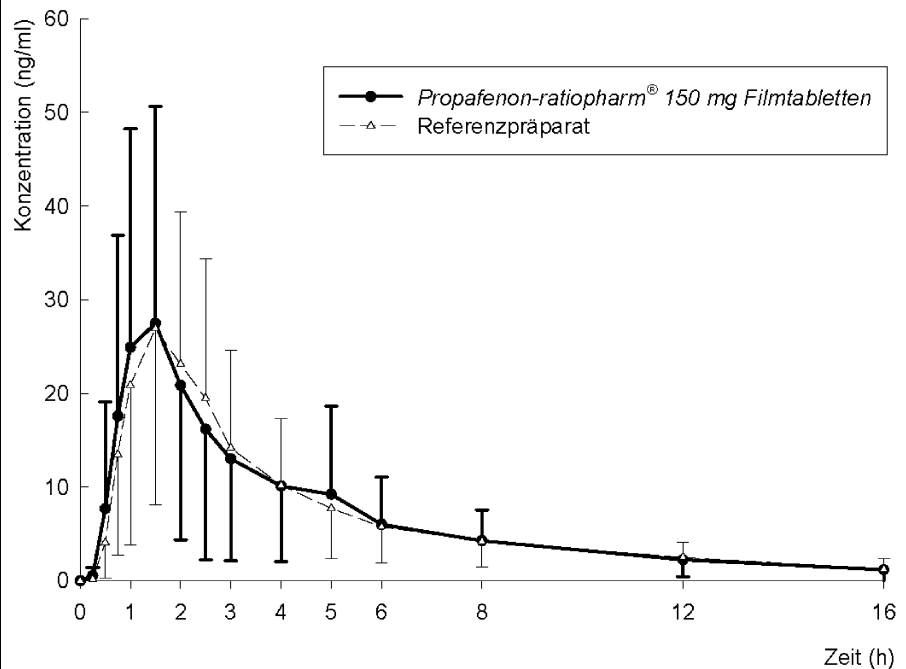


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von 5-Hydroxypropafenon nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Propafenon-ratiopharm® 150 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat.

**Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Propafenon-ratiopharm® 150 mg/300 mg Filmtabletten**

Propafenon-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten

Für **Propafenon-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten** wurde im Jahr 1990 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 19 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Propafenon nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Propafenon-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat:

| | Propafenon-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten (MW ± SD) | Referenzpräparat (MW ± SD) |
|-----------------------------|---|-------------------------------|
| C_{max} [ng/ml] | 100,15 ± 95,20 | 109,45 ± 103,86 |
| t_{max} [h] | 2,6 ± 1,0 | 2,4 ± 1,1 |
| AUC_{0-24} [h × ng/ml] | 580,90 ± 824,50 | 593,70 ± 794,10 |

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abb. 3

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Propafenon-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Propafenon 97,8 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s.o.). Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

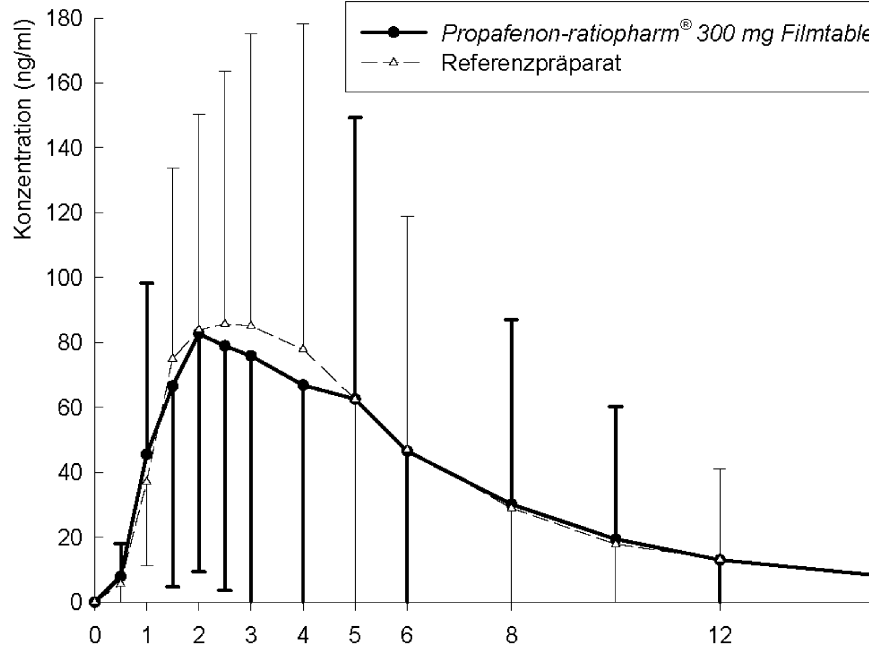


Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Propafenon nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Propafenon-ratiopharm® 300 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat.