

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Propafenon Accord 150 mg Filmtabletten  
Propafenon Accord 300 mg Filmtabletten

### 2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Propafenon Accord 150 mg Filmtabletten:

Jede Filmtablette enthält 150 mg Propafenonhydrochlorid.

Propafenon Accord 300 mg Filmtabletten:

Jede Filmtablette enthält 300 mg Propafenonhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3 DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Propafenon Accord 150 mg Filmtabletten:

Weiß bis gebrochen weiß, runde, beidseitig gewölbte Filmtabletten, ca. 9,05 mm × 3,75 mm, mit beidseitig glatter Oberfläche.

Propafenon Accord 300 mg Filmtabletten:

Weiß bis gebrochen weiß, runde, beidseitig gewölbte Filmtabletten, ca. 11,15 mm × 5,05 mm, mit einer Bruchrille auf der einen Seite und glatter Oberfläche auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4 KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische und behandlungsbedürftige supraventrikuläre Tachyarrhythmien (wie zum Beispiel AV-junktionale Tachykardien, supraventrikuläre Tachykardien bei Patienten mit Wolff-Parkinson-White-Syndrom oder paroxysmales Vorhofflimmern).

- Schwere symptomatische ventrikuläre Tachyarrhythmien, wenn diese nach Einschätzung des Arztes lebensbedrohlich sind.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die Behandlung mit Propafenon Accord Filmtabletten muss unter Krankenhausbedingungen durch einen in der Behandlung von Arrhythmien erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Die Ermittlung der individuellen Erhaltungsdosis muss unter kardiologischer Überwachung mit EKG- und wiederholter Blutdruckkontrolle (Einstellungsphase) erfolgen.

Bei Patienten, bei denen eine deutliche Verbreiterung des QRS-Komplexes oder ein AV-Block zweiten oder dritten Grades auftritt, ist eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen.

Bei Verlängerung des QRS-Intervalls um mehr als 20% muss die Dosis reduziert oder die Therapie bis zur Normalisierung des EKG ausgesetzt werden.

Bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien ist zu Beginn der Behandlung mit Propafenon eine engmaschige kardiovaskuläre Überwachung erforderlich. Bei allen Patienten müssen während der Behandlung in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden (z.B. standardmäßiges 12-Kanal-EKG einmal monatlich, Langzeit-EKG alle drei Monate und Belastungs-EKG nach Bedarf).

#### Erwachsene

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von rund 70 kg wird für die Einstellungsphase und die Erhaltungsbehandlung eine Tagesdosis von 450 bis 600 mg Propafenonhydrochlorid, aufgeteilt auf zwei bis drei Einzelgaben pro Tag, empfohlen. Gelegentlich ist eine Steigerung der Tagesdosis auf 900 mg Propafenonhydrochlorid erforderlich. Bei geringerem Körpergewicht ist die Tagesdosis entsprechend zu reduzieren. Dosissteigerungen dürfen erst nach einer Behandlungsdauer von drei bis vier Tagen versucht werden.

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern hat sich für die Einstellungsphase und die Erhaltungsbehandlung eine durchschnittliche Tagesdosis von 10 bis 20 mg Propafenonhydrochlorid pro kg Körpergewicht, aufgeteilt auf drei bis vier Einzelgaben, bewährt.

Die Darreichungsform von Propafenon Accord 150 mg Filmtabletten / Propafenon Accord 300 mg Filmtabletten ist für Kinder mit einem Körpergewicht unter 45 kg nicht geeignet.

Dosissteigerungen dürfen erst nach einer Behandlungsdauer von drei bis vier Tagen versucht werden.

Die Ermittlung der individuellen Erhaltungsdosis muss unter kardiologischer Überwachung mit EKG- und wiederholter Blutdruckkontrolle (Einstellungsphase) erfolgen.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten oder Patienten mit relevant eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (linksventrikuläres Auswurfvolumen unter 35%) oder struktureller myokardialer Erkrankung muss die Behandlung schrittweise und besonders vorsichtig mit kleinen, ansteigenden Dosen eingeleitet werden. Gleiches gilt für die Erhaltungstherapie. Eine eventuell erforderliche Dosissteigerung darf erst nach fünf bis acht Behandlungstagen erfolgen.

#### Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion

Die Dosis muss den individuellen Bedürfnissen des Patienten angepasst werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion können therapeutische Standarddosen zu einer Kumulation des Wirkstoffs führen. Unter EKG-Kontrolle und Überwachung der Plasmakonzentration können jedoch auch solche Patienten gut mit Propafenonhydrochlorid eingestellt werden.

#### Art der Anwendung

Wegen ihres bitteren Geschmacks und der lokalanästhetischen Wirkung von Propafenon müssen die Filmtabletten nach einer Mahlzeit im Ganzen (ungelutscht und unzerkaut) mit Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Bekanntes Brugada-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
- Signifikante strukturelle Herzerkrankungen wie:
  - Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate
  - unkontrollierte kongestive Herzinsuffizienz mit linksventrikulärem Auswurfvolumen unter 35%
  - nicht Arrhythmie-bedingter kardiogener Schock
  - schwere symptomatische Bradykardie
  - Sinusknotendysfunktion, Vorhofleitungsstörungen, AV-Block II. Grades oder höhergradig, Schenkelblock oder distaler Block ohne künstlichen Schrittmacher
  - schwere Hypotonie
- Manifeste Störungen des Elektrolythaushalts (z. B. Kaliumstoffwechselstörungen)
- Schwere obstruktive Lungenerkrankung
- Myasthenia gravis
- Gleichzeitige Behandlung mit Ritonavir

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Wie andere Antiarrhythmika kann auch Propafenon proarrhythmische Effekte hervorrufen, d. h. es kann neue Arrhythmien verursachen oder bereits bestehende verschlimmern (siehe Abschnitt 4.8). Es ist wichtig, dass alle Patienten vor und während der Gabe von Propafenon elektrokardiographisch und klinisch untersucht werden, um festzustellen, ob das Ansprechen auf Propafenon eine fortgesetzte Behandlung rechtfertigt.

Propafenon kann bei zuvor asymptomatischen Trägern des Brugada-Syndroms zu einer Manifestation des Syndroms oder zu Brugada-artigen Veränderungen im EKG führen. Nach Beginn der Behandlung mit Propafenon ist ein EKG durchzuführen, um Veränderungen, die auf ein Brugada-Syndrom hinweisen, auszuschließen.

Propafenonhydrochlorid kann die Pacing- und Sensingschwelle von künstlichen Herzschrittmachern verändern. Herzschrittmacher müssen während der Therapie überprüft und gegebenenfalls neu programmiert werden.

Bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz müssen Anzeichen einer Herzinsuffizienz vor der Gabe von Propafenon unter Kontrolle gebracht werden.

Die schwach negative inotrope Wirkung von Propafenon kann bei Patienten mit Prädisposition für Herzinsuffizienz von Bedeutung sein.

Es besteht die Möglichkeit einer Umwandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern in Vorhofflattern mit begleitendem 2:1- oder 1:1-Überleitungsblock; dies kann zu einer höheren Herzfrequenz (z.B. >180 Schläge pro Minute) führen (siehe Abschnitt 4.8).

Wie unter anderen Antiarrhythmika der Klasse Ic kann bei Patienten mit signifikanter struktureller Herzerkrankung eine Prädisposition für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bestehen. Propafenon ist daher bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund des Betablocker-Effekts ist bei der Behandlung von Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen (z.B. Asthma) besondere Vorsicht geboten. Bei Patienten mit schweren obstruktiven Lungenerkrankungen ist Propafenon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Dieses Arzneimittel enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lokalanästhetika (z.B. bei Herzschrittmacherimplantation, chirurgischen oder zahnärztlichen Maßnahmen) sowie von anderen Arzneimitteln, die die Herzfrequenz und/oder die myokardiale Kontraktilität hemmen (wie z. B. Betablocker, trizyklische Antidepressiva) kann es zur Verstärkung von Nebenwirkungen kommen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Propafenon und Lidocain wurden keine signifikanten Effekte auf die Pharmakokinetik beider Wirkstoffe beobachtet. Es wurde jedoch über ein erhöhtes Risiko zentralnervöser Nebenwirkungen von Lidocain bei gleichzeitiger Anwendung von Propafenon und Lidocain berichtet.

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

Erhöhte Plasmaspiegel von Propafenon können auftreten, wenn Propafenon gleichzeitig mit SSRI wie Fluoxetin oder Paroxetin angewendet wird. Bei extensiven Metabolisierern erhöht die gleichzeitige Gabe von Propafenon und Fluoxetin die  $C_{max}$  und die AUC von S-Propafenon um 39% bzw. 50% und die  $C_{max}$  und die AUC von R-Propafenon um 71% bzw. 50%. Daher können niedrigere Dosen Propafenon ausreichend sein, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen.

Eine engmaschige Kontrolle des Gerinnungsstatus wird bei Patienten empfohlen, die gleichzeitig orale Antikoagulanzen (z. B. Phenprocoumon, Warfarin) anwenden, da Propafenon die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel erhöhen und damit die Prothrombin-Zeit verlängern kann. Die Dosis dieser Arzneimittel muss ggf. angepasst werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Propafenonhydrochlorid mit Arzneimitteln, die durch CYP2D6 metabolisiert werden (wie z.B. Venlafaxin), kann zu erhöhten Spiegeln dieser Arzneimittel führen.

Arzneimittel, die CYP2D6, CYP1A2 und CYP 3A4 hemmen ,z.B. Ketoconazol, Cimetidin Chinidin, Erythromycin und Grapefruitsaft, können zu einem Anstieg des Propafenonspiegels führen. Wenn Propafenon zusammen mit Hemmern dieser Enzyme angewendet wird, müssen die Patienten engmaschig kontrolliert werden und die Dosis muss entsprechend angepasst werden.

Eine Kombinationstherapie von Amiodaron und Propafenonhydrochlorid kann die Erregungsleitung und Repolarisation beeinflussen und zu Störungen mit der Gefahr von Proarrhythmien führen. Eine Dosisanpassung beider Wirkstoffe in Abhängigkeit vom therapeutischen Ansprechen kann erforderlich sein.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Propafenon und Phenobarbital und/oder Rifampicin (CYP3A4-Induktoren) kann die antiarrhythmische Wirkung von Propafenon aufgrund einer Reduktion der Propafenon-Plasmaspiegel vermindert sein. Bei gleichzeitiger chronischer Gabe von Phenobarbital und/oder Rifampicin muss daher das Ansprechen auf die Behandlung mit Propafenonhydrochlorid beobachtet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Propafenon und Muskelrelaxanzien kann die muskelrelaxierende Wirkung verstärken.

Die gleichzeitige Anwendung von Propafenon und Narkotika oder Neuroleptika (wie Thioridazin) könnte die kardiodepressorische Wirkung verstärken.

### **Spezielle Patientengruppen**

#### Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen in gleichem Ausmaß auftreten wie bei Erwachsenen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft:

Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor. Propafenon darf in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Es ist bekannt, dass Propafenon beim Menschen die Plazentaschranke passiert. Es wurde berichtet, dass die Konzentration von Propafenon im Nabelschnurblut rund 30 % der Konzentration im mütterlichen Blut beträgt.

#### Stillzeit:

Es wurde nicht untersucht, ob Propafenon beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Begrenzte Daten weisen jedoch darauf hin, dass Propafenon möglicherweise mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Propafenon darf daher bei stillenden Müttern nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

Verschwommensehen, Schwindel, Müdigkeit und orthostatische Hypotonie können die Reaktionsgeschwindigkeit des Patienten und seine Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Dies ist besonders zu Beginn der Behandlung mit Propafenon sowie bei Änderungen der Medikation und in Zusammenwirkung mit Alkohol zu berücksichtigen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten und insgesamt sehr häufig auftretenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung von Propafenon sind Schwindelgefühle, kardiale Erregungsleitungsstörungen und Palpitationen.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle zeigt Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach der Marktzulassung unter Propafenon aufgetreten sind.

Nebenwirkungen, die zumindest möglicherweise mit Propafenon in Zusammenhang stehen, sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit entsprechend folgender Definition aufgelistet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder

Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben, sofern dieser eingeschätzt werden konnte.

<b>Systemorganklassen</b>	<b>Sehr häufig ≥ 1/10</b>	<b>Häufig ≥ 1/100 bis &lt; 1/10</b>	<b>Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis &lt; 1/100</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie	Agranulozytose Leukopenie Granulozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit <sup>1</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Angst Schlafstörungen	Alpträume	Verwirrheitszustand
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel <sup>2</sup>	Kopfschmerzen Dysgeusie	Synkope Ataxie Parästhesie	Konvulsionen Extrapyramidale Symptome Unruhe
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel	
Herzerkrankungen	Kardiale Erregungsleitungsstörungen <sup>3</sup> Palpitationen	Sinusbradykardie Bradykardie Tachykardie Vorhofflattern	Ventrikuläre Tachykardie Arrhythmie <sup>4</sup>	Kammerflimmern Herzinsuffizienz <sup>5</sup> Verminderte Herzfrequenz
Gefäßerkrankungen			Hypotonie	Orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen Erbrechen Übelkeit Diarrhö	Aufgetriebener Bauch Blähungen	Würgereiz Magen-/Darmstörungen

		Obstipation Mundtrockenheit		
Leber- und Gallenerkrankungen		Störungen der Leberfunktion <sup>6</sup>		Leberzellschäden Cholestase Hepatitis Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Urtikaria Pruritus Hautausschlag Erythem	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Lupus-ähnliches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion	Verminderte Spermienzahl <sup>7</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen im Brustraum Asthenie Erschöpfung Pyrexie		

<sup>1</sup> Kann sich in Cholestase, Dyskrasien des Blutes und Ausschlag manifestieren.

<sup>2</sup> Ohne Vertigo.

<sup>3</sup> Einschließlich sinuatrialer, atrioventrikulärer und intraventrikulärer Block.

<sup>4</sup> Propafenon kann mit proarrhythmischen Effekten assoziiert sein, die sich in einer Erhöhung der Herzfrequenz (Tachykardie) oder Kammerflimmern manifestieren. Einige dieser Arrhythmien können lebensbedrohlich sein und Reanimationsmaßnahmen erforderlich machen, um einen potenziell tödlichen Ausgang zu verhindern.

<sup>5</sup> Eine vorbestehende Herzinsuffizienz kann sich verschlechtern.

<sup>6</sup> Dieser Begriff beinhaltet abnormale Leberfunktionstests wie erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase und erhöhte alkalische Phosphatase im Blut.

<sup>7</sup> Eine Verminderung der 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 Meldesystem 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:

Myokardiale Symptome: Die Effekte einer Überdosierung mit Propafenon manifestieren sich im Myokard in Form von Störungen der Erregungsbildung und Erregungsleitung, wie Verlängerung der PQ-Zeit, Verbreiterung des QRS-Komplexes, Unterdrückung der Sinusknotenautomatie, AV-Block, ventrikuläre Tachykardie, Kammerflattern, Kammerflimmern und Herzstillstand. Eine Verminderung der Kontraktilität des Herzens (negative Inotropie) kann Hypotonie hervorrufen, die in schweren Fällen zu einem kardiovaskulären Schock führen kann.

Nicht-kardiale Anzeichen und Symptome: Metabolische Acidose, Kopfschmerzen, Schwindel, Verschwommensehen, Parästhesien, Tremor, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit und Konvulsionen berichtet. Todesfälle wurden ebenfalls berichtet.

Bei schweren Intoxikationen kann es zu tonisch-klonischen Krampfanfällen, Parästhesien, Somnolenz, Koma und Atemstillstand kommen.

### Behandlung:

Zusätzlich zu den allgemeinen Notfallmaßnahmen müssen die Vitalfunktionen des Patienten intensivmedizinisch überwacht und gegebenenfalls korrigiert werden.

Sowohl Defibrillation als auch die Infusion von Dopamin und Isoprenalin haben sich zur Kontrolle des Herzrhythmus und Blutdrucks als wirksam erwiesen. Krampfanfälle konnten durch intravenös verabreichtes Diazepam gelindert werden. Es können generelle unterstützende Maßnahmen wie mechanische Beatmung und externe Herzmassage erforderlich sein.

Versuche zur Elimination mittels Hämo-perfusion sind nur von begrenzter Wirksamkeit. Aufgrund der starken Proteinbindung (> 95%) und des großen Verteilungsvolumens ist eine Hämodialyse im Falle einer Überdosierung unwirksam.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Propafenonhydrochlorid ist ein Antiarrhythmikum (Klasse Ic nach Vaughan-Williams). Es wirkt stabilisierend auf die Herzmembranen, verringert den schnellen Einstrom von Natriumionen und reduziert so die Depolarisationsgeschwindigkeit. Es verlangsamt die Erregungsleitung im Atrium, im AV-Knoten und besonders im His-Purkinje-System.

Gleichzeitig wird die Spontanerregung durch Erhöhung der myokardialen Reizschwelle reduziert und die elektrische Erregbarkeit des Myokards durch Erhöhung der ventrikulären Fibrillationsschwelle verringert.

Die Erregungsleitung über die akzessorischen Bahnen, wie etwa beim WPW-Syndrom, wird entweder durch Verlängerung der Refraktärzeit oder durch Blockade der Erregungsleitungsbahn gehemmt.

Daneben hat Propafenon eine moderate betablockierende Wirkung.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

### Resorption

Propafenon wird nach oraler Applikation fast vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden zwei bis drei Stunden nach der Gabe von Propafenonhydrochlorid erreicht.

Propafenon unterliegt einer extensiven und sättigbaren präsystemischen Metabolisierung (CYP2D6 hepatischer First-pass Effekt), was zu einer von der Dosis und Darreichungsform abhängigen absoluten Bioverfügbarkeit führt.

In einer Single-Dose-Studie erhöhte Nahrung die maximale Plasmakonzentration und Bioverfügbarkeit, bei Mehrfachgabe von Propafenon kam es bei gesunden Probanden jedoch zu keiner signifikanten Änderung der Bioverfügbarkeit durch Nahrung.

### Verteilung

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

### Biotransformation und Elimination

Es bestehen zwei genetisch determinierte Wege der Propafenon-Metabolisierung. Bei über 90% der Patienten wird der Wirkstoff rasch und extensiv metabolisiert; die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2 bis 10 Stunden (extensive Metabolisierer). Diese Patienten metabolisieren Propafenon zu zwei aktiven 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 (schlechte Metabolisierer). Die geschätzte Eliminationshalbwertszeit von unverzögert freisetzendem Propafenon liegt bei extensiven Metabolisierern zwischen 2 und 10 Stunden und bei schlechten Metabolisierern zwischen 10 und 32 Stunden. Die Propafenon-Clearance beträgt 0,67 bis 0,81 l/h/kg.

Da nach 3 bis 4 Tagen ein Steady State erreicht wird, ist die empfohlene Dosierung unabhängig vom metabolischen Status (schlechte oder extensive Metabolisierer) für alle Patienten gleich.

### Linearität/Nicht-Linearität

Bei extensiven Metabolisierern resultiert der sättigbare Hydroxylierungs-Pfad (CYP2D6) in einer nicht-linearen Pharmakokinetik. Bei schlechten Metabolisierern ist die Pharmakokinetik von Propafenon linear.

### Inter-/intraindividuelle Variabilität

Bei Propafenonhydrochlorid besteht eine ausgeprägte individuelle pharmakokinetische Variabilität, die zum großen Teil auf den First-pass-Effekt in der Leber und die nicht-lineare Pharmakokinetik bei extensiven Metabolisierern zurückzuführen ist. Die große Variabilität der Blutkonzentrationen erfordert eine vorsichtige Dosistitration, wobei etwaige klinische und elektrokardiographische Hinweise auf eine Toxizität genau beobachtet werden müssen.

### **Besondere Patientengruppen:**

#### Ältere Patienten

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

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion war die Exposition gegenüber Propafenon und 5-Hydroxypropafenon mit der von gesunden Kontrollen vergleichbar; bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde jedoch eine Kumulation der Glucuronid-Metaboliten beobachtet. Bei Patienten mit Nierenerkrankung muss Propafenonhydrochlorid mit Vorsicht angewendet werden.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Propafenon zeigt bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nach oraler Gabe eine erhöhte Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit. Bei Patienten mit Lebererkrankungen muss die Dosierung entsprechend angepasst werden.

#### Kinder und Jugendliche

Die (scheinbare) Propafenon-Clearance bei Neugeborenen und Kindern von 3 Tagen bis 7,5 Jahren lag nach intravenöser und oraler Anwendung zwischen 0,13 und 2,98 l/h/kg; dabei bestand kein klarer Zusammenhang mit dem Alter.

Bei 47 Kindern im Alter von 1 Tag bis 10,3 Jahren (Median 2,2 Monate) waren die dosisnormalisierten Steady-State-Konzentrationen nach oraler Propafenon-Aufnahme bei Kindern über 1 Jahr um 45 % höher als bei Kindern unter 1 Jahr. Obwohl große interindividuelle Unterschiede bestanden, scheint eine EKG-Überwachung zur Dosisanpassung besser geeignet zu sein als die Kontrolle der Propafenon-Plasmakonzentrationen.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Maisstärke

Hypromellose E5

Mikrokristalline Cellulose

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat

Filmüberzug  
Talkum  
Hypromellose E5  
Titandioxid  
Macrogol 6000

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Keine.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Tabletten sind in Aluminium-PVC/PVdC-Blisterpackungen mit 20, 30, 60, 90 und 100 Filmtabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.  
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Vorschriften zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526KV Utrecht  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Propafenon Accord 150 mg Filmtabletten Z.Nr.: 137761  
Propafenon Accord 300 mg Filmtabletten Z.Nr.: 137762

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.07.2017  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.05.2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

11/2023

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig