



- 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**
 Propafenon HEXAL® 150 mg, Filmtabletten
 Propafenon HEXAL® 300 mg, Filmtabletten

Wirkstoff: Propafenonhydrochlorid

- 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Propafenon HEXAL 150 mg

1 Filmtablette enthält 150 mg Propafenonhydrochlorid.

Propafenon HEXAL 300 mg

1 Filmtablette enthält 300 mg Propafenonhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

- 3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Propafenon HEXAL 150 mg

Weißer, runder, gewölbter Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Propafenon HEXAL 300 mg

Weißer, runder, gewölbter Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe. Die Filmtablette kann in gleiche Dosen 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 Notfallausrüstung sowie der Möglichkeit einer Monitorkontrolle erfolgen. Während der Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden (z. B. in Abständen von 1 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.

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

Erwachsene

Für die Einstellungsphase und die Erhaltungsbehandlung 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.

Kinder

Bei Kindern hat sich für die Einstellungsphase und Erhaltungsbehandlung eine Tagesdosis von durchschnittlich 10 bis 20 mg Propafenonhydrochlorid pro kg Körpergewicht, verteilt auf 3 bis 4 Einzeldosen, bewährt.

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

Die Ermittlung der individuellen Erhaltungsdosis sollte unter kardiologischer Kontrolle mit mehrmaliger EKG- und Blutdruckkontrolle erfolgen (Einstellungsphase).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten oder Patienten mit relevanter eingeschränkter Herzleistung (linksventrikuläres Auswurfvolumen geringer als 35%) oder struktureller Herzerkrankung sollte die Behandlung schrittweise in kleinen, steigenden Dosen und mit besonderer Vorsicht eingeleitet werden. Das Gleiche gilt für die Erhaltungstherapie. Es wird empfohlen, eine therapeutisch notwendige Dosiserhöhung bei diesen Patienten erst nach etwa 5 bis 8 Tagen vorzunehmen.

peutisch 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 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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Propafenonhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekanntes Brugada Syndrom
- signifikante strukturelle Herzerkrankung, wie z. B.
 - Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate
 - unkontrollierte kongestive Herzinsuffizienz mit linksventrikulärem Output unter 35%
 - kardiogener Schock, außer hervorgerufen durch Arrhythmie
 - schwere symptomatische Bradykardie
 - vorliegende Sinusknotendysfunktion, Vorhoffleitungsstörungen, AV-Block II. Grades oder höhergradig, Schenkelblock oder distaler Block ohne Schrittmacher
 - schwere Hypotonie
- manifeste Elektrolytstörungen (z. B. Störungen im Kaliummetabolismus)
- schwere obstruktive Lungenerkrankung
- Myasthenia gravis
- gleichzeitige Einnahme von Ritonavir

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Die Einnahme 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.

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

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

Wie bei anderen Klasse-IC-Antiarrhythmika können 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).

Aufgrund der Betablocker-Effekte sollten Patienten mit Asthma mit Vorsicht behandelt 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

Arzneimittel, die CYP2D6, CYP1A2 und CYP3A4 hemmen, wie z. B. Ketoconazol, Cimetidin, Chinidin und Erythromycin sowie Grapefruitsaft können die Plasmaspiegel von Propafenon erhöhen. Bei Anwendung von Propafenon und Inhibitoren dieser Enzyme sollten die Patienten engmaschig überwacht und die Dosis sollte gegebenenfalls angepasst werden.

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

Eine Kombinationstherapie mit Amiodaron und Propafenonhydrochlorid kann die Erregungsleitung 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.

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

Es besteht die Gefahr erhöhter Nebenwirkungen, wenn Propafenon in Verbindung mit Lokalanästhetika (wie z. B. bei Schrittmacherimplantation, operativen oder dentalen Eingriffen) und anderen Arzneimitteln eingenommen wird, die die Herzfrequenz und/oder die myokardiale Kontraktilität hemmen (wie z. B. Beta-Blocker, trizyklische Antidepressiva).

Die gleichzeitige Anwendung von Propafenonhydrochlorid und Arzneimitteln, die über CYP2D6 verstoffwechselt werden (z. B. Venlafaxin), kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Während der Therapie mit Propafenon wurde über erhöhte Plasma- und/oder Blutspiegel von Propranolol, Metoprolol, Desipramin, Ciclosporin, Theophyllin und Digoxin berichtet. Werden Anzeichen einer Überdosierung beobachtet, ist die Dosis dieser Arzneimittel entsprechend zu reduzieren.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Untersuchungen an Schwan-

geren vor. Propafenon darf während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen die möglichen Risiken für den Fetus rechtfertigt. Es ist bekannt, dass Propafenon die humane Plazentaschranke passiert. Es wurde berichtet, dass die Propafenon-Konzentration im Nabelschnurblut ca. 30% der Plasmakonzentration des mütterlichen Blutes beträgt.

Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

b. Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

In der Tabelle (Seite 3) sind die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Beobachtungen nach Markteinführung von Propafenon aufgeführt.

Die Ereignisse, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit Propafenon zumindest für möglich gehalten wird, werden nach Organsystemklasse und nach Häufigkeit geordnet wiedergegeben, wobei die folgende Konvention gilt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe wurden die Nebenwirkungen nach absteigender Bedeutung sortiert, sofern diese eingeschätzt werden konnte.

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erregungsleitungsstörungen
Die am häufigsten auftretende Form ist ein AV-Block I. Grades, der normalerweise



Organsystemklasse	sehr häufig (≥ 1/10)	häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie	Agranulozytose, Leukopenie, Granulozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankun- gen		Ängstlichkeit, Schlafstörungen	Alpträume	Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel- und Benom- menheitsgefühl ²	Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen	Synkope, Ataxie, Parästhesie	Konvulsionen, extrapyramidale Symptome, Unruhe
Augenerkrankungen		verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	
Herzkrankungen	Störungen der Erregungs- leitung im Herzen ³ , Palpitationen	Sinusbradykardie, Bradykardie, Tachykardie, Vorhofflattern	ventrikuläre Tachykardie, Arrhythmie ⁴	Kammerflimmern, Herzversagen ⁵ , verlangsamter Herzschlag
Gefäßerkrankungen			Hypotonie	orthostatische Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustrau- mes und Mediastinums		Dyspnoe		
Gastrointestinale Erkrankungen		Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Verstopfung, Mundtrockenheit	Bauchblähung, Flatulenz	Würgereiz, gastrointestinale Störun- gen
Leber- und Gallenerkran- kungen		Störungen der Leberfunk- tion ⁶		Leberzellschäden, Cholestase, Hepatitis, Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Urtikaria, Pruritus, Ausschlag, Erythem	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				lupusähnliches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erektile Dysfunktion	Spermienzahl vermindert ⁷
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Brustschmerzen, Asthenie, Müdigkeit, Fieber		

1. Kann sich durch Cholestase, Dyskrasien des Blutes und Hautausschlag manifestieren.
2. Ohne Vertigo.
3. Einschließlich sinuatrialem Block, AV-Block und intraventrikulärem Block.
4. Propafenon kann mit proarrhythmogenen Effekten, die sich als Erhöhung der Herzfrequenz (Tachykardie) oder Kammerflimmern manifestieren, in Verbindung gebracht werden. Einige dieser Arrhythmien können lebensbedrohlich sein, und es kann eine Wiederbelebung erforderlich sein, um einen tödlichen Ausgang zu verhindern.
5. Eine vorbestehende Herzinsuffizienz kann sich verschlimmern.
6. Dieser Begriff deckt anomale Ergebnisse von Leberfunktionstests ab, etwa einen Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, der Alanin-Aminotransferase, der Gamma-Glutamyltransferase oder der alkalischen Phosphatase im Blut.
7. Die Verminderung der Spermienzahl ist nach Absetzen von Propafenon reversibel.



se asymptomatisch verläuft, aber trotzdem der Beobachtung und einer Dosisreduktion bedarf, um einer höhergradigen Überleitungsstörung vorzubeugen.

Dosisabhängige Nebenwirkungen
Geschmacksstörungen und Übelkeit können dosisabhängig auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

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

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

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

Behandlung

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

Sowohl Defibrillation als auch Infusion von Dopamin und Isoprenalin haben sich zur Kontrolle des Herzrhythmus und des Blut-

drucks als wirksam gezeigt. Krampfanfälle ließen sich mit intravenös appliziertem Diazepam abschwächen. Mechanische Beatmung und externe Herzmassage können als generelle unterstützende Maßnahmen notwendig sein.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse Ic nach Vaughan Williams

ATC-Code: C01B C03

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

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.

Für Propafenonhydrochlorid existieren 2 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 2 aktiven Metaboliten: 5-Hydroxypropafenon (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. Die geschätzte Eliminationshalbwertszeit von Propafenonhydrochlorid bei oraler Applikation beträgt 2,8-11 Stunden für „extensiv“ metabolisierende Patienten und ca. 17 Stunden für langsam metabolisierende Patienten. Bei „extensiv“ metabolisierenden Patienten resultiert aufgrund des sättigbaren Hydroxylierungsschrittes (CYP2D6) eine nichtlineare, bei langsam metabolisierenden Patienten eine lineare Pharmakokinetik.

Ein Steady State wird nach 3-4 Tagen erreicht, so dass das empfohlene Dosierungsschema bei oraler Applikation von Propafenonhydrochlorid für alle Patienten gleich ist.

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 100-1500 ng/ml.

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.

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 tumor erzeugendes 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 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

Tablettenkern

- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
- Copovidon
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Maisstärke

Filmüberzug

- Hypromellose
- Macrogol 6000
- Natriumdodecylsulfat
- Talkum
- Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 20, 50 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Propafenon HEXAL 150 mg
 11106.00.00

Propafenon HEXAL 300 mg
 11106.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

25.07.1994 / 01.07.2004

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig