



Amiodaron Aurobindo 200 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amiodaron Aurobindo 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Amiodaronhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 115 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe, unbeschichtete Tablette mit durch eine Bruchkerbe getrennten Prägungen „8“ und „4“ auf einer und „A“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die Behandlung sollte nur unter üblicher Überwachung im Krankenhaus oder durch einen Spezialisten begonnen werden. Amiodaron Aurobindo ist nur zur Behandlung schwerer Herzrhythmusstörungen indiziert, die nicht auf andere Therapien ansprechen oder bei denen keine andere Therapie infrage kommt.

Mit Wolff-Parkinson-White-Syndrom assoziierte Tachyarrhythmien, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind.

Vorhofflattern und Vorhofflimmern, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind.

Alle Arten von Tachyarrhythmien paroxysmaler Natur wie supraventrikuläre, nodale und ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosis

Die übliche Dosis beträgt 600 mg pro Tag in drei Einzeldosen über 8–10 Tage.

Erhaltungsdosis

Wenn die gewünschte Wirkung erreicht ist, sollte die geringstmögliche effektive Dosis verabreicht werden. Diese liegt zwischen 100 und 400 mg pro Tag; in einigen Fällen sind 600 mg pro Tag erforderlich. Dadurch erhöht sich allerdings die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen. Amio-

daron 200 mg kann auch alle 2 Tage verabreicht werden (200 mg alle 2 Tage entspricht 100 mg pro Tag).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amiodaron bei Kindern ist nicht erwiesen. Die bisher verfügbaren Daten sind in Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

Amiodaron 200 mg Tabletten sollten während oder direkt nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Jod oder Amiodaron oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Sinusbradykardie und sinuatrialer Herzblock. Bei Patienten mit schweren Leitungsstörungen (hochgradiger AV-Block, bifaszikulärer oder trifaszikulärer Block) oder Sinusknotenerkrankung sollte Amiodaron Aurobindo nur zusammen mit einem Herzschrittmacher verwendet werden.
- Nachgewiesene oder vorbestehende Schilddrüsenerkrankungen. Alle Patienten sollten vor Behandlungsbeginn einen Schilddrüsenfunktionstest absolvieren.
- Die Kombination von Amiodaron Aurobindo mit Arzneimitteln, die Torsade de pointes auslösen können, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Amiodaron kann schwere Nebenwirkungen verursachen, die Augen, Herz, Lunge, Leber, Schilddrüse, Haut und das periphere Nervensystem betreffen (siehe Abschnitt 4.8.). Da diese Reaktionen verzögert auftreten können, müssen Patienten unter Langzeitbehandlung sorgfältig überwacht werden. Da Nebenwirkungen üblicherweise dosisabhängig sind, sollte die geringstmögliche effektive Erhaltungsdosis gegeben werden. Vor einem chirurgischen Eingriff muss der Anästhesist darüber unterrichtet werden, dass der Patient Amiodaron einnimmt (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Herzkrankungen (siehe Abschnitt 4.8):

Eine zu hohe Dosierung kann zu schwerer Bradykardie und Leitungsstörungen mit idioventrikulärem Rhythmus insbesondere bei älteren Patienten oder während einer Digitalistherapie führen. Unter diesen Umständen sollte die Behandlung mit Amiodaron Aurobindo abgebrochen werden. Bei Bedarf können beta-Adrenostimulanzien oder Glukagon gegeben werden. Bei einer schweren und symptomatischen Bradykardie ist aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron der Einsatz eines Herzschrittmachers zu erwägen. Amiodaron Aurobindo ist bei Patienten mit latenter oder manifester Herzinsuffizienz

nicht kontraindiziert, sollte aber mit Vorsicht angewendet werden, weil sich gelegentlich eine vorbestehende Herzinsuffizienz verschlimmern kann. In diesem Fall kann Amiodaron Aurobindo zusammen mit anderen geeigneten Therapien angewendet werden.

Die pharmakologische Wirkung von Amiodaron löst EKG-Veränderungen aus: QT-Verlängerung (verbunden mit Repolarisationsverlängerung), möglicherweise mit Entwicklung von U-Wellen und deformierten T-Wellen; diese Änderungen sind keine Anzeichen für Toxizität.

Bei älteren Patienten kann die Herzfrequenz deutlich sinken.

Bei Auftreten eines AV-Blocks 2. oder 3. Grades, eines sinuatrialen Blocks oder eines bifaszikulären Blocks sollte die Behandlung abgebrochen werden. Amiodaron hat eine geringe proarrhythmische Wirkung. Über neu auftretende Herzrhythmusstörungen oder über die Verschlechterung bestehender Herzrhythmusstörungen wurde berichtet, die lebensbedrohlich sein können. Es ist wichtig, aber schwierig zu unterscheiden, ob eine mangelnde Wirksamkeit des Präparats oder ein proarrhythmischer Effekt vorliegt und ob dies mit einer Verschlimmerung der Herzerkrankung verbunden ist. Proarrhythmische Effekte treten generell im Zusammenhang mit Faktoren für eine QT-Verlängerung wie Arzneimittelwechselwirkungen und/oder Elektrolytverschiebungen auf (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Trotz der QT-Verlängerung zeigt Amiodaron eine geringe torsadogene Aktivität.

Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn mit Amiodaron ein EKG zu schreiben und den Kaliumwert im Serum zu bestimmen. Es wird empfohlen, das EKG während der Behandlung zu überwachen.

Amiodaron kann den Defibrillationsschwellenwert und/oder den Stimulationsschwellenwert bei Patienten mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator oder Herzschrittmacher erhöhen, was die Wirksamkeit des Geräts beeinträchtigen kann. Nach Behandlungsbeginn oder bei Dosisänderungen sind regelmäßige Tests empfehlenswert, um die korrekte Funktion des Geräts zu gewährleisten.

Schwere Bradykardie und Herzblock

Fälle von schwerer, potenziell lebensbedrohlicher Bradykardie und Herzblock wurden beobachtet, wenn Amiodaron zusammen mit Sofosbuvir als Monotherapie oder in Kombination mit anderen direkt antiviral wirksamen Substanzen (direct acting antiviral, DAA) gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) wie Daclatasvir, Simeprevir oder Ledipasvir angewendet wird. Deswegen wird eine gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe mit Amiodaron nicht empfohlen.

Wenn die gleichzeitige Anwendung mit Amiodaron unvermeidlich ist, wird empfohlen, die Patienten bei Behandlungsbeginn



Amiodaron Aurobindo 200 mg Tabletten

mit Sofosbuvir als Monotherapie oder in Kombination mit anderen DAA engmaschig zu überwachen. Nach Beginn der Begleitbehandlung mit Sofosbuvir sind Patienten mit einem hohen Bradyarrhythmie-Risiko kontinuierlich mindestens 48 Stunden lang in einem geeigneten klinischen Umfeld zu überwachen.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollten auch solche Patienten angemessen überwacht werden, bei denen Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt wurde und nun die Behandlung mit Sofosbuvir als Monotherapie oder in Kombination mit anderen DAA begonnen werden soll.

Patienten, die diese Mittel gegen Hepatitis C zusammen mit Amiodaron erhalten (mit oder ohne weitere Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken), sollten über die Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks aufgeklärt und angewiesen werden, sofort medizinischen Rat einzuholen, wenn diese Symptome auftreten.

Endokrine Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)

Amiodaron kann Hypothyreose oder Hyperthyreose verursachen, insbesondere bei Patienten mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung in der Anamnese. Vor Therapiebeginn sollten alle Patienten klinischen und biologischen Tests [einschließlich ultrasensitives TSH (uTSH)] unterzogen werden. Während der Therapie und mehrere Monate nach Absetzen der Therapie sollten die Tests alle 6 Monate wiederholt werden. Dies ist besonders bei älteren Menschen wichtig. Bei Patienten, die laut Anamnese ein erhöhtes Risiko für eine Schilddrüsenfunktionsstörung tragen, wird eine regelmäßige Überwachung empfohlen. Bei Verdacht auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung sollte die Konzentration von uTSH im Serum gemessen werden.

Amiodaron enthält Jod und kann so die Radiojodaufnahme stören. Die Schilddrüsenfunktionstests (freies T3, freies T4, uTSH) bleiben jedoch interpretierbar. Amiodaron hemmt die periphere Umwandlung von Levothyroxin (T4) in Triiodothyronin (T3) und kann bei euthyreoten Patienten isolierte biochemische Veränderungen hervorrufen (Anstieg des freien T4 im Serum, wobei das freie T3 nur leicht vermindert oder unauffällig ist). Diese Befundkonstellation allein ist kein Grund für einen Abbruch der Amiodaron-Therapie, wenn keine klinischen oder weiteren biologischen (uTSH) Nachweise einer Schilddrüsenerkrankung vorliegen.

Hypothyreose

Verdacht auf Hypothyreose besteht bei folgenden klinischen Zeichen: Gewichtszunahme, Kälteempfindlichkeit, Abgeschlagenheit, extreme Bradykardie. Die Diagnose wird durch einen Anstieg des uTSH im Serum sowie ein überschüssiges TSH-Ansprechen auf das thyrotropin-freisetzende Hormon (thyrotropin releasing hormone, TRH) gestützt. Die T3- und

T4-Konzentrationen können niedrig sein. Nach Absetzen der Behandlung kommt es normalerweise innerhalb von 3 Monaten zur Euthyreose. In lebensbedrohlichen Situationen kann die Amiodaron-Therapie in Kombination mit Levothyroxin fortgesetzt werden. Die Levothyroxin-Dosis wird dann gemäß der TSH-Konzentration angepasst.

Hyperthyreose

Während der Amiodaron-Therapie oder bis zu mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung kann eine Hyperthyreose auftreten. Der Arzt sollte auf klinische Zeichen wie Gewichtsverlust, Asthenie, Ruhelosigkeit, beschleunigte Herzfrequenz, Arrhythmie, Angina pectoris und Herzinsuffizienz achten. Die Diagnose wird durch einen Abfall des uTSH im Serum, erhöhte T3-Werte und ein verringertes TSH-Ansprechen auf TRH bestätigt. Eine Erhöhung des reversen T3 (rT3) kann ebenfalls auftreten.

Bei Nachweis einer Hyperthyreose sollte die Amiodaron-Therapie abgesetzt werden. Eine Besserung erfolgt üblicherweise innerhalb einiger Monate, aber es gibt auch Berichte über schwere Fälle mit Todesfolge. Die klinische Besserung geht der Normalisierung der Schilddrüsenfunktionstests voran.

Zur Behandlung einer schweren Hyperthyreose werden Thyreostatika eingesetzt, wobei hohe Anfangsdosen erforderlich sein können. Nicht immer ist diese Behandlung effektiv, und dann kann eine mehrwöchige, begleitende Therapie mit hoch dosiertem Kortikosteroid (z. B. 1 mg/kg Prednisolon) notwendig sein.

Augenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)

Wenn Patienten über verschwommenes Sehen oder vermindertes Sehvermögen klagen, ist eine umgehende und umfassende augenärztliche Untersuchung einschließlich Funduskopie angezeigt. Beim Auftreten einer Optikusneuropathie und/oder einer Optikusneuritis muss Amiodaron abgesetzt werden, da die Gefahr einer Progression, möglicherweise bis zur Erblindung, besteht. Auch wenn kein verschwommenes Sehen oder vermindertes Sehvermögen auftreten, wird eine jährliche Augenuntersuchung empfohlen.

Leber- und Gallenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)

Amiodaron kann mit verschiedenen Lebererkrankungen wie Zirrhose, Hepatitis, Ikterus und Leberversagen assoziiert sein. Eine Kontrolle der Leberfunktion, insbesondere der Transaminasen, vor Behandlungsbeginn und 6 Monate danach wird empfohlen.

Zu Behandlungsbeginn kann ein isolierter Anstieg der Transaminasen im Serum (1,5- bis 3-fach) auftreten. Dieser kann spontan oder nach Dosisreduzierung wieder zurückgehen.

In Einzelfällen können akute Lebererkrankungen mit erhöhter Transaminasekonzentration im Serum und/oder Ikterus auftreten. In diesen Fällen sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Es gibt Berichte über chronische Lebererkrankungen. Diese Diagnose liegt nahe, wenn Veränderungen der Laborwerte, die minimal sein können (Transaminasen um das 1,5- bis 5-Fache erhöht), oder klinische Zeichen (möglicherweise Hepatomegalie) unter der Behandlung länger als 6 Monate anhalten. Deswegen ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion angeraten. Auffällige klinische und laborchemische Ergebnisse normalisieren sich üblicherweise nach Absetzen der Therapie, jedoch sind auch Fälle mit tödlichem Ausgang beschrieben worden. Histologische Befunde können einer Pseudo-Alkoholhepatitis ähneln, sind aber variable und schließen auch Zirrhose ein.

Zwar gibt es keine Berichte über die Potenzierung der schädlichen Auswirkungen von Alkohol auf die Leber, aber die Patienten sollten trotzdem angewiesen werden, unter Amiodaron Aurobindo möglichst wenig Alkohol zu trinken.

Erkrankungen des Nervensystems (siehe Abschnitt 4.8)

Amiodaron kann eine periphere sensorische Neuropathie und/oder Myopathie auslösen. Beide Erkrankungen können schwer sein, gehen aber üblicherweise innerhalb einiger Monate nach Absetzen von Amiodaron zurück, in einigen Fällen allerdings nicht vollständig.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (siehe Abschnitt 4.8)

Das Auftreten von Dyspnoe oder nicht produktivem Husten kann mit Lungentoxizität (Hypersensitivitätspneumonitis, alveolare/interstitielle Pneumonie oder Fibrose, Pleuritis, Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie) verbunden sein. Die Symptome umfassen Dyspnoe (die schwerwiegend sein kann und sich nicht durch den aktuellen Zustand des Herzens erklären lässt), nicht produktiver Husten und Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber). Die Erkrankung beginnt meistens schleichend, kann dann aber sehr schnell fortschreiten. Die meisten Fälle wurden während einer Langzeittherapie gemeldet, aber einige traten auch kurz nach Therapiebeginn auf.

Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten sorgfältig klinisch untersucht werden. Außerdem sollte eine Röntgen-Thorax-Untersuchung in Erwägung gezogen werden. Wenn während der Behandlung ein Verdacht auf Lungentoxizität besteht, sollten diese Untersuchungen wiederholt und um Lungenfunktionstests einschließlich, wenn möglich, um Messung des Transferfaktors ergänzt werden. Anfängliche radiologische Veränderungen sind eventuell schwer von



Amiodaron Aurobindo 200 mg Tabletten

einer pulmonalvenösen Kongestion zu unterscheiden. Die Lungentoxizität ist üblicherweise mit oder ohne Kortikosteroidtherapie reversibel, wenn die Amiodaron-Therapie frühzeitig abgebrochen wird. Klinische Symptome verschwinden oft innerhalb weniger Wochen, während die Verbesserung der radiologischen Ansichten und der Lungenfunktion langsamer voran kommt. Bei einigen Patienten verschlechtert sich der Zustand auch nach Absetzen von Amiodaron Aurobindo.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (siehe Abschnitt 4.8)
Patienten sollten angewiesen werden, während der Amiodaron-Therapie Sonnenbestrahlung zu vermeiden und entsprechende Schutzmaßnahmen zu ergreifen. Patienten unter Amiodaron Aurobindo können sehr empfindlich gegenüber Sonnenlicht werden, was auch mehrere Monate nach Absetzen von Amiodaron Aurobindo noch anhalten kann. In den meisten Fällen sind die Symptome auf Kribbeln, Verbrennung und Erythem der dem Sonnenlicht ausgesetzten Haut beschränkt, aber es können auch schwere fototoxische Reaktionen mit Blasenbildung vorkommen.

Schwere bullöse Hautreaktionen
Lebensbedrohliche oder sogar tödlich verlaufende Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Symptome oder Anzeichen von SJS oder TEN vorhanden sind (wie fortschreitender Hautausschlag, oft mit Blasen oder Schleimhautläsionen), muss Amiodaron sofort abgesetzt werden.

Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron mit den folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen: Betarezeptorenblocker, Calciumkanalblocker zur Senkung der Herzfrequenz (Verapamil, Diltiazem), Laxantien, die Hypokaliämien auslösen können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron mit Flecainid wurden erhöhte Konzentrationen von Flecainid im Plasma beobachtet. Die Flecainid-Dosis sollte entsprechend reduziert und die Patienten engmaschig überwacht werden.

Amiodaron Aurobindo 200 mg Tabletten enthalten Lactose:
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Amiodaron Aurobindo nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

- *Arzneimittel, die Torsade de pointes auslösen oder die die QT-Zeit verlängern*

Arzneimittel, die Torsade de pointes auslösen:

Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die die QT-Zeit verlängern können, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), weil sich das Risiko für Torsade de pointes erhöht. Beispiele:

- o Antiarrhythmika der Klasse Ia wie Chinidin, Procainamid, Disopyramid
- o Antiarrhythmika der Klasse III wie Sotalol, Bretylium
- o Intravenöses Erythromycin, Co-trimoxazol oder Pentamidin-Injektion
- o Einige Antipsychotika wie Chlorpromazin, Thioridazin, Fluphenazin, Pimozid, Haloperidol, Amisulpirid und Sertindol
- o Lithium und trizyklische Antidepressiva wie Doxepin, Maprotilin, Amitriptylin
- o Bestimmte Antihistaminika wie Terfenadin, Astemizol, Mizolastin
- o Antimalariamittel wie Chinin, Mefloquin, Chloroquin, Halofantrin
- o Moxifloxacin

Arzneimittel, die die QT-Zeit verlängern:

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron und Arzneimitteln, die bekanntermaßen die QT-Zeit verlängern (wie Clarithromycin), muss auf einer sorgfältigen Bewertung der möglichen Risiken und Nutzen für jeden Patienten beruhen, da das Risiko für Torsade de pointes ansteigen kann. Patienten sollten auf eine QT-Verlängerung überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron und Fluorochinolonen sollte vermieden werden (Die gleichzeitige Anwendung mit Moxifloxacin ist kontraindiziert.). Es gibt Berichte über seltene Fälle von QTc-Verlängerung mit oder ohne Torsade de pointes bei Patienten unter Amiodaron und Fluorochinolonen (siehe Abschnitt 4.3).

- *Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken oder Reizbildungs- oder Leitungsstörungen verursachen*

Die gleichzeitige Behandlung mit folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen:

- o Betablocker und Calciumkanalblocker zur Senkung der Herzfrequenz (Diltiazem, Verapamil); kann

zur Verstärkung negativer chronotroper Eigenschaften und Leitungsverlangsamung führen.

- *Wirkstoffe, die eine Hypokaliämie auslösen können*

Die gleichzeitige Behandlung mit folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen:

- o Stimulierende Laxantien, die Hypokaliämien verursachen können, erhöhen das Risiko, Torsade de pointes auszulösen, deswegen sollten andere Laxantien verwendet werden.

Vorsicht geboten ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie auslösen können wie Diuretika, systemische Kortikosteroide, Tetracosactid, intravenöses Amphotericin.

In Falle einer Hypokaliämie sind Gegenmaßnahmen zu ergreifen und die QT-Zeit zu überwachen. Im Falle von Torsade de pointes sollten keine Antiarrhythmika gegeben werden. Es kann ein Herzschrittmacher eingesetzt und i.v. Magnesium verabreicht werden.

- *Allgemeinanästhesie*

Bei Patienten, die eine Allgemeinanästhesie oder eine hoch dosierte Sauerstofftherapie erhalten sollen, ist Vorsicht geboten.

Es wurde über mögliche schwere Komplikationen bei Patienten unter Amiodaron berichtet, die eine Allgemeinanästhesie erhielten: atropinresistente Bradykardie, Hypotonie, Überleitungsstörung, verminderte Herzleistung.

Es wurden einige wenige Fälle von schwerem Atemnotsyndrom bei Erwachsenen beobachtet, in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang, zumeist direkt nach chirurgischen Eingriffen. Hier wurde eine mögliche Wechselwirkung mit hoher Sauerstoffkonzentration vermutet.

Einfluss von Amiodaron auf andere Arzneimittel

Amiodaron und/oder sein Metabolit Desethylamiodaron hemmen CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 und P-Glykoprotein (P-gp) und können die Exposition gegenüber deren Substraten erhöhen.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron können Wechselwirkungen noch mehrere Monate nach dem Absetzen von Amiodaron beobachtet werden.

- *P-gp-Substrate*
Amiodaron ist ein P-gp-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung mit P-gp-



Amiodaron Aurobindo 200 mg Tabletten

Substraten kann zu einem Anstieg ihrer Konzentration führen.

- o **Digitalis**
Die Gabe von Amiodaron Aurobindo an Patienten, die bereits Digoxin erhalten, führt zu einer Erhöhung der Digoxin-Konzentration im Plasma, was Symptome und Zeichen einer hohen Digoxin-Konzentration nach sich zieht. Klinische, EKG- und biologische Überwachung wird empfohlen und die Digoxin-Dosis sollte halbiert werden. Auch ein Synergieeffekt auf die Herzfrequenz und die atrioventrikuläre Leitung ist möglich.

- o **Dabigatran**
Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron und Dabigatran sollte aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos mit Vorsicht erfolgen. Es kann erforderlich sein, die Dosis von Dabigatran gemäß den Angaben in der Fachinformation anzupassen.

- **CYP2C9-Substrate**
Amiodaron erhöht die Plasmakonzentration von oralen Antikoagulantien (Kumarine) und von Phenytoin durch Hemmung von CYP2C9.

- o **Kumarine**
Die Kumarin-Dosis sollte entsprechend reduziert werden. Eine häufigere Kontrolle der Prothrombinzeit sowohl während als auch nach der Amiodaron-Therapie wird empfohlen.

- o **Phenytoin**
Die Phenytoin-Dosis sollte reduziert werden, wenn Zeichen einer Überdosierung (neurologische Symptome) auftreten. Die Plasmakonzentrationen sollten gemessen werden.

- **Cytochrom-P450 3A4-Substrate**
Wenn solche Arzneimittel mit Amiodaron, einem Hemmstoff des CYP3A4, zusammen angewendet werden, kann dies zu höheren Plasmaspiegelkonzentrationen und damit verbunden zu einer erhöhten Toxizität dieser Arzneimittel führen:

- o **Ciclosporin**
Die Plasmakonzentration von Ciclosporin kann sich bei gleichzeitiger Gabe um das Zweifache erhöhen. Eventuell ist eine Reduzierung der Ciclosporin-Dosis erforderlich, um die Plasmakonzentration im therapeutischen Bereich zu halten.

- o **Statine**
Das Risiko von Muskeltoxizität ist erhöht, wenn Amiodaron gleichzeitig mit Statinen verabreicht wird, die durch CYP3A4 metabolisiert werden wie Simvastatin,

Atorvastatin und Lovastatin. Bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron wird empfohlen, ein Statin zu verwenden, das nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird.

- o Andere von CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel sind beispielsweise Lidocain, Tacrolimus, Sildenafil, Fentanyl, Midazolam, Triazolam, Dihydroergotamin, Ergotamin und Colchicin.

- **CYP2C6-Substrate**

- o **Flecainid**
Da Flecainid hauptsächlich von CYP2D6 metabolisiert wird, kann Amiodaron durch Hemmung dieses Isoenzym die Plasmakonzentrationen von Flecainid erhöhen. Es wird empfohlen, die Flecainid-Dosis um 50 % zu senken und die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen zu überwachen. Unter diesen Umständen wird eine Überwachung der Plasmakonzentration dringend angeraten.

- **Sofosbuvir als Monotherapie oder in Kombination mit Daclatasvir oder Ledipasvir**
Die gleichzeitige Gabe von Amiodaron und Sofosbuvir als Monotherapie oder in Kombination mit anderen HCV-DAA (wie Daclatasvir oder Ledipasvir) wird nicht empfohlen, da dies zu schwerer symptomatischer Bradykardie führen kann. Nur anwenden, wenn es keine Alternativen gibt. Wenn dieses Arzneimittel zusammen mit Sofosbuvir als Monotherapie oder in Kombination mit Daclatasvir oder Ledipasvir gegeben wird, wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Einfluss anderer Arzneimittel auf Amiodaron

CYP3A4-Inhibitoren und CYP2C8-Inhibitoren haben das Potenzial, die Amiodaron-Metabolisierung zu hemmen und seine Konzentration zu erhöhen.

Es wird empfohlen, CYP3A4-Inhibitoren während der Behandlung mit Amiodaron zu vermeiden.
Grapefruitsaft hemmt CYP3A4 und kann die Plasmakonzentration von Amiodaron erhöhen. Während der Behandlung mit oralem Amiodaron sollte der Konsum von Grapefruitsaft vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen bezüglich der Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft vor. Amiodaron und N-Desmethyldiamiodaron passieren die Plazentaschranke und erreichen im Kind 10–25 % der Plasmakon-

zentration der Mutter. Als häufigste Komplikationen treten Wachstumsstörungen, Frühgeburten und Funktionsstörungen der Schilddrüse beim Neugeborenen auf. Auch Hypothyreose, Bradykardie und QT-Verlängerung wurden bei Neugeborenen beobachtet. Vereinzelt wurden eine Vergrößerung der Schilddrüse oder Herzgeräusche gefunden. Der Schweregrad der Fehlbildungen scheint nicht erhöht zu sein, es sollte jedoch die Möglichkeit von Herzdefekten berücksichtigt werden. Aufgrund der Jodmenge in Amiodaron sind Auswirkungen auf die Schilddrüse des Fötus möglich. Tierversuche zeigten reproduktionstoxikologische Effekte. Amiodaron 200 mg Tabletten dürfen nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich, weil beispielsweise lebensbedrohliche Arrhythmien auftreten.

Gebärfähige Frauen

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron dürfen gebärfähige Frauen frühestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung schwanger werden, damit das Kind nicht im frühen Stadium der Schwangerschaft dem Arzneimittel ausgesetzt ist.

Stillzeit

Es ist erwiesen, dass der Wirkstoff und sein aktiver Metabolit in die Muttermilch übergehen. Wenn eine Behandlung während der Stillzeit erforderlich ist oder wenn Amiodaron während der Schwangerschaft verabreicht wurde, sollte das Stillen ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Behandlung mit Amiodaron ist bei Männern mit Epididymitis assoziiert. In Tierversuchen mit Ratten wurde eine Verringerung der Fertilität beobachtet.

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

Die Fähigkeit, ein Kraftfahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, kann bei Patienten mit klinischen Symptomen einer durch Amiodaron verursachten Sehstörung beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 10), häufig (≥ 100 , < 100); gelegentlich (≥ 1.000 , < 100), selten (≥ 10.000 , < 1.000), sehr selten (< 10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten:

- o Hämolytische Anämie
- o Aplastische Anämie
- o Thrombozytopenie



Amiodaron Aurobindo 200 mg Tabletten

Nicht bekannt:

- o Neutropenie
- o Agranulozytose

Herzerkrankungen:

Häufig:

- o Bradykardie, generell mittelschwer und dosisabhängig

Gelegentlich:

- o Beginn oder Verschlimmerung einer Arrhythmie, möglicherweise gefolgt von einem Herzstillstand (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.)
- o Überleitungsstörungen (SA-Block, AV-Block verschiedener Grade) (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr selten:

- o Ausgeprägte Bradykardie oder Sinusknotenstillstand vor allem bei Patienten mit gestörter Sinusknotenfunktion und/oder älteren Patienten

Nicht bekannt:

- o Torsade de pointes

Endokrine Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4):

Häufig:

- o Hypothyreose
- o Hyperthyreose, in Einzelfällen mit tödlichem Verlauf

Sehr selten:

- o Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)

Augenerkrankungen:

Sehr häufig:

- o Mikroablagerungen an der Vorderfläche der Hornhaut des Auges, die üblicherweise auf die Region unterhalb der Pupille begrenzt und nur mit einer Spaltlampenuntersuchung erkennbar sind. Sie können mit farbigen Halos bei grellem Licht oder mit verschwommenem Sehen verbunden sein. Die Mikroablagerungen bestehen aus komplexen Lipidablagerungen und bilden sich nach Absetzen von Amiodaron zurück. Die Ablagerungen werden als gutartig eingestuft und sind kein Grund für einen Abbruch der Amiodaron-Therapie.

Sehr selten:

- o Optikusneuropathie und/oder Optikusneuritis, die zur Erblindung führen können (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig:

- o Gutartige Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Dysgeusie) treten üblicherweise zu Behandlungsbeginn auf und gehen bei Dosisreduzierung zurück

Häufig:

- o Verstopfung

Gelegentlich:

- o Mundtrockenheit

Nicht bekannt:

- o Pankreatitis (akut)

Allgemeine Erkrankungen:

Nicht bekannt:

- o Granulome, einschließlich Knochenmarksggranulome

Leber- und Gallenerkrankungen: (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr häufig:

- o Isolierte Erhöhungen der Serumtransaminasen zu Beginn der Therapie, die in der Regel nicht sehr ausgeprägt sind (1,5- bis 3-Fache des Normalwertes). Diese Werte können sich nach Dosisreduzierung oder spontan normalisieren.

Häufig:

- o Akute Lebererkrankung mit erhöhten Serumtransaminasen und/oder Ikterus, einschließlich Leberversagen, mit tödlichem Verlauf in Einzelfällen

Sehr selten:

- o Chronische Lebererkrankung (Pseudo-Alkohol-Hepatitis, Zirrhose), mit tödlichem Verlauf in Einzelfällen

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt:

- o Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock

Untersuchungen:

Sehr selten:

- o Erhöhter Kreatiningehalt im Blut

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig:

- o Extrapyramidaler Tremor, der üblicherweise nach Dosisreduzierung oder Behandlungsabbruch zurückgeht
- o Alpträume
- o Schlafstörungen

Gelegentlich:

- o Periphere sensorische Neuropathie und/oder Myopathie, gewöhnlich reversibel nach Behandlungsabbruch (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten:

- o Zerebrale Ataxie, die üblicherweise nach Dosisreduzierung oder Behandlungsabbruch zurückgeht
- o Benigne intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri)
- o Kopfschmerzen
- o Vertigo

Nicht bekannt:

- o Parkinsonismus
- o Parosmie

Psychiatrische Erkrankungen:

Nicht bekannt:

- o Delirium (einschließlich Verwirrtheit)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Sehr selten:

- o Epididymoorchitis
- o Impotenz

Nicht bekannt:

- o Libido vermindert

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Häufig:

- o Lungentoxizität (Hypersensitivitätspneumonitis, alveolare/interstitielle Pneumonie oder Fibrose, Pleuritis, Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie [BOOP]), mit tödlichem Verlauf im Einzelfall (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt:

- o Lungenblutung

Sehr selten:

- o Bronchospasmus bei Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz und besonders bei Asthmapatienten, akutes respiratorisches Distress-Syndrom bei Erwachsenen, mit tödlichem Verlauf in Einzelfällen, zumeist direkt nach chirurgischen Eingriffen (mögliche Wechselwirkung mit hoher Sauerstoffkonzentration) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

- o Lungenblutung (es gibt einige Berichte über Lungenblutung, aber die Häufigkeit ist nicht bekannt)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr häufig:

- o Fotosensitivität (siehe Abschnitt 4.4)

Häufig:

- o Unter längerer Behandlung mit täglichen hohen Dosen kann es zu schiefergrauer bis schwarzvioletter Hautverfärbung an den Körperpartien kommen, die dem Sonnenlicht ausgesetzt sind (hauptsächlich im Gesicht). Die Verfärbung bildet sich nach Abbruch der Therapie langsam zurück.
- o Ekzem

Sehr selten:

- o Erythembildung unter Strahlentherapie
- o Hautausschläge, meistens unspezifisch
- o Exfoliative Dermatitis
- o Alopezie

Nicht bekannt:

- o Urtikaria
- o Schwere Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), bullöse Dermatitis und Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Gefäßerkrankungen:

Sehr selten:

- o Vaskulitis

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Nicht bekannt:

- o Appetitlosigkeit



Amiodaron Aurobindo 200 mg Tabletten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Herzrhythmusstörungen

Es wurden Fälle schwerer Bradykardie und Herzblock beobachtet, wenn Sofosbuvir allein oder in Kombination mit Ledipasvir oder Daclatasvir gleichzeitig mit Amiodaron und/oder anderen Arzneimitteln zur Senkung der Herzfrequenz gegeben werden.

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

Über akute Überdosierungen mit oralem Amiodaron ist bisher wenig bekannt. In wenigen Fällen wurde über Sinusbradykardie, Herzblock, ventrikuläre Tachykardieattacken, Torsade de pointes, Kreislaufversagen und Leberschäden berichtet.

Die Behandlung einer Überdosis erfolgt symptomatisch. Neben generellen unterstützenden Maßnahmen kann eine Magenspülung zur Verringerung der Resorption durchgeführt werden. Der Patient sollte überwacht werden. Wenn eine Bradykardie auftritt, können beta-Adrenostimulanzien oder Glukagon gegeben werden. Es können auch ventrikuläre Tachykardieattacken auftreten, die spontan wieder zurückgehen. Aufgrund der Pharmakokinetik von Amiodaron sollte der Patient ausreichend lange unter besonderer Berücksichtigung der kardialen Situation beobachtet werden. Weder Amiodaron noch seine Metaboliten sind dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmika, Klasse III
ATC-Code: C01BD01

Amiodaronhydrochlorid ist ein Antiarrhythmikum. Amiodaron verlangsamt die sinuatriale, atriale und nodale Überleitung und erhöht die Refraktärzeit auf atrialer, nodaler und ventrikulärer Ebene, verändert aber die intraventrikuläre Überleitung nicht. Außerdem wird die Leitungsgeschwindigkeit reduziert und die Refraktärzeit in akzessorischen atrioventrikulären Bahnen verlängert.

Amiodaron hat eine antiadrenerge Wirkung (nicht kompetitive Alpha- und Beta-blocker). Es hemmt die metabolischen und biochemischen Effekte der Katecholamine auf das Herz und hemmt die Na⁺ und K⁺-aktivierte ATP-ase.

Amiodaron hat antiischämische und hämodynamische Wirkungen. Es verursacht einen leichten Rückgang des Gefäßwiderstands und eine Senkung der Herzfrequenz, die zu einer Verringerung der Sauerstoffaufnahme führt. Es verursacht eine Steigerung der Herzleistung aufgrund einer direkten Wirkung auf die glatten Muskeln der Myokardarterien. Die Herzleistung wird durch eine Verringerung des Aortendrucks und des Gefäßwiderstands erhalten.

Eine univariate Analyse (EMIAT) zeigt eine geringere Gesamtmortalität unter Amiodaron-Behandlung bei Patienten mit einer Auswurfraction von unter 30 %, mit Arrhythmie im Holter-Monitoring, unter Beta-blockern und mit erhöhter Herzfrequenz.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine kontrollierten Studien durchgeführt.

In veröffentlichten Studien wurde die Sicherheit von Amiodaron bei 1118 Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen Arrhythmien beurteilt. Folgende Dosierungen wurden in den pädiatrischen Studien verwendet.

Oral:

- Aufsattdosis: 10–20 mg/kg/Tag für 7–10 Tage (bzw. 500 mg/m²/Tag, wenn pro Quadratmeter angegeben)

- Erhaltungsdosis: Es sollte die minimale effektive Dosis angewendet werden. Entsprechend dem individuellem Ansprechen kann diese zwischen 5–10 mg/kg/Tag (bzw. 250 mg/m²/Tag, wenn pro Quadratmeter angegeben) betragen.

Bei Bedarf kann die orale Therapie gleichzeitig mit der üblichen Aufsattdosis begonnen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Amiodaron ist stark an Proteine gebunden; seine Halbwertszeit im Plasma liegt gewöhnlich bei etwa 50 Tagen. Aber hier gibt es beträchtliche interindividuelle Schwankungen. Bei einzelnen Patienten wurden Halbwertszeiten zwischen unter 20 Tagen und über 100 Tagen beobachtet. Zu Behandlungsbeginn sollte hoch dosiertes Amiodaron (beispielsweise 600 mg/Tag) gegeben werden, um schnellstmöglich effektive Gewebekonzentrationen zu erreichen. Aufgrund der langen Halbwertszeit des Wirkstoffs ist meistens eine Erhaltungsdosis von nur 200 mg/Tag oder weniger erforderlich. Nach einer Dosisanpassung muss ausreichend Zeit verstreichen, damit ein neues Verteilungsgleichgewicht erreicht werden kann.

Die lange Halbwertszeit ist eine gute Sicherung für Patienten mit potenziell letalen Arrhythmien, da das gelegentliche Auslassen einer Dosis keinen signifikanten Einfluss auf den Schutz durch Amiodaron hat.

Es wurden keine kontrollierten Studien an Kindern durchgeführt. In den wenigen veröffentlichten Daten über Kinder und Jugendliche wurde über keine Unterschiede im Vergleich zu Erwachsenen berichtet.

Amiodaron wird hauptsächlich über CYP3A4 und auch über CYP2C8 metabolisiert. Amiodaron und sein Metabolit Desethylamiodaron zeigen *in vitro* das Potenzial, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 und CYP2C8 zu hemmen. Amiodaron und Desethylamiodaron haben auch das Potenzial, einige Transporter wie P-gp und organische Kationen-Transporter (OCT2) zu hemmen (eine Studie zeigt eine 1,1%ige Erhöhung der Konzentration von Kreatinin, einem OCT2-Substrat). *In vivo*-Daten beschreiben Wechselwirkungen von Amiodaron und CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 und P-gp-Substraten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten verursachte Amiodaron bei klinisch relevanter Exposition einen Anstieg follikulärer Schilddrüsentumore (Adenome und/oder Karzinome) bei beiden Geschlechtern. Da die Befunde zur Mutagenität negativ waren, wird eher ein epigenetischer als ein genotoxischer Mechanismus für diese Art der Tumorentstehung angenommen. Bei Mäusen wurden keine Karzinome, aber eine dosisabhängige follikuläre Schilddrüsenhyperplasie beobachtet. Diese Effekte auf die Schilddrüse von Ratten und Mäusen sind höchstwahrscheinlich durch die Wirkung von Amiodaron auf die Synthese und/oder Freisetzung von Schilddrüsenhormonen bedingt. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist gering.

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten zeigte Amiodaron potenzielle Nebenwirkungen auf die Fertilität und die postnatale Entwicklung. Amiodaron war in klinisch relevanten Dosen bei Ratten und Kaninchen embryotoxisch, aber nicht teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Povidon (K-30)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.



Amiodaron Aurobindo 200 mg Tabletten

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Amiodaron Aurobindo Tabletten sind in einer weiß-opaken PVC-Aluminium-Blisterpackung und in einer weiß-opaken HDPE-Flasche mit weiß-opaken Propylenverschluß erhältlich.

Packungsgrößen:

Blisterpackung: 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90 und 100 Tabletten

Flasche: 250 und 500 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aurobindo Pharma GmbH
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/3700338-0
Telefax: 089/3700338-22

8. ZULASSUNGSNUMMER

94958.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

27. April 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.07.2020

10. STAND DER INFORMATION

08.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig