

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rytmonorm®,
70 mg/20 ml, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Propafenonhydrochlorid
1 Ampulle mit 20 ml Injektionslösung enthält 70 mg Propafenonhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile:
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

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 Notfallausrüstung 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. drei 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 unter EKG- und Blutdruckkontrolle individuell festgelegt werden. Es gelten folgende Richtdosen:

Die Einzeldosis beträgt 1 mg/kg Körpergewicht (entsprechend einer Ampulle mit 20 ml bei Patienten mit einem Körpergewicht um 70 kg).

Häufig kann die erwünschte therapeutische Wirkung bereits mit einer Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht (entsprechend 10 ml bei Patienten mit einem Körpergewicht um 70 kg) erzielt werden.

Falls erforderlich, kann die Einzeldosis auf 2 mg/kg Körpergewicht (entsprechend 40 ml bei Patienten mit einem Körpergewicht um 70 kg) erhöht werden.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort zu verwenden.

Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Kurzzeitinfusion

Als Kurzzeitinfusion (1 bis 3 Stunden) wird Rytmonorm in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/Minute verabreicht.

Langzeitinfusion

Bei Langzeitinfusion ist im Allgemeinen eine Tageshöchstdosis von 560 mg (entsprechend 160 ml) ausreichend.

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 bis 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 Rytmonorm eingestellt werden.

Art der Anwendung

Die Behandlung ist bei aufmerksamer Beobachtung des Patienten und unter EKG- und Blutdruckkontrolle mit möglichst niedriger Dosis zu beginnen.

Die intravenöse Injektion sollte langsam, innerhalb von 3 bis 5 Minuten, erfolgen.

Der Abstand zwischen zwei Injektionen sollte nicht weniger als 90 bis 120 Minuten betragen. Tritt eine Verlängerung der QRS-Dauer oder der frequenzabhängigen QT-Zeit um mehr als 20 % auf, ist die Injektion sofort zu unterbrechen.

Bei der Dauerinfusion ist eine besonders sorgfältige EKG- (QRS-Dauer, PR-Dauer und QT_c-Zeit) und Kreislaufkontrolle erforderlich.

Die Mischung für die Infusion sollte in 5%iger Glucose- oder Fructoselösung erfolgen.

Eine Mischung mit physiologischer Natriumchlorid-Lösung ist wegen möglicher Ausfällungen zu vermeiden.

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

Männliche Patienten sollten bei intravenöser Anwendung nicht länger als eine Woche mit Rytmonorm behandelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Rytmonorm darf nicht eingenommen werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Propafenonhydrochlorid 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 drei 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie andere Antiarrhythmika kann Propafenon proarrhythmische Effekte verursachen, wie z.B. das Auftreten von neuen oder die Verschlechterung bestehender Arrhythmien (siehe Abschnitt 4.8). Es ist notwendig, dass jeder Patient, bei dem Rytmonorm angewendet wird, vor und während der Behandlung elektrokardiographisch und klinisch untersucht wird, um zu bestimmen, ob die Wirkung von Rytmonorm 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 Anwendung von Propafenon kann bei zuvor asymptomatischen Trägern des Brugada-Syndromes zu einer Manifestation des Syndromes führen oder Brugada-artige Veränderungen des Elektrokardiogrammes (EKGs) provozieren. Nach Beginn der Behandlung mit Propafenon 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 Rytmonorm behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit einer Atemwegsobstruktion, z. B. Asthma, sollte Propafenon aufgrund seiner Betablocker-Eigenschaften nur mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Injektionslösung ist aufgrund der Darreichungsform und hohen Konzentration der Lösung für eine Anwendung bei Kindern nicht geeignet.

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 dieser Arzneimittel 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. Betarezeptorenblocker, 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-Plasmapkonzentration beobachtet. Bei Anzeichen entsprechender Überdosierungsercheinungen der jeweiligen Substanzen sollten gegebenenfalls die Plasmapkonzentrationen bestimmt und nötigenfalls die Dosen reduziert werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung 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-Plasmapkonzentration) die Wirkung von Propafenonhydrochlorid verstärkt werden. Falls Rytmonorm 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 Plasmapkonzentration dieser Arzneimittel erhöht werden.

Wegen des Risikos erhöhter Plasmapkonzentrationen 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-Plasmapkonzentration) 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 Effektes 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 Isoenzym CYP3A4 bekannt. Während gleichzeitiger chronischer Anwendung von Phenobarbital sollte die Therapie mit Propafenonhydrochlorid überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Propafenonhydrochlorid und selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (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 Propafenon die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel erhöhen und damit die Prothrombin-Zeit verlängern kann. Die Dosis dieser Arzneimittel sollte falls nötig angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob das Ausmaß der Wechselwirkungen bei Kindern gleich ist wie bei Erwachsenen.

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. Rytmonorm 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 Rytmonorm 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 4 zeigt die während klinischer Studien sowie die nach Beginn der Vermarktung von Propafenon gemeldeten Nebenwirkungen.

Die Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise im Zusammenhang mit der Anwendung von Propafenon stehen, werden nach Organsystemklasse und Häufigkeit geordnet aufgeführt; dabei gilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$) sowie nicht bekannt (Häufigkeiten aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitsgruppen wurden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere sortiert, sofern diese bestimmt werden kann.

Siehe Tabelle auf Seite 4.

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

• 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, Kammetachykardie, Kammerflattern, Kammerflimmern und Herzstillstand. Außerdem kann die Verminderung der Kontraktionskraft (negative Inotropie) zur Hypotonie bis zum kardiogenen Schock führen.

• Extrakardiale Symptome

Metabolische Azidose, Kopfschmerzen, Schwindelzustände, Sehstörungen, Parästhesien, Tremor, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit und Krampfanfälle wurden bei Überdosierung berichtet. In sehr seltenen Fällen wurde bei Überdosierung über Krampfanfälle berichtet. Bei schweren Intoxikationen kann es zu klonisch-tonischen 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 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 bis 1 mg i.v., Adrenalin 0,5 bis 1 mg i.v., evtl. Adrenalinlängerdauer-tropf. 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 bis 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 bis 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

Pharmakodynamische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse IC nach Vaughan Williams

ATC-Code: C01BC03

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkung

Propafenonhydrochlorid ist ein Antiarrhythmikum mit membranstabilisierender, den Natriumkanal blockierender 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-Syndrom (WPW-Syndrom) verlängert Propafenonhydrochlorid die Refraktärzeiten der akzessorischen Bahnen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Verteilung

Propafenon verteilt sich schnell. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt 1,9 bis 3,0 l/kg. Die Plasmaeiweißbindung ist konzentrationsabhängig und sinkt von 97,3 % bei 0,25 µg/ml auf 81,3 % bei 100 µg/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 bis 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 bis 10 Stunden für „extensiv“ metabolisierende Patienten und 10 bis 32 Stunden für langsam metabolisierende Patienten.

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

Ein Steady State wird nach 3 bis 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/Nicht-Linearität

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 Dosis titration mit enger Aufmerksamkeit für Anzeichen einer klinischen und elektrokardiographischen Toxizität.

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Nicht bekannt (aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
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	Akute generalisierte exanthematische Pustulose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Lupus-artiges Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erektiler 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 Propafenon 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 Propafenon reversibel.

Therapeutische Plasmakonzentrationen liegen bei 100 bis 1500 ng/ml.

Schwangerschaft/Stillzeit

Es wurde nachgewiesen, dass Propafenonhydrochlorid beim Menschen die Placentaschranke 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 unterschiedlich 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 Propafenonhydrochlorid mit Vorsicht angewendet werden.

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 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

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.

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.

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 sensitiveren Spezies bei 15 mg/kg/Tag lag. Im maternal-toxischen Dosisbereich trat eine erhöhte

	Testpräparat 150 mg, Filmtabletten	Testpräparat 300 mg, Filmtabletten	Referenzpräparat 300 mg, Lösung
maximale Plasmakonzentration (C_{max})*:	18,08 [ng/ml] (7,7–52,1)	87,1 [ng/ml] (14,4–425,7)	300,6 [ng/ml] (128,1–586,4)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max})**:	3,0 [h] (1,5–3,0)	3,0 [h] (1,3–3,0)	1,0 [h] (0,8–1,5)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC)*:	87,83 [ng/ml] (29,4–221,8)	391,4 [ng/ml] (95,9–1434,9)	1001,4 [ng/ml] (447,1–1660,2)

Angabe der Werte als geometrisches Mittel* bzw. Median** und Range ().

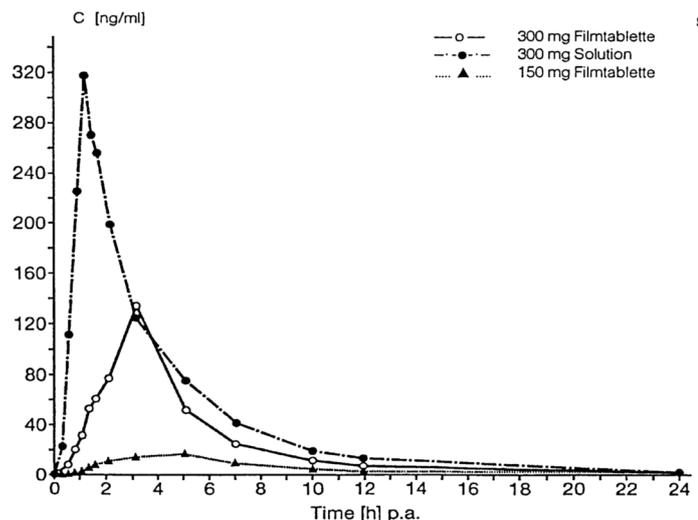


Abb. 1: Mittlere Plasmakonzentrations-Zeitverläufe (als Propafenonhydrochlorid) nach Gabe von 1 Rytmonorm 150 mg, Filmtablette, 1 Rytmonorm 300 mg, Filmtablette, bzw. 300 mg Propafenonhydrochloridlösung, n=8.

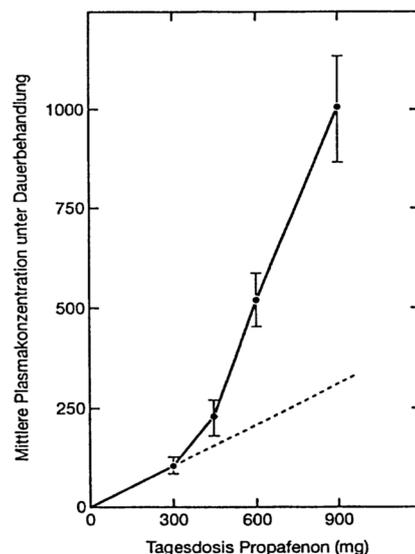


Abb. 2: Beziehung zwischen Tagesdosis und mittleren Plasmakonzentrationen unter Dauerbehandlung. Bei linearer Kinetik müssten die entsprechenden Werte auf der gestrichelten Linie liegen. Punkte und Balken geben den arithmetischen Mittelwert und seine Standardabweichung an.

Neugeborenensterblichkeit auf. Es liegen beim Menschen keine Untersuchungen über mögliche Langzeitfolgen einer prä- oder postnatalen Exposition vor.

5.4 Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1981 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung von Rytmonorm 150 mg, Filmtabletten, und Rytmonorm 300 mg, Filmtabletten, an 8 Probanden ergab im Vergleich zu einer 300-mg-Propafenonhydrochloridlösung die nachstehenden Werte (Abb. 1 auf Seite 5). Die Unterschiede in der relativen Bioverfügbarkeit ergeben sich aus den besonderen chemisch-physikalischen Eigenschaften und der spezifischen Sättigungskinetik des Wirkstoffes. Entsprechend wurde die Bioäquivalenz von Rytmonorm 10 mg, überzogene Tablette, in äquivalenter Dosis zu Rytmonorm 300 mg, Filmtabletten, geprüft und bestätigt.

Abbildung 2 auf Seite 5 zeigt die mittleren Plasmakonzentrationen bei Patienten unter Dauerbehandlung in einem Dosierungsbereich von 2 × 150 mg bis 3 × 300 mg.

Siehe Tabelle auf Seite 5

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1,076 g Glucose-Monohydrat für Injektionszwecke zur Herstellung der Blutisotonie, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Rytmonorm, Injektionslösung, darf nicht mit physiologischer Natriumchloridlösung gemischt werden, da temperatur- und konzentrationsabhängige Ausfällungen auftreten können. Zur Langzeitinfusion sind Glucose- oder Fructoselösungen (5 %) geeignet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Rytmonorm, Injektionslösung, soll zwischen 15 und 25 °C gelagert bzw. aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit	5 Ampullen
Klinikpackung mit	5 Ampullen
Klinikpackung mit	20 (4 × 5) Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

343.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06.08.1981/18.02.2005

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt