Rytmonorma-Ampullen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle (20 ml) enthält 70 mg Propafenonhydrochlorid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektions-/Infusionslösung.
Klare, farblose Lösung mit einem pH-Wert zwischen 4,0 und 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– symptomatische und behandlungsbedürftige supraventrikuläre Tachyarrhythmien (wie z.B. AV-junktionale Tachykardien, supraventrikuläre Tachykardien bei Patienten mit WPW-Syndrom oder paroxysmales Vorhofflimmern);
– schwerwiegende symptomatische ventrikuläre Tachyarrhythmien, wenn diese nach Beurteilung des Arztes lebensbedrohlich sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intravenösen Injektion, zur Kurzinfusion und verdünnt zur Langzeitinfusion.

Dosierung

Die Ermittlung der individuellen Dosierung sollte unter sorgfältiger EKG- und Blutdruckkontrolle erfolgen. Während der Behandlung ist eine kontinuierliche Überwachung von EKG- (PQ-Zeit, QRS-Dauer, QTc-Zeit) und Kreislaufparametern erforderlich.

Im Allgemeinen gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Die intravenöse Einzeldosis liegt bei 0,5 – 1 mg/kg Körpergewicht (entspricht bei einem mittleren Körpergewicht von 70 kg 10 – 20 ml).
Falls erforderlich, kann die Einzeldosis auf maximal 2 mg/kg KG (entspricht bei einem mittleren Körpergewicht von 70 kg 40 ml) erhöht werden.
Die Behandlung ist unter aufmerksamer Beobachtung des Patienten und unter EKG- und Blutdruckkontrolle mit möglichst niedriger Dosierung zu beginnen.
Besondere Patientengruppen:

Patienten mit eingeschränkter Leber– und/oder Nierenfunktion

Es ist wichtig, Rytmonorma nach den individuellen Bedürfnissen der Patienten zu dosieren. Bei eingeschränkter Leber-und/oder Nierenfunktion können auch therapeutische Dosen von Propafenonhydrochlorid zur Kumulation führen. Unter EKG-Kontrolle kann aber auch an solchen Patienten eine zufriedenstellende Einstellung erreicht werden.

Ältere Patienten (über 65 Jahre):

Bei älteren Personen aber auch bei Patienten mit stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (LVEF <35%) oder mit strukturellen myokardialen Erkrankungen sollte die Therapie besonders vorsichtig begonnen und diese Personen besonders sorgfältig überwacht werden. Es wird empfohlen, eine therapeutisch notwendige Dosiserhöhung bei diesen Patienten erst nach etwa 5 – 8 Tagen vorzunehmen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Rytmonorma-Ampullen wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht, daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Injektion, zur Kurzinfusion und verdünnt zur Langzeitinfusion.
Die intravenöse Injektion soll langsam innerhalb von 3 – 5 Minuten erfolgen. Der Abstand zwischen zwei Injektionen sollte 90-120 min. nicht unterschreiten.
Bei Verlängerung der QRS-Dauer oder bei Verlängerung der frequenzkorrigierten QT-Zeit um mehr als 20% ist die Injektion sofort abzubrechen.

Kurzinfusion:

Propafenon wird in 1 – 3 Stunden in einer Dosierung von 0,5 – 1 mg/min verabreicht.

Langzeitinfusion:

Als intravenöse Langzeitinfusion wird Propafenon in 5%iger Glukoselösung verabreicht. Eine Mischung mit physiologischer Natriumchloridlösung ist ungeeignet, da es potentiell zur Ausfällung kommen kann.
Die Tageshöchstdosis liegt bei 560 mg Propafenon (entspricht 160 ml).
Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.
Männliche Patienten sollten bei intravenöser Anwendung nicht länger als eine Woche mit Rytmonorma behandelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Soja oder Erdnüsse oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
– bekanntes Brugada-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
– signifikante strukturelle Herzerkrankungen:

- unkontrollierte Herzinsuffizienz mit einem linksventrikulären Auswurfvolumen (LVEF) <35%
- kardiogener, nicht arrhythmiebedingter Schock
- schwere symptomatische Bradykardie
- innerhalb der ersten drei Monate nach Myokardinfarkt
- Sinusknotensyndrom, sinuatrialer Block, atrioventrikulärer Block Grad II oder III, Schenkelblock oder andere supra- oder intraventrikuläre Störungen der Erregungsleitung (ohne implantiertem Schrittmacher)
- ausgeprägte Hypotonie

– Digitalisüberdosierung
– manifeste Störungen des Elektrolythaushaltes (z.B.: Kaliumstoffwechselstörungen)
– schwere obstruktive Lungenerkrankungen
– Myasthenia gravis
– gleichzeitige Verabreichung mit Ritonavir

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor sowie während der Therapie mit Rytmonorma muss eine klinische Kontrolle sowie EKG-Kontrolle erfolgen. Je nach Therapieerfolg soll über das Fortsetzen der Behandlung mit Propafenon entschieden werden.
Bei eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion können auch therapeutische Dosen von Propafenonhydrochlorid zur Kumulation führen, unter EKG-Kontrolle können aber auch solche Patienten zufriedenstellend damit behandelt werden.
Bei älteren Patienten oder Patienten mit stark geschädigtem Herzmuskel sollte in der Einstellungsphase besonders vorsichtig dosiert werden.
Die Anwendung von Propafenon kann bei zuvor asymptomatischen Trägern des Brugada-Syndroms zu einer Manifestation des Syndroms führen oder zu Brugada-typischen EKG-Veränderungen. Nach Beginn einer Therapie mit Propafenon sollte mittels EKG ein vorhandenes Brugada-Syndrom ausgeschlossen werden.
Bei kardial dekompensierten Patienten ist vor einer Behandlung mit Propafenon eine Rekompensation erforderlich.
Unter der Therapie mit Rytmonorma können die Pacing- und Sensingschwelle von Herzschrittmachern verändert werden. Die Funktion des Herzschrittmachers sollte überprüft und, falls erforderlich, neu programmiert werden.
Eine Umwandlung eines paroxysmalen Vorhofflimmerns in ein Vorhofflattern mit begleitendem 2:1-Überleitungs-Block oder 1:1-Überleitung mit möglicherweise daraus resultierender hoher Herzkammerfrequenz (z.B. >180 Schläge pro Minute) kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).
So wie bei anderen Klasse 1c-Antiarrhythmika können bei Patienten mit signifikanten, strukturellen Herzerkrankungen schwere Nebenwirkungen unter Propafenontherapie auftreten. Für diese Patienten ist Propafenon daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Bei Patienten mit obstruktiven Veränderungen der Atemwege (z.B. Asthma) ist bei der Behandlung mit Propafenonhydrochlorid (wegen des Beta-Blocker Effekts) besondere Vorsicht geboten. Bei schweren obstruktiven Lungenerkrankungen ist Propafenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lokalanästhetika, Betarezeptorenblocker, trizyklische Antidepressiva

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. Betarezeptorenblocker, trizyklische Antidepressiva), kann die Wirkung von Propafenonhydrochlorid verstärkt werden.
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.

Cytochrom-P450 Substrate (z.B.: Venlafaxin, Ciclosporin, Theophyllin, Digoxin)

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.
Unter der Therapie mit Propafenonhydrochlorid wurden Erhöhungen der Propranolol-, Metoprolol-, Desipramin-, Ciclosporin-, Theophyllin- und Digoxin-Plasmaspiegel bzw. - Blutspiegel beschrieben. Bei Anzeichen entsprechender Überdosierungserscheinungen der jeweiligen Substanzen sollten nötigenfalls die Dosen reduziert werden.

Cytochrom-P450-Inhibitoren (z.B.: Ketoconazol, Cimetidin, Chinidin, Erythromycin, Grapefruitsaft)

Bei gleichzeitiger Einnahme von Ketoconazol, Cimetidin, Chinidin, 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 Rytmonorma zusammen mit Inhibitoren der genannten Enzyme angewendet wird, sollten die Patienten engmaschig beobachtet und die Dosierung entsprechend an-

gepasst werden.

Amiodaron

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 Effektes kann erforderlich sein.

CYP3A4-Induktoren (z.B.: Phenobarbital, Rifampicin)

Bei gleichzeitiger Gabe von Propafenonhydrochlorid und Phenobarbital bzw. Rifampicin (CYP3A4-Induktoren) kann es zu einer therapierelevanten Verminderung der Propafenonhydrochlorid-Plasmakonzentration und somit zu einer Verminderung der antiarrhythmischen Wirksamkeit kommen. Deshalb sollte das Ansprechen auf die Propafenon-Therapie während der gleichzeitigen Therapie mit Rifampicin/Phenobarbital überwacht werden.

Orale Antikoagulantien (z.B.: Phenprocoumon, Warfarin)

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.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) (z.B.: Fluoxetin, Paroxetin)

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 Propafenon-hydrochlorid 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.

Muskelrelaxantien

Die gleichzeitige Anwendung von Propafenonhydrochlorid und Muskelrelaxantien führt zu einer Verstärkung der muskelrelaxierenden Wirkung.

Narkotika und Neuroleptika (z.B.: Thioridazin)

Die gleichzeitige Anwendung von Propafenonhydrochlorid und Narkotika oder Neuroleptika (wie Thioridazin) führt zu verstärkten kardiodepressorischen Effekten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beim Menschen liegen über die Anwendung von Propafenon während der Schwangerschaft keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Propafenon passiert die Plazentaschranke. Messungen ergaben eine intraumbilikale Propafenon-Konzentration von ca. 30% der mütterlichen Plasmakonzentration.

Propafenonhydrochlorid sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen die eventuellen Risiken für den Fötus überwiegt.

Stillzeit

Zurzeit liegen keine Daten aus klinischen Studien vor, die den Übergang von Propafenon in die Muttermilch untersuchen. Vereinzelte Daten zeigen jedoch, dass Propafenon in die Muttermilch übergeht, weswegen Propafenon bei stillenden Müttern nur mit äußerster Vorsicht angewandt werden sollte.

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

Sehstörungen, Schwindelgefühl, Müdigkeit und orthostatische Hypotonie können die Reaktionsgeschwindigkeit des Patienten beeinträchtigen. Durch die Einnahme von Propafenon kann das Reaktionsvermögen so weit verändert werden, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies sollte besonders zu Beginn der Behandlung mit Propafenon sowie bei Änderungen der Medikation und im Zusammenwirken mit Alkohol berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schwindelgefühle, kardiale Überleitungsstörungen und Palpitationen.

Untenstehend aufgeführte Nebenwirkungen wurden nach der Häufigkeit ihres Auftretens wie folgt klassifiziert:

Sehr häufig	(≥1/10)
Häufig	(≥1/100, <1/10)
Gelegentlich	(≥1/1.000, <1/100)
Selten	(≥1/10.000, <1/1.000)
Sehr selten	(<1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb der Häufigkeitsgruppierungen sind die Nebenwirkungen, soweit beurteilbar, dem Schweregrad entsprechend absteigend geordnet.

Systemorganklasse	***Sehr Häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie	Agranulozytose Leukopenie Granulozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems				Hypersensitivitätsreaktionen[1]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Angst Schlafstörungen	Albträume	Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl[2]	Kopfschmerzen Dysgeusie	Synkopen Ataxie Parästhesien	Konvulsionen Extrapyramidale Symptome Unruhe
Augenerkrankungen		Sehstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Herzerkrankungen	kardiale Überleitungsstörungen[3] Palpitation	Sinusbradykardie Bradykardie Tachykardie Vorhofflattern	ventrikuläre Tachykardie Arrhythmien[4]	Kammerflimmern Herzinsuffizienz[5] verminderte Herzfrequenz
Gefäßerkrankungen			Hypotonie	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen Erbrechen Übelkeit Durchfall Verstopfung Mundtrockenheit	Blähungen Flatulenz	Brechreiz Verdauungsstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen		Abnormale Leberfunktion[6]		Leberzellschäden Cholestase Hepatitis Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Urtikaria Pruritus Exanthem Erythem	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Lupus-artiges Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erektile Dysfunktion	verminderte Spermienzahl[7]
Allgemeine Erkrankungen		Brustschmerzen Asthenie Müdigkeit Pyrexie		

1 Mögliche Symptome: Cholestase, veränderte Blutwerte, Ausschlag
2 Ohne Vertigo
3 Inkludiert sinuatrialen (SA-)Block, atrioventrikulären (AV-)Block und intraventrikulären-Block
4 Propafenon kann mit proarrhythmogenen Effekten assoziiert werden, die sich in einer Erhöhung der Herzfrequenz (Tachykardie) oder Kammerflimmern manifestieren. Einige dieser Arrhythmien können lebensbedrohlich sein und Wiederbelebungsmaßnahmen erforderlich machen.
5 Es kann zu einer Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz kommen.
6 Dieser Begriff beinhaltet abnormale Leberfunktionstests wie z.B. erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase und erhöhte alkalische Phosphatase im Blut.
7 Eine verminderte Spermienzahl ist nach Absetzen von Propafenon reversibel.

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 über das nationale Meldesys-

tem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung:

- ***Kardiale Symptome***
  Die toxischen Wirkungen von Propafenonhydrochlorid am Herzen äußern sich in Erregungsbildungs- und Erregungsleitungsstörungen wie PQ-Verlängerung, Verlängerung des QRS-Komplexes, Unterdrückung der Sinusknotenautomatie, AV-Blockierungen, Kammertachykardie, Kammerflattern und Kammerflimmern. Außerdem kann die Verminderung der Kontraktionskraft (negative Inotropie) zur Hypotonie bis zum kardiogenen Schock führen.
- ***Extrakardiale Symptome***
  Häufig können Kopfschmerzen, Schwindelzustände, Sehstörungen, Parästhesien, Tremor, Übelkeit, Obstipation und Mundtrockenheit auftreten.In extrem seltenen Fällen wurde Überdosierung über Konbvulsionen berichtet. Todesfälle können auch auftreten.
  Bei schweren Intoxikationen kann es zu tonisch-klonischen Krampfanfällen, Parästhesien, Somnolenz, Koma und Atemstillstand kommen.

Therapie bei einer Überdosierung:

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 Elektrotherapie, 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 hochdosiert, 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. Adrenalindauertropf.
    Die Tropfgeschwindigkeit richtet sich nach der klinischen Wirkung.
  - bei zerebralen 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.

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

Symptomatische intensivmedizinische Maßnahmen. Eliminationsversuche mit Hämoperfusion 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.
ATC-Code: C01BC03.
Propafenonhydrochlorid ist ein Antiarrhythmikum (Klasse Ic nach Vaughan Williams), das membranstabilisierende Eigenschaften besitzt. Es blockiert den schnellen Natrium- Einwärtsstrom und verlangsamt so den Anstieg des Aktionspotentials (negativ dromotrop). Die Verlangsamung der Erregungsleitung wirkt im Sinne einer Frequenzerniedrigung normotoper und auch ektoper Schrittmacherzentren; die atrioventrikuläre und die intraventrikuläre Erregungsleitung werden verzögert. Die Substanz verlängert die Überleitungs- und Refraktärzeit in allen Bereichen des Myokards, wobei der Effekt auf die intrakardiale Überleitung und das His-Purkinje-System besonders ausgeprägt erscheint.
Darüber hinaus wurde in klinischen Untersuchungen ein Betarezeptoren-blockierender Effekt nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Verteilung

Propafenon verteilt sich rasch. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 1,9 bis 3,0 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Propafenon ist konzentrationsabhängig und sinkt von 97,3% bei 0,25 ng/ml auf 81,3% bei 100 ng/ml ab.

Biotransformation und Elimination

Es gibt zwei genetisch determinierte Wege der Propafenon-Metabolisierung. Bei über 90% der Patienten wird das Arzneimittel bei einer Eliminationshalbwertszeit von 2 bis 10 Stunden rasch und extensiv metabolisiert (schnelle Metabolisierer). Diese Patienten metabolisieren Propafenon in 2 aktive Metaboliten: 5-Hydroxypropafenon, das durch CYP2D6 gebildet wird, und N-depropylpropafenon (Norpropafenon), das sowohl durch CYP3A4 als auch durch CYP1A2 gebildet wird. Bei weniger als 10% der Patienten ist der Propafenon-Metabolismus langsamer, weil der 5-Hydroxy-Metabolit nicht oder nur minimal gebildet wird (langsame Metabolisierer). Die geschätzte Propafenon Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen zwei und zehn Stunden bei schnellen Metabolisierern und zwischen 10 und 32 Stunden bei langsamen Metabolisierern. Die Propafenon-Clearance beträgt 0,67 bis 0,81 l/h/kg.
Da nach 3 – 4 Tagen ein Steady-State Plasmaspiegel erreicht wird, kann die empfohlene Dosierung unabhängig vom metabolischen Status (langsame oder schnelle Metabolisierer) für alle Patienten gleich erfolgen.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei schnellen Metabolisierern resultiert der sättigbare Hydroxylierungs-Pfad (CYP2D6) in einer nichtlinearen Pharmakokinetik. Bei langsamen Metabolisierern ist die Pharmakokinetik linear.

Inter/Intra-individuelle Variabilität

Bei Propafenonhydrochlorid besteht eine ausgeprägte individuelle pharmakokinetische Variabilität. Die große Variabilität der Plasmakonzentrationen erfordert eine vorsichtige Dosistitration bei aufmerksamer Beobachtung klinischer und elektrokardiographischer Hinweise auf eine Toxizität.

Besondere Patientengruppen:

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion war die Exposition gegenüber Propafenon sehr variabel und unterschied sich nicht signifikant von gesunden, jüngeren Patienten. Die Exposition gegenüber 5-Hydroxypropafenon war vergleichbar, aber die Exposition gegenüber Propafenonglucuroniden war doppelt so hoch.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung war die Exposition gegenüber 5-Hydroxypropafenon vergleichbar mit jener von gesunden Kontrollen, während eine Akkumulation der Glucuronid-Metaboliten beobachtet wurde. Propafenon sollte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung vorsichtig angewendet werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Propafenon zeigte nach oraler Aufnahme eine erhöhte Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit bei Patienten mit Leberfunktionsstörung. Die Dosierung muss bei Patienten mit Lebererkrankungen entsprechend angepasst werden.

Pädiatrische Population

Die (scheinbare) Propafenon-Clearance bei Neugeborenen und Kindern von 3 Tagen bis 7,5 Jahren rangierte zwischen 0,13 bis 2,98 l/h/kg nach intravenöser und oraler Anwendung ohne klaren Zusammenhang zum Alter. Bei 47 Kindern im Alter von 1 Tag bis 10,3 Jahren (Median 2,2 Monate) waren Steady-State-Konzentrationen nach oraler Propafenon-Aufnahme bei Kindern, die älter als 1 Jahr waren um 45% höher im Ver-

gleich zu Kindern, die jünger als 1 Jahr waren. Obwohl es große interindividuelle Unterschiede gab, scheint für eine Dosisanpassung das EKG Monitoring besser geeignet zu sein, als die Überwachung der Propafenon-Plasmakonzentrationen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

In Versuchen zur subchronischen/chronischen Toxizität kam es bei Affen, Kaninchen und Hunden, nicht aber bei Ratten, nur im toxischen intravenösen Dosisbereich zu unregelmäßig auftretenden, reversiblen Spermatogenesestörungen.

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität bei oraler Applikation traten diese Effekte nicht auf.

Beim Menschen wurde in Einzelfällen eine reversible Abnahme der Anzahl von Spermatozyten beobachtet.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Propafenon 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 geeigneten Tierspezies (Ratte und Maus) lieferten keine Anhaltspunkte für ein tumorerzeugendes Potential von Propafenon.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In Tierversuchen an Ratten und Kaninchen erwies sich Propafenon bei hoher Dosierung (10- und 40-fache humane Maximaldosis) als embryotoxisch. In beiden Tierarten konnte kein teratogener Effekt festgestellt werden. Bei Verabreichung an Ratten während der Fetalentwicklung und Laktation kam es bei 6-facher humaner Maximaldosis zu einer dosisabhängigen Erhöhung der maternalen und neonatalen Mortalität sowie zu einer verzögerten Gewichtsentwicklung und zu reduzierter physiologischer Entwicklung der Neugeborenen. Es liegen beim Menschen keine Untersuchungen über mögliche Langzeitfolgen einer prä- oder postnatalen Exposition vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glukose-Monohydrat,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Eine Mischung mit physiologischer Natriumchloridlösung sollte unterbleiben, da es potentiell zu Ausfällungen kommen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht unter 15°C und nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Weißglasampullen (I) zu 20 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine.

7. Inhaber der Zulassung

BGP Products Ges.m.b.H., 1230 Wien

8. Zulassungsnummer

17.435

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. November 1983 / 11. Dezember 2012

10. Stand der Information

Jänner 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig.