

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung enthält 20 mg Amiodaronhydrochlorid entsprechend 18,9 mg Amiodaron.

Jede Ampulle mit 50 ml Lösung enthält 1 000 mg Amiodaronhydrochlorid entsprechend 946,54 mg Amiodaron.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare grün-gelbliche, partikelfreie Lösung

pH-Wert: 2,8–3,6

Osmolalität: 270–310 mOsmol/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amiodaronhydrochlorid ist angezeigt zur Behandlung schwerer Herzrhythmusstörungen bei Erwachsenen, in Fällen, in denen andere Therapien wirkungslos oder kontraindiziert sind:

- Atriale Arrhythmien, einschließlich paroxysmales Vorhofflimmern oder -flattern
- AV-Knoten-Arrhythmien und eintrittsinvariante AV-Tachykardie, z. B. bei der Manifestation des Wolff-Parkinson-White-Syndroms
- Lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich persistenter oder nicht persistenter ventrikulärer Tachykardien oder einzelner ventrikulärer Fibrillationen

Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung kann eingesetzt werden, wo eine schnelle Reaktion erforderlich ist oder eine orale Gabe nicht möglich ist.

Amiodaronhydrochlorid darf vor einer Elektrokardioversion eingesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist nur dann einzuleiten, wenn Überwachungsmöglichkeiten durch ein Krankenhaus oder einen Spezialisten gegeben sind. Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung ist nur dort einzusetzen, wo die Möglichkeit zur Überwachung der Herzfunktion, zur Defibrillation und zum Pacing besteht. Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung sollte von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Erfahrung in der Behandlung von schweren Herzrhythmusstörungen hat und mit den Risiken und dem Nutzen der intravenösen Anwendung von Amiodaron gut vertraut ist.

Schilddrüsenfunktionstests sind vor einer Therapie bei allen Patienten durchzuführen, bei denen es angebracht erscheint.

Während der Therapie muss die Haut vor Sonnenlicht geschützt werden, da Patienten, die Amiodaron erhalten, übermäßig empfindlich auf Sonnenlicht reagieren können. Dieser Zustand kann über einen Zeitraum von mehreren Monaten nach Absetzen der Therapie anhalten.

Dosierung

Erwachsene

Sättigungsinfusion:

5 mg/kg Körpergewicht über 20 Minuten bis 2 Stunden (siehe Tabelle 1) und zwei- bis dreimalige Wiederholung alle 24 Stunden bis zu 1 200 mg (ca. 15 mg/kg Körpergewicht) pro 24 Stunden, wobei die Infusionsrate auf Basis des klinischen Ansprechens anzupassen ist (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1: Empfohlene initiale Sättigungsdosen und die entsprechenden Infusionsraten von Amiodaronhydrochlorid bei 5 mg pro kg Körpergewicht

Gewicht des Patienten (kg)	Amiodaron HCl-Dosis (mg)	Menge (ml) von 20 mg/ml Infusionslösung	Infusionsrate über 20 Minuten (ml/Minute)	Infusionsrate über 2 Stunden (ml/Stunde)
50	250	12,50	0,625	6,25
55	275	13,75	0,688	6,875
60	300	15,00	0,750	7,5
65	325	16,25	0,813	8,125
70	350	17,50	0,875	8,75
75	375	18,75	0,938	9,375
80	400	20	1	10
85	425	21,25	1,063	10,625
90	450	22,5	1,125	11,25
95	475	23,75	1,188	11,875
100	500	25	1,25	12,5

Die Wirkung tritt innerhalb weniger Minuten ein und lässt allmählich nach. Daher muss nachfolgend eine Erhaltungsinfusion verabreicht werden.

Erhaltungsinfusion:

10–20 mg pro kg Körpergewicht alle 24 Stunden (durchschnittlich 600 bis 800 mg/24 Stunden bis zu einem Maximum von 1 200 mg/24 Stunden) über einige Tage (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Empfohlene Erhaltungsdosis von Amiodaronhydrochlorid

Amiodaron HCl-Dosis (mg)	Menge (ml) von 20 mg/ml Infusionslösung	Infusionsrate über 24 Stunden (ml/Stunde)
600	30	1,25 [= 0,02 ml/ min]
800	40	1,67 [= 0,03 ml/ min]
1200	60	2,50 [= 0,04 ml/ min]

Übergang von intravenöser zu oraler Therapie:

Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung wird in der Regel nur zur Einleitung der Therapie und normalerweise nicht länger als eine Woche verabreicht. Sobald der Patient angemessen auf die Therapie anspricht, ist gleichzeitig mit der oralen Therapie in der üblichen Sättigungsdosis (d. h. dreimal täglich 200 mg) zu beginnen. Amiodaronhydrochlorid ist dann allmählich auszuschleichen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amiodaron bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen wurden nicht nachgewiesen. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Ältere Patienten

Wie bei allen Patienten ist es wichtig, dass die geringstmögliche wirksame Dosis verwendet wird. Obwohl es keine Hinweise gibt, dass die Anforderungen an die Dosierung bei dieser Patientengruppe anders sind, ist es möglich, dass sie eher zu Bradykardie und Leitungsdefekten neigen, wenn eine zu hohe Dosis verwendet wird. Besondere Aufmerksamkeit ist auf die Überprüfung der Schilddrüsenfunktion zu richten (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion:

Obwohl keine Anpassung der Dosis für Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen während der chronischen Behandlung mit oralem Amiodaron festgelegt ist, ist eine intensive klinische Überwachung älterer Patienten ratsam, z. B. auf einer Intensivstation.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion.

Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung darf nur als unverdünnte intravenöse Infusion unter Verwendung eines kontrollierten Infusionsgeräts (z. B. Spritzenantrieb/Spritzenpumpe) verabreicht werden, das in der Lage ist, das festgelegte Volumen mit einer streng kontrollierten Infusionsrate genau und kontinuierlich abzugeben.

Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung darf vor der Anwendung nicht verdünnt werden; es wird gebrauchsfertig geliefert. Eine unbeabsichtigte Verdünnung von Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung könnte zu einer Unterdosierung der Patienten und einem verminderten therapeutischen Ansprechen führen.

Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung darf nicht als direkte i. v.-Injektion (Bolus) verabreicht werden.

Intravenöse Amiodaron-Konzentrationen über 2 mg/ml, wie z. B. Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung, das 20 mg/ml enthält, sind mit peripherer Venenreizung/Phlebitis assoziiert. Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung muss über einen Zentralkatheter verabreicht werden, insbesondere wenn wiederholte oder kontinuierliche Infusionen erforderlich sind (siehe Abschnitt 4.4).

Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung sollte nicht mit anderen Medikamenten gemischt werden (siehe Abschnitt 6.2) und ist nicht mit 0,9 %igen Natriumchlorid-Infusionslösungen kompatibel.

In Situationen, in denen die Verabreichung von Begleitmedikamenten über einen Zentralkatheter dringend erforderlich ist, sollten die Kompatibilität der verabreichten Arzneimittel und die Art des verwendeten Gefäßzugangsgerätes sorgfältig geprüft werden.

Während der Erhaltungsinfusion sollte das Produkt vor Licht geschützt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwerer Atemstillstand, Kreislaufkollaps oder schwere arterielle Hypotonie

- Bestehende oder in der Vergangenheit vorgekommene Schilddrüsenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4)
- Sinusbradykardie, sino-atriale Herzblockade und Sinusknotensyndrom bei Patienten ohne einen Herzschrittmacher. Bei Patienten mit schweren Überleitungsstörungen (hochgradiger AV-Block, bifaszikulärer oder trifaszikulärer Block) oder Sinusknotenkrankheit sollte Amiodaron nur in spezialisierten Einrichtungen in Verbindung mit einem Schrittmacher verabreicht werden.
- Eine gleichzeitige Anwendung von Medikamenten, die Torsades-de-Pointes-Arrhythmien induzieren (siehe Abschnitt 4.5)
- Jodallergie (eine Ampulle enthält ca. 372 mg Jod)
- Schwangerschaft und Stillzeit. Die Anwendung darf nur in besonderen lebensbedrohlichen Situationen – wie in den Abschnitten 4.1, 4.4 und 4.6 näher beschrieben – erfolgen.
- Kardiopulmonale Reanimation bei Kammerflimmern/pulsloser, defibrillationsresistenter ventrikulärer Tachykardie, da Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung nicht für die direkte i. v. (Bolus)-Injektion vorgesehen ist.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Primäre Transplantatdysfunktion (PGD) nach Herztransplantation

In retrospektiven Studien wurde die Anwendung von Amiodaron vor der Herztransplantation beim Transplantatempfänger mit einem erhöhten Risiko für eine PGD in Verbindung gebracht.

Die PGD ist eine lebensbedrohliche Komplikation einer Herztransplantation, bei der es sich um eine links-, rechts- oder biventrikuläre Dysfunktion handelt, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Transplantation auftritt und für die keine sekundäre Ursache erkennbar ist (siehe Abschnitt 4.8). Eine schwere PGD kann irreversibel sein.

Bei Patienten, die sich auf der Warteliste für eine Herztransplantation befinden, sollte so früh wie möglich vor der Transplantation die Anwendung eines alternativen Antiarrhythmikums in Betracht gezogen werden.

Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung enthält Polysorbat 80 (siehe Abschnitt 2)

Polysorbate können Hypotonie und Herzfrequenzveränderungen verursachen (potenzielle Kardiotoxizität). Das Risiko einer schweren Hypotonie kann durch Verlangsamung der Infusion minimiert werden. Elektrophysiologische Studien zeigen Kardiodepression bei Hunden und eine Hemmung der hERG-Ströme durch Polysorbate *in-vitro*. Das Potential für Torsade-de-pointes-Tachykardien beim Menschen ist nicht bekannt.

Selten können Polysorbate schwere allergische Reaktionen mit Symptomen wie Dyspnoe, Schwellung und Schwindel auslösen (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurde über Fälle von Hepatotoxizität (plötzliche Erhöhung der Leberenzyme) im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Polysorbaten nach i. v.-Verabreichung von Amiodaron berichtet. Daher sollten die kumulativen Tagesdosen von Polysorbat 80 bei Erwachsenen und Kindern 35 mg/kg (entsprechend 17,5 mg Amiodaronhydrochlorid/kg oder 0,875 ml Infusionslösung/kg) nicht überschreiten. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass auch Amiodaron selbst eine Hepatotoxizität verursachen kann.

Verabreichung

Amiodaronhydrochlorid ist ausschließlich auf Intensivstationen unter kontinuierlicher Überwachung (EKG und Blutdruck) und bei Vorhandensein von Möglichkeiten zur Herzstimulation und Defibrillation einzusetzen.

Durch zu schnelle Verabreichung oder Überdosierung kann es zum Kreislaufversagen kommen.

Intravenöse Amiodaron-Konzentrationen über 2 mg/ml, wie z. B. Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung, das 20 mg/ml enthält, sind mit peripherer Venenreizung/Phlebitis assoziiert.

Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung muss über einen Zentralkatheter verabreicht werden.

Überwachung

Vor Behandlungsbeginn muss die Überwachung der Herzfunktion (EKG) eingerichtet, der Serumkaliumspiegel bestimmt, Leber-, Schilddrüsen- und Lungenfunktionstests durchgeführt sowie Thorax-Röntgenaufnahmen angefertigt werden. Die Leberenzyme sollten während der Behandlung in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Sowohl während als auch nach einer Infusion sollte sorgfältig auf Anzeichen einer Extravasation (gemäß lokalen Richtlinien) aus dem zentralen Venenkatheter und der Umgebung geachtet werden.

Anhaltende Phototoxizität

Wegen der Möglichkeit einer phototoxischen Reaktion sollte eine Sonnenlichtexposition während und nach Absetzen der Therapie mit Amiodaron vermieden werden; dies gilt auch für UV-Licht und Solarien/Sonnenbänke. Wenn sich dies nicht vermeiden lässt, sollten die unbedeckten Hautpartien, insbesondere das Gesicht, durch topische Präparate mit einem hohen Lichtschutzfaktor geschützt werden. Aufgrund der starken Verteilung und langen Halbwertszeit von Amiodaron im Körper ist der Sonnenschutz selbst nach dem Absetzen von Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung noch mehrere Monate lang erforderlich.

Herzerkrankungen

Bei Patienten mit Hypotonie und dekompensierter Kardiomyopathie und schwerer Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten, und es sollte für eine hämodynamische Überwachung gesorgt werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Amiodaron hat eine geringe proarrhythmische Wirkung. Es wurde über das Auftreten neuer Arrhythmien oder die Verschlechterung von behandelten Arrhythmien, gelegentlich mit tödlichem Verlauf, berichtet. Es ist bedeutsam, aber schwierig, zwischen einer mangelnden Wirksamkeit des Medikaments und einer proarrhythmischen Wirkung zu unterscheiden, unabhängig davon, ob dies mit einer Verschlechterung der Herzerkrankung in Verbindung steht. Proarrhythmische Wirkungen treten hauptsächlich im Zusammenhang mit QT-verlängernden Faktoren, wie z. B. Arzneimittelwechselwirkungen und/oder Elektrolytverschiebungen, auf (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8). Amiodaron zeigt trotz einer QT-Zeit-Verlängerung eine geringe torsadogene Aktivität.

Eine Überdosierung kann zu einer schweren Bradykardie und zu Störungen der Erregungsleitungen mit Auftreten eines idioventrikulären Rhythmus führen, besonders bei älteren Patienten oder während einer Herzglykosid-Therapie. In diesen Fällen ist die Behandlung mit Amiodaronhydrochlorid abzusetzen. Wenn notwendig können Beta-Adreno-Stimulanzien oder Glukagon verabreicht werden. Wenn die Bradykardie schwerwiegend und symptomatisch ist, ist wegen der langen Halbwertszeit von Amiodaron der Einsatz eines Schrittmachers in Erwägung zu ziehen.

Die pharmakologische Wirkung von Amiodaron ruft EKG-Veränderungen hervor: QT-Verlängerung (in Abhängigkeit von der Repolarisationsverlängerung) möglicherweise in Verbindung mit der Entwicklung einer U-Welle und einer Deformierung der T-Welle. Diese Veränderungen weisen nicht auf eine Toxizität hin. Eine übermäßige QT-Verlängerung kann das Risiko des Auftretens einer Torsades-de-Pointes-Arrhythmie erhöhen. Daher sollten Patienten mit bereits bestehender QT-Verlängerung sorgfältig überwacht werden.

Schwere Bradykardie und Herzblock

Lebensbedrohliche Fälle von Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von sofosbuvirhaltigen Behandlungsregimen in Kombination mit Amiodaron beobachtet.

Im Allgemeinen trat eine Bradykardie innerhalb von Stunden oder Tagen auf, aber es wurden spätere Fälle, meist bis zu 2 Wochen nach Beginn einer Hepatitis-C-Virus (HCV)-Behandlung, beobachtet.

Amiodaron sollte nur bei mit sofosbuvirhaltigen Behandlungsregimen behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.

Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, dass sich die Patienten während der ersten 48 Stunden der gleichzeitigen Anwendung einer stationären Überwachung ihrer Herzfunktion unterziehen. Danach sollte täglich eine ambulante oder eigenständige Überwachung der Herzfrequenz für mindestens die ersten beiden Behandlungswochen erfolgen.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollte auch bei Patienten, die Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt haben und bei denen eine Therapie mit Sofosbuvir-haltigen Behandlungsregimen eingeleitet werden soll, die Herzfunktion, wie oben beschrieben, überwacht werden.

Alle Patienten, die Amiodaron in Kombination mit Sofosbuvir-haltigen Behandlungsregimen anwenden, sollten hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks gewarnt sowie darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.

Allgemeinanästhesie

Vor der Operation sollte der Anästhesist darüber informiert werden, dass der Patient Amiodaron erhält.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die sich einer Allgemeinanästhesie unterziehen oder eine hoch dosierte Sauerstofftherapie erhalten.

Potenziell schwerwiegende Komplikationen wurden bei Patienten berichtet, die mit Amiodaron behandelt wurden und sich einer Allgemeinanästhesie unterzogen haben: Bradykardie (gegenüber Atropin refraktär), Hypotonie, Erregungsleitungsstörungen und Reduzierung des Herzzeitvolumens (siehe Abschnitt 4.5).

Endokrine Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)

Aufgrund des Risikos des Auftretens einer Schilddrüsenfunktionsstörung (Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse) unter Behandlung mit Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung sollten vor Beginn der Behandlung Schilddrüsenfunktionstests durchgeführt werden.

Während der Therapie und bis zu einem Jahr nach Absetzen der Therapie sollten diese Untersuchungen in regelmäßigen Abständen wiederholt und die Patienten auf klinische Anzeichen einer Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse untersucht werden.

Amiodaron kann eine Hyperthyreose auslösen, insbesondere bei Patienten mit bereits vorliegenden Schilddrüsenfunktionsstörungen oder bei Patienten, die Amiodaron oral einnehmen oder früher eingenommen haben. Die folgenden, normalerweise leichten Symptome sollten durch den Arzt beachtet werden: Gewichtsverlust, Tachykardie, Tremor, Nervosität, vermehrtes Schwitzen und Wärmeintoleranz, Wiederauftreten von Arrhythmien oder Angina pectoris, Herzinsuffizienz. Wenn der Verdacht auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung besteht, muss der Wert des ultrasensitiven Thyreoidea-stimulierenden Hormons (**usTSH**) im Serum bestimmt werden. Schilddrüsenfunktionstests sind vor einer Therapie bei allen Patienten durchzuführen, bei denen es angebracht erscheint.

Die klinische Diagnose einer Hyperthyreose wird durch Nachweis eines deutlich verminderten ultrasensitiven TSH-Werts sowie erhöhter T₃- und T₄-Werte bestätigt. Bei Nachweis einer Hyperthyreose sollte Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung abgesetzt werden. Eine Besserung erfolgt innerhalb einiger Monate nach Absetzen der Behandlung und wird von einer Normalisierung der Schilddrüsenfunktionstests begleitet. In schweren Fällen (einige tödlich verlaufend) muss eine

individuelle Notfallbehandlung mit Thyreostatika, Betarezeptorenblockern und/oder Kortikosteroiden begonnen werden.

Die folgenden Symptome können Hinweise auf eine Hypothyreose sein: Gewichtszunahme, Kälteempfindlichkeit, Abgeschlagenheit, extreme Bradykardie, die über den unter Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung zu erwartenden Effekt hinausgeht. Die klinische Diagnose einer Hypothyreose wird durch Nachweis eines deutlich erhöhten ultrasensitiven TSH sowie eines verminderten T₄-Werts bestätigt. Nach Absetzen der Behandlung kommt es normalerweise innerhalb von 1-3 Monaten zur Euthyreose. Bei Nachweis einer Hypothyreose sollte die Amiodaron-Dosis nach Möglichkeit reduziert werden und/oder eine Substitution mit Levothyroxin begonnen werden. In Einzelfällen kann ein Absetzen von Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung erforderlich werden.

Amiodaron enthält Jod und kann daher die Aufnahme von Radioiod beeinträchtigen. Dennoch bleiben Schilddrüsenfunktionstests (freies T₃, freies T₄, usTSH) auswertbar. Amiodaron hemmt die periphere Konversion von Levothyroxin (T₄) zu Trijodthyronin (T₃) und kann vereinzelt biochemische Veränderungen (Erhöhung von freiem T₄ im Serum, wobei das freie T₃ leicht vermindert oder sogar normal sein kann) bei klinisch euthyroiden Patienten hervorrufen. In diesen Fällen ist es nicht notwendig, die Behandlung mit Amiodaron abzusetzen, wenn kein klinischer oder weiterer biologischer (usTSH) Hinweis auf eine Schilddrüsenerkrankung vorliegt.

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

Unter Behandlung mit Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung besteht das Risiko, schwere entzündliche Lungenerkrankungen (Hypersensitivitäts-Pneumonitis, alveoläre oder interstitielle Pneumonitis) zu entwickeln. Nicht-produktiver Husten und Atemnot sind häufig Anzeichen der vorgenannten Lungenveränderungen. Des Weiteren können Gewichtsverlust, Fieber und Schwächegefühl auftreten.

Daher sollten vor Behandlungsbeginn eine Thorax-Röntgenuntersuchung sowie ein Lungenfunktionstest durchgeführt werden. Im weiteren Behandlungsverlauf sollten diese Untersuchungen in Abständen von etwa 3–6 Monaten wiederholt werden. Ebenso sollten diese Untersuchungen bei Auftreten von Atembeschwerden (Symptom möglicher lungentoxischer Wirkung) durchgeführt werden. Bei Patienten mit schweren Lungenerkrankungen ist die Lungenfunktion gegebenenfalls häufiger zu kontrollieren, da diese Patienten bei Auftreten lungentoxischer Wirkungen eine schlechtere Prognose haben.

Unter i. v.-Gabe von Amiodaron wurde über sehr seltene Fälle von interstitieller Pneumonitis berichtet. Bei Verdacht auf diese Diagnose sollte eine Röntgenaufnahme des Thorax angefertigt werden. Die Amiodaron-Therapie sollte neu bewertet werden, da die alveoläre/interstitielle Pneumonitis nach einem frühen Absetzen von Amiodaron in der Regel reversibel ist, und eine Kortikosteroid-Therapie sollte in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Häufig bilden sich die klinischen Symptome innerhalb weniger Wochen zurück; anschließend ist eine langsamere Normalisierung der radiologischen Befunde und der Lungenfunktion zu beobachten. Bei einigen Patienten tritt trotz des Absetzens von Amiodaronhydrochlorid eine Verschlechterung ein. Es wurde über tödliche Fälle von Lungentoxizität berichtet.

Sehr seltene Fälle von schwerwiegenden Atemwegskomplikationen, manchmal mit tödlichem Verlauf, wurden beobachtet, meist in der Zeit unmittelbar nach der Operation (akutes Atemwegssyndrom bei Erwachsenen). Diese Fälle könnten auf einer Wechselwirkung mit hohen Sauerstoffkonzentrationen beruhen (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Erkrankungen der Leber- und Galle (siehe Abschnitt 4.8)

Seltene Fälle von hepatozellulärer Nekrose mit tödlichem Verlauf waren mit der intravenösen Infusion von Amiodaron in höheren Konzentrationen und bei erheblich schneller als empfohlenen Infusionsraten verbunden (siehe Abschnitt 4.8). Aus diesem Grund sollten Patienten unter i. v.-

Amiodaron-Behandlung sorgfältig im Hinblick auf eine progressive Lebererkrankung überwacht werden. In solchen Fällen sollte die Infusionsrate reduziert oder die Amiodaronhydrochlorid-Therapie abgesetzt werden. Eine engmaschige Überwachung der Leberfunktion (Transaminasen) ist erforderlich sobald die Therapie mit Amiodaron begonnen wird sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung. Zu Beginn der Behandlung kann ein leichter bis moderater Anstieg des Transaminasespiegels (auf das 1,5 bis 3-fache des Normwerts) auftreten, der häufig von vorübergehender Natur ist und sich bei einer Verringerung der Dosis spontan zurückbildet. Akute Leberfunktionsstörungen (einschließlich schwerer hepatozellulärer Insuffizienz oder Leberversagen, in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang) und chronische Lebererkrankungen können sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Verabreichung von Amiodaron auftreten (bei der intravenösen Verabreichung bereits innerhalb der ersten 24 Stunden). Daher sollte die Amiodaron-Dosis reduziert oder Amiodaron abgesetzt werden, wenn die Transaminasen auf Werte über das Dreifache der Norm ansteigen. Die klinischen und laborchemischen Anzeichen einer chronischen Lebererkrankung infolge oraler Amiodaron-Therapie können minimal sein (Hepatomegalie, Transaminaseanstieg bis auf das 5-fache des Normwerts) und sich nach dem Absetzen der Behandlung zurückbilden. Es wurde jedoch auch über Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet.

Eine intravenöse Exposition gegenüber dem Hilfsstoff Polysorbat kann ebenfalls eine abrupte Erhöhung der Leberenzyme und eine Hepatotoxizität verursachen (siehe Abschnitt 2).

Schwere bullöse Reaktionen

Es wurde über lebensbedrohliche oder sogar tödlich verlaufende Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Symptome oder Anzeichen von SJS oder TEN vorhanden sind (wie z. B. fortschreitender Hautausschlag häufig mit Blasen oder Schleimhautläsionen), muss Amiodaron sofort abgesetzt werden.

Neuromuskuläre Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)

Amiodaron kann periphere Neuropathien und/oder Myopathien hervorrufen. Diese verschwinden gewöhnlich einige Monate nach Absetzen, können in Einzelfällen aber auch nicht vollständig reversibel sein.

Erkrankungen der Augen (siehe Abschnitt 4.8)

Während der Behandlung mit Amiodaron sind regelmäßige augenärztliche Untersuchungen, einschließlich Funduskopie und Untersuchungen mittels Spaltlampe, angezeigt. Bei verschwommenem Sehen oder vermindertem Sehvermögen sollte umgehend eine komplette augenärztliche Untersuchung einschließlich Funduskopie durchgeführt werden. Beim Auftreten einer Optikusneuropathie und/oder einer Optikusneuritis ist das Absetzen von Amiodaron erforderlich, da die Gefahr einer Progression, möglicherweise bis zur Erblindung, besteht.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5)

Die Verwendung von Amiodaron in Kombination mit den folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen: Betablocker, Antihypertonika aus der Gruppe der Kalziumkanalblocker (Verapamil, Diltiazem), Laxantien, die eine Hypokaliämie verursachen können.

Eine auftretende Hypokaliämie muss korrigiert und das QT-Intervall überwacht werden. In Fällen von Torsades-de-pointes-Tachykardien dürfen keine Antiarrhythmika verabreicht werden; stattdessen hat ein Pacing zu erfolgen und Magnesium ist intravenös zu verabreichen.

Erhöhte Flecainid-Plasmaspiegel wurden bei gleichzeitiger Gabe von Amiodaron beobachtet. Die Flecainid-Dosis ist entsprechend zu reduzieren und der Patient engmaschig zu überwachen.

Amiodaron ist ein Inhibitor des Cytochrom-P450-Enzyms CYP3A4. Daher sollten Statine, die über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin), nicht gleichzeitig mit Amiodaron angewendet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron und Sofosbuvir in Kombination mit einem anderen direkt wirkenden antiviralen Arzneimittel (DAA) zur Behandlung von Hepatitis C, wie Daclatasvir, Simeprevir oder Ledipasvir, wurden Fälle schwerer, möglicherweise lebensbedrohlicher Bradykardie und Herzblock beobachtet. Daher wird die gleichzeitige Anwendung dieser Mittel mit Amiodaron nicht empfohlen.

Wenn die gleichzeitige Einnahme mit Amiodaron nicht vermieden werden kann, wird empfohlen, dass die Patienten bei Einleitung der Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit anderen DAAs engmaschig überwacht werden. Patienten, die ein hohes Risiko für Bradyarrhythmie aufweisen, müssen nach der Einleitung der Kombinationsbehandlung mit Sofosbuvir kontinuierlich für mindestens 48 Stunden unter entsprechenden klinischen Bedingungen überwacht werden.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollte eine angemessene Überwachung auch bei Patienten durchgeführt werden, bei denen Amiodaron innerhalb der letzten Monate abgesetzt wurde und bei denen Sofosbuvir als Monotherapie oder in Kombination mit anderen DAAs eingeleitet werden soll.

Patienten, die diese Arzneimittel zur Behandlung von Hepatitis C zusammen mit Amiodaron, allein oder in Kombination mit anderen Herzfrequenzsenkenden Arzneimitteln, erhalten, müssen auf die Symptome von Bradykardie und Herzblock aufmerksam gemacht und angewiesen werden, unverzüglich medizinischen Rat einzuholen, wenn diese Symptome auftreten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die eine Torsades-de-Pointes-Arrhythmie induzieren

Eine Kombinationstherapie mit den folgenden Arzneimitteln, die Torsades-de-Pointes-Arrhythmien verursachen, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Dazu zählen z. B.:

- Klasse-Ia-Antiarrhythmika, z. B. Chinidin, Procainamid, Disopyramid
- Klasse-III-Antiarrhythmika, z. B. Sotalol, Bretylium
- Intravenöse Erythromycin-, Cotrimoxazol- oder Pentamidin-Injektionen
- MAO-Hemmer, z. B. Moclobemid
- Einige Antipsychotika, z. B. Chlorpromazin, Thioridazin, Fluphenazin, Pimozid, Haloperidol, Amisulprid, Sulpirid und Sertindol
- Lithium und trizyklische Antidepressiva, z. B. Doxepin, Maprotilin, Amitriptylin
- Bestimmte Antihistamine, z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin
- Arzneimittel gegen Malaria, z. B. Chinin, Mefloquin, Chloroquin, Halofantrin
- Moxifloxacin
- Cisaprid

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron und Arzneimitteln, die nachweislich das QT-Intervall verlängern, muss auf einer sorgfältigen Bewertung der möglichen Risiken und des Nutzens für jeden Patienten beruhen, da das Risiko für Torsade de pointes ansteigen kann. Die Patienten sollten im Hinblick auf eine QT-Zeit-Verlängerung überwacht werden.

Fluorchinolone

Bei Patienten, die Amiodaron zusammen mit Fluorchinolonen verabreicht bekamen, wurde in seltenen Fällen über eine Verlängerung des QTc-Intervalls, mit oder ohne Torsades de pointes, berichtet. Eine gleichzeitige Gabe von Amiodaron und Fluorchinolonen ist zu vermeiden (eine gleichzeitige Gabe von Moxifloxacin ist kontraindiziert, siehe oben).

Arzneimittel zur Senkung der Herzfrequenz, die Störungen des Herzautomatismus oder Erregungsleitungsstörungen hervorrufen

Von einer Kombinationstherapie mit den nachfolgenden Arzneimitteln wird abgeraten:

- Betablocker und bestimmte Calciumantagonisten (Diltiazem, Verapamil). Es kann zu einer Potenzierung negativer chronotroper Eigenschaften und Leitungsverzögerungen kommen.
- Laxantien, die Hypokaliämie auslösen und dadurch das Risiko für Torsades de pointes erhöhen können. Es sind andere Laxantien zu verwenden.

Vorsicht ist bei einer Kombinationstherapie mit den folgenden Arzneimitteln geboten, die ebenfalls Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie auslösen können:

- Diuretika
- Systemische Kortikosteroide
- Tetracosactid
- Amphotericin B (i. v.)

Allgemeinanästhesie

Potenziell schwerwiegende Komplikationen wie gegenüber Atropin refraktäre Bradykardie, Hypotonie, Erregungsleitungsstörungen und Reduzierung des Herzzeitvolumens wurden bei Patienten berichtet, die mit Amiodaron behandelt wurden und sich einer Allgemeinanästhesie unterzogen hatten (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr seltene Fälle von schwerwiegenden Atemwegskomplikationen (Atemwegsyndrom bei Erwachsenen), gelegentlich mit tödlichem Ausgang, wurden, meist unmittelbar nach der Operation, beobachtet. Eine mögliche Wechselwirkung mit einer hohen Sauerstoffkonzentration kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von Amiodaronhydrochlorid auf andere Arzneimittel

Amiodaron und/oder sein Metabolit Desethylamiodaron sind Inhibitoren von CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 und P-Glykoprotein und können die Konzentration ihrer Substrate erhöhen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron können noch mehrere Monate nach dem Absetzen von Amiodaron Wechselwirkungen beobachtet werden.

PgP-Substrate

Amiodaron ist ein P-gp-Inhibitor. Die gleichzeitige Verabreichung mit P-gp-Substraten führt wahrscheinlich zu ihrer verstärkten Freisetzung.

Digoxin

Die Verabreichung von Amiodaronhydrochlorid an Patienten, die bereits Digoxin erhalten, führt zu einer Erhöhung der Digoxin-Konzentration im Plasma und ruft in der Folge die mit hohen Digoxin-Spiegeln assoziierten Symptome und Zeichen hervor: Störungen des Herzautomatismus (schwere Bradykardie), eine synergistische Wirkung auf die Herzfrequenz und die atrioventrikuläre Überleitung kann auftreten. Eine klinische und biologische Überwachung sowie eine Überwachung mittels EKG werden empfohlen, um den Patienten im Hinblick auf klinische Anzeichen einer Herzglykosid-Intoxikation zu beobachten, und die Digoxin-Dosis ist zu halbieren.

Dabigatran

Aufgrund des Blutungsrisikos ist Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von Amiodaron und Dabigatran geboten. Es kann erforderlich sein, die Dabigatran-Dosis entsprechend der Kennzeichnung anzupassen.

CYP2C9-Substrate

Amiodaron führt zu einer Erhöhung der Konzentrationen von CYP 2C9-Substraten im Plasma (z. B. orale Antikoagulanzen (Warfarin) und Phenytoin) durch Hemmung des Cytochroms P450 2C9.

Warfarin

Die Warfarin-Dosis ist entsprechend anzupassen. Es wird empfohlen, die Prothrombinzeit sowohl während als auch nach der Amiodaron-Behandlung häufiger zu überwachen.

Phenytoin

Wenn Symptome einer Überdosis beobachtet werden (z. B. Sehstörungen, Tremor, Schwindel), muss die Phenytoin-Dosis reduziert werden und die Phenytoin-Konzentrationen sind zu bestimmen.

CYP2D6-Substrate

Flecainid

Aufgrund der Tatsache, dass Flecainid hauptsächlich durch CYP 2D6 metabolisiert wird, kann Amiodaron durch Hemmung dieses Isoenzym die Konzentrationen von Flecainid im Plasma erhöhen. Es wird geraten, die Flecainid-Dosis um 50 % zu reduzieren und den Patienten engmaschig im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen zu beobachten. In solchen Fällen wird die Überwachung der Flecainid-Konzentrationen im Plasma nachdrücklich empfohlen.

CYP P450 3A4-Substrate

Wenn Arzneimittel in Kombination mit Amiodaron, einem CYP3A4-Inhibitor, verabreicht werden, kann es zur einer erhöhten Plasmakonzentration dieser Präparate kommen und ihre potenzielle Toxizität verstärkt werden.

- Ciclosporin: Die Kombination von Ciclosporin mit Amiodaron ist mit dem Risiko eines Anstiegs der Ciclosporin-Plasmaspiegel um das Doppelte verbunden. Eine Senkung der Ciclosporin-Dosis kann notwendig sein, um die Plasmakonzentration innerhalb des therapeutischen Bereichs zu halten.
- Statine: Die gleichzeitige Gabe von Amiodaron und Statinen, die durch CYP 3A4 metabolisiert werden, wie Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin, erhöht das Risiko muskulärer Toxizität. Bei Anwendung von Amiodaron wird die Verwendung eines Statins empfohlen, das nicht durch CYP 3A4 metabolisiert wird.
- Andere Arzneimittel, die durch das Cytochrom P4503A4 metabolisiert werden, sind z. B. Lidocain, Tacrolimus, Sildenafil, Fentanyl, Midazolam, Triazolam, Dihydroergotamin, Ergotamin und Colchicin.

Wechselwirkungen mit Substraten anderer CYP450-Isoenzyme

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Amiodaron durch seine Hauptmetaboliten auch CYP 1A2, CYP 2C19 und CYP 2D6 inhibieren kann. Es ist davon auszugehen, dass die kombinierte Gabe mit Amiodaron dazu führt, dass die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, deren Metabolismus von CYP 1A2, CYP 2C19 und CYP 2D6 abhängig ist, erhöht wird.

Wirkung anderer Substanzen auf Amiodaronhydrochlorid

CYP3A4-Inhibitoren und CYP2C8-Inhibitoren können den Amiodaron-Metabolismus potenziell hemmen und seine Plasmakonzentration erhöhen. Es wird empfohlen, CYP 3A4-Inhibitoren (z. B. Grapefruitsaft und bestimmte Arzneimittel) während der Behandlung mit Amiodaron zu meiden. Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4 und kann die Plasmakonzentration von Amiodaron erhöhen. Grapefruitsaft ist während der Behandlung mit oralem Amiodaron zu vermeiden.

Sonstige Wechselwirkungen mit Amiodaron (siehe Abschnitt 4.4)

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron mit Sofosbuvir-haltigen Behandlungsregimen kann zu einer schwerwiegenden symptomatischen Bradykardie führen.

Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine kardiale Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten über die Anwendung von Amiodaron während der Schwangerschaft liegen in begrenztem Umfang vor. Amiodaron und N-Desethylamiodaron passieren die Plazentaschranke und erreichen beim Säugling Konzentrationen von 10–25 % der mütterlichen Plasmakonzentration. Als häufigste Komplikationen treten Wachstumsstörungen, Frühgeburten und Funktionsstörungen der Schilddrüse

beim Neugeborenen auf. Hypothyreose, Bradykardie und verlängerte QT-Intervalle wurden bei etwa 10 % der Neugeborenen beobachtet. In Einzelfällen wurden Schilddrüsenvergrößerungen oder Herzgeräusche festgestellt. Die Missbildungsrate scheint nicht erhöht zu sein. Dennoch ist die Möglichkeit kardialer Defekte zu beachten. Deswegen darf Amiodaron nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden, es sei denn, es ist eindeutig angezeigt. In diesen Fällen ist das reale Risiko eines Wiederauftretens lebensbedrohlicher Arrhythmien gegen die mögliche Gefahr für den Fötus abzuwägen. Um eine Exposition des Embryos/Fötus während der frühen Schwangerschaft zu vermeiden, sollten gebärfähige Frauen aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron eine Schwangerschaft frühestens ein halbes Jahr nach Behandlungsende in Erwägung ziehen.

Stillzeit

Es ist nachgewiesen, dass der Wirkstoff Amiodaron und die aktiven Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Wenn eine Therapie während der Stillzeit erforderlich wird oder Amiodaron während der Schwangerschaft eingenommen wurde, sollte abgestillt werden. Die Verwendung ist nur unter besonderen lebensbedrohlichen Umständen gemäß den Abschnitten 4.1, 4.3 und 4.4 zulässig.

Fertilität

Bei männlichen Patienten wurden nach einer Langzeitbehandlung erhöhte Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)-Serumspiegel nachgewiesen, was auf eine Hodenfehlfunktion hindeutet.

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

Amiodaronhydrochlorid kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten unter intravenös verabreichtem Amiodaronhydrochlorid beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Infusionsphlebitis, Bradykardie und Hypotonie.

Tabelle 1: Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen

Systemorgan-klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Hämolytische oder aplastische Anämie	Bei Patienten, die mit Amiodaron behandelt wurden, sind vereinzelte Fälle von Knochenmarksggranulom aufgetreten. Die klinische Signifikanz ist nicht bekannt.
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktischer Schock	Angioödeme
Endokrine		-Hyperthyreose,			Syndrom der	

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen		in Einzelfällen mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.4) -Hypothyreose			inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)	
Psychiatrische Erkrankungen						Delirium (einschließlich Verwirrtheit)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Epididymitis	Sexuelle Dysfunktion
Erkrankungen des Nervensystems		- Extrapyramidale r Tremor - Albträume - Schlafstörungen	- Periphere sensomotorische Neuropathie und/oder Myopathie, normalerweise reversibel bei Absetzen des Arzneimittels - Schwindel - Koordinationsstörungen - Parästhesien		- Benigne intrakranielle Drucksteigerungen (Pseudotumor cerebri) - Zerebrale Ataxie - Kopfschmerzen	
Augenerkrankungen	Mikroablagerungen auf der Vorderfläche der Hornhaut werden bei fast jedem Patienten nachgewiesen und sind in der Regel auf den Bereich unterhalb der Pupille begrenzt. Sie können in Verbindung mit farbigen Ringen bei grellem Licht oder Verschwommen ensehen				Optische Neuropathie/N euritis, die bis zur Erblindung fortschreiten kann	

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
	auftreten. In der Regel bilden sie sich innerhalb von 6–12 Monaten nach Absetzen von Amiodaronhydrochlorid zurück.					
Herzerkrankungen		Dosisabhängige Bradykardie	- Überleitungsstörungen (SA-Block, AV-Block); in Einzelfällen wurde das Auftreten einer Asystolie beobachtet. - Auftreten neuer und Verstärkung bestehender Arrhythmien, gelegentlich gefolgt von Herzstillstand (siehe auch Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).		- Schwere Bradykardie (in Fällen mit Sinusknotendysfunktion und bei älteren Patienten) oder (noch seltener) Sinusknotenstillstand. Dies kann ein Absetzen der Behandlung erforderlich machen.	- Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5) - Einzelfälle von Kammerflimmern/-flattern wurden beschrieben.
Gefäßkrankungen		Hypotonie und erhöhte Herzfrequenz unmittelbar nach der Injektion. Diese Wirkungen sind in der Regel moderat und vorübergehender Natur. Fälle von schwerer Hypotonie oder Schock wurden nach einer Überdosis oder zu schneller Verabreichung		Vaskulitis	Hitzewallungen	

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
		(Bolusinjektion) berichtet.				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		- Hypersensitivitäts-Pneumonitis - Alveoläre/interstitielle Pneumonitis oder Fibrose - Pleuritis - Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) Über Einzelfälle mit tödlichem Verlauf wurde berichtet (Abschnitt 4.4).			- Akutes Atemwegssyndrom bei Erwachsenen (meistens unmittelbar nach der Operation), manchmal mit tödlichem Verlauf - Bronchospasmus und/oder Apnoe bei Patienten mit ernststen Atemproblemen, insbesondere bei Patienten mit Asthma	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	- Übelkeit - Erbrechen - Geschmacksveränderungen zu Behandlungsbeginn (die nach Dosisreduktion verschwinden)		- Bauchschmerzen - Völlegefühl - Obstipation - Anorexie			Pankreatitis (akut)
Leber- und Gallenerkrankungen	Zu Beginn der Behandlung leichter bis moderater Anstieg des Transaminasespiegels (auf das 1,5- bis 3-fache des Normwerts), der häufig von vorübergehender Natur ist und bei einer Verringerung der Dosis spontan zurückgeht.	Akute Leberfunktionsstörungen mit Erhöhung des Transaminasespiegels und/oder Gelbsucht, einschließlich Leberversagen, manchmal mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.4)			- Chronische Leberkrankheiten (in Einzelfällen mit tödlichem Verlauf) - Leberzirrhose	
Erkrankung	Photosensibilisierung	Ekzem			-	-Urtikaria

Systemorgan-klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000)	Sehr selten (< 1/10 000)	Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
en der Haut und des Unterhautgewebes	sierung mit erhöhter Sonnenbrandneigung, die zu Erythem und Hautausschlag führen kann (siehe Abschnitt 4.4)				Erythembildung unter Strahlentherapie -Erythema nodosum -Exantheme -Exfoliative Dermatitis -Alopezie -Schwitzen	-Schwere Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), bullöse Dermatitis, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelschwäche				Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		An der Injektions- oder Infusionsstelle: Schmerzen, Erythem, Ödem, Nekrose, Extravasation, Infiltration, Entzündung, Induration, Thrombophlebitis, Phlebitis, Zellgewebsentzündung, Infektion, Pigmentveränderungen	Fatigue	Der Hilfsstoff Polysorbat 80 kann allergische Reaktionen hervorrufen.		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						Erhöhter Serumkreatinin Gehalt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						Primäre Transplantatdysfunktion nach Herztransplantation (siehe Abschnitt 4.4)

Selten können Polysorbate schwere allergische Reaktionen (Dyspnoe, Schwellung, Schwindel) und Hepatotoxizität (abrupte Erhöhung der Leberenzyme) auslösen. Polysorbate können auch kardiovaskuläre Wirkungen haben (z. B. Hypotonie, Kardiodepression)

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5
1200 WIEN
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über die Überdosierung von intravenös verabreichtem Amiodaron gibt es keine Informationen.

Bei einer akuten Überdosierung oder einer zu schnellen intravenösen Gabe wurden die folgenden Reaktionen beobachtet: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Schwitzen, Bradykardie, Verlängerung des QT-Intervalls, spontan sistierende Tachykardie, Kreislaufversagen und Lebersversagen. Als Folge einer beträchtlichen Überdosierung ist auch mit dem Einsetzen von Hypotonie, Herzblock und Torsade-de-pointes zu rechnen. In Ausnahmefällen kann auch eine Schilddrüsenüberfunktion auftreten.

Als Folge einer beträchtlichen Überdosierung ist eine längerfristige EKG-Überwachung durchzuführen. Die Aufnahme auf die Intensivstation ist in Erwägung zu ziehen. Hypotonie kann mit Infusion von Flüssigkeiten oder Gabe von Vasopressoren behandelt werden. Die durch Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung verursachte Bradykardie ist Atropin-resistent. Eventuell könnten Alpha- oder Beta-Adrenergika oder ein kurzes Pacing zur Anwendung kommen. Antiarrhythmika der Klassen Ia und III sind zu vermeiden, da sie mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und mit einer Induktion des Torsade-de-pointes einhergehen. Die weitere Behandlung soll unterstützend und symptomatisch sein.

Amiodaron und seine Metaboliten können nicht dialysiert werden.

Wegen der pharmakokinetischen Eigenschaften von Amiodaron wird eine angemessene und längere Überwachung des Patienten, vor allem seines Herzstatus, empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Amiodaron ist ein di-iodiertes Benzofuran-Derivat und wird, da es durch eine Blockade der K⁺-Kanäle im Herzen (hauptsächlich der schnellen Komponente des Delayed-Rectifier-K⁺-Stroms, IKr)

die Dauer des kardialen Aktionspotentials in atrialen und ventrikulären Myozyten verlängert, zu den Antiarrhythmika der Klasse III gezählt. Daher verlängert Amiodaron die Refraktärzeit des Aktionspotentials und führt zu einer Suppression der Ektopien und Re-Entry-Arrhythmien ebenso wie zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG. Außerdem blockt Amiodaron auch die Na^+ -Herzströme (Klasse-I-Effekt) und die Ca^{2+} -Ströme im Herzen (Klasse-IV-Effekt). Letzteres kann zu einer Verlangsamung der Erregungsleitung durch sinuatriale und atrioventrikuläre Knoten führen.

Wenn Amiodaron über einen längeren Zeitraum verabreicht wird, scheint es außerdem das Trafficking der Ionenkanäle vom endoplasmatischen Retikulum zur Plasmamembran der kardialen Myozyten zu hemmen und dies könnte zu seinen elektrophysiologischen Wirkungen am Herzen bei chronischer Verabreichung beitragen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Weiterhin ist Amiodaron ein nicht-kompetitiver Antagonist sowohl an den β - als auch an den α -Adrenozeptoren und weist daher hämodynamische Wirkungen auf: Dilatation der Koronararterien und peripheren Gefäße bis hin zu einer Senkung des systemischen Blutdrucks. Es scheint, dass die durch Amiodaron ausgelösten β -adrenergen antagonistischen Wirkungen negativ inotrope, negativ chronotrope und negativ dromotrope Wirkungen verursachen.

Einige von Amiodaron ausgelöste Wirkungen sind mit einer Hypothyreose vergleichbar. Dies könnte auf eine Hemmung der Schilddrüsenhormon-Synthese zurückzuführen sein. Amiodaron ist ein starker Inhibitor der Iodothyronin-5'-Monodeiodinase (des wichtigsten T_4 - T_3 -konvertierenden Enzyms). Bei Ratten wurde ein Anstieg der Serumkonzentrationen von Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH), Thyroxin (T_4) und reversem Triiodthyronin (rT_3) sowie eine Abnahme der Serumkonzentration des durch Deiodierung von T_4 entstehenden Triiodthyronin (T_3) beobachtet. Diese antithyroidalen Wirkungen von Amiodaron könnten zu seinen elektrophysiologischen Wirkungen am Herzen beitragen.

Der Hauptmetabolit N-Desethylamiodaron hat vergleichbare Wirkungen auf die Elektrophysiologie des Herzens wie die Grundverbindung.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

In veröffentlichten Studien wurde die Sicherheit von Amiodaron bei 1118 Kindern und Jugendlichen mit verschiedenen Arrhythmien bewertet. Folgende Dosen wurden in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen verwendet:

Oral

- Initialdosis: 10–20 mg/kg/Tag über 7–10 Tage (oder 500 mg/m²/Tag bei Angabe in Quadratmetern)
- Erhaltungsdosis: Es soll die kleinste wirksame Dosis gegeben werden; je nach individuellem Ansprechen kann diese im Bereich von 5–10 mg/kg/Tag (oder 250 mg/m²/Tag bei Angabe in Quadratmetern) liegen.

Intravenös

- Initialdosis: 5 mg/kg Körpergewicht über 20 Minuten bis zu 2 Stunden
 - Erhaltungsdosis: 10–15 mg/kg/Tag zwischen einigen Stunden und mehreren Tagen
- Bei Bedarf kann gleichzeitig eine orale Therapie mit der üblichen Initialdosis begonnen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Intravenöse Gabe

Resorption

Nach einer i. v.-Infusion wird von einer Resorption von 100 % ausgegangen. Nach Injektion wird die maximale Wirkung nach 15 Minuten erreicht.

Distribution

Danach erfolgt eine Verteilung im Gewebe und eine schnelle Abnahme der Plasmakonzentration innerhalb von 4 Stunden.

Die Anreicherung von Amiodaron im Myokardgewebe ist entscheidend für die therapeutische Wirksamkeit. Abhängig von der Sättigungsdosis können die therapeutischen Effekte zwischen einigen Tagen und bis zu zwei Wochen liegen. Für eine Sättigung des Gewebes muss die Therapie intravenös oder oral fortgeführt werden. Während der Sättigung reichert sich Amiodaronhydrochlorid besonders im Fettgewebe an. Der Steady State wird innerhalb eines Zeitraumes von einem bis zu mehreren Monaten erreicht.

Aufgrund dieser Eigenschaften sollte die empfohlene Sättigungsdosis verabreicht werden, um eine schnelle Sättigung des Gewebes zu erreichen. Dies ist die Voraussetzung für die therapeutische Wirksamkeit.

Biotransformation

Amiodaron wird hauptsächlich über CYP3A4 und auch über CYP2C8 metabolisiert. Amiodaron und sein Metabolit, Desethylamiodaron, zeigen das Potenzial, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 und CYP2C8 *in vitro* zu hemmen. Amiodaron und Desethylamiodaron haben auch das Potenzial einige Transporter, wie z. B. P-Glykoprotein 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 eine Interaktion von Amiodaron und CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 und P-gp-Substraten.

Elimination

Amiodaron weist eine langsame Eliminationsrate auf und besitzt eine ausgeprägte Gewebe-Affinität. Amiodaronhydrochlorid hat eine lange Halbwertszeit, die je nach Patient zwischen 20 und 100 Tagen liegen kann.

Der Hauptausscheidungsweg ist über die Leber und die Galle. 10 % der Substanz wird über die Nieren ausgeschieden.

Wegen der niedrigen renalen Ausscheidung kann Patienten mit Niereninsuffizienz die übliche Dosis verabreicht werden.

Nach Absetzung von Amiodaronhydrochlorid nimmt die Ausscheidung mehrere Monate in Anspruch.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Bei den wenigen veröffentlichten Daten, die für Kinder und Jugendliche zur Verfügung stehen, konnte kein Unterschied zu Erwachsenen festgestellt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In chronischen Toxizitätsstudien waren die toxischen Wirkungen von Amiodaron bei Tieren und Menschen vergleichbar. Amiodaron führte zu pulmonalen Schädigungen (bei Hamstern, Ratten und Hunden: Fibrose, Phospholipidose) und zu ZNS-Erkrankungen (bei Ratten). Die Lungentoxizität scheint auf die Bildung von Radikalen und eine Störung der zellulären Energieproduktion zurückzuführen sein. Darüber hinaus verursachte Amiodaron Leberschäden bei Ratten.

Im Hinblick auf die Genotoxizität wurden *in vitro* Ames-Tests und *in vivo* Knochenmarks-Mikrokerntests bei Mäusen durchgeführt. Beide Studien führten zu negativen Resultaten.

Amiodaronhydrochlorid ist eine stark phototoxische Substanz. Es gibt Hinweise, dass in Gegenwart von Amiodaronhydrochlorid durch UV-Bestrahlung zytotoxisch wirkende freie Radikale gebildet werden. Dies kann nicht nur zu akuten phototoxischen Reaktionen führen, sondern auch zu Schädigungen der DNS (Photomutagenität) und nachfolgenden photokarzinogenen Wirkungen. Bisher wurden diese potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen von Amiodaronhydrochlorid noch nicht experimentell untersucht. Daher ist das photomutagene und photokarzinogene Potential von Amiodaronhydrochlorid nicht bekannt.

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten verursachte Amiodaron bei klinisch relevanten Expositionen 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 Tumorinduktion angenommen. Bei Mäusen wurden keine Karzinome aber eine dosisabhängige follikuläre Schilddrüsenhyperplasie beobachtet. Diese Effekte auf die Schilddrüse von Ratten und Mäusen beruhen höchstwahrscheinlich auf der Wirkung von Amiodaron auf die Synthese und/oder Freisetzung von Schilddrüsenhormonen. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist gering.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.)
Salzsäure 1 M (zur pH-Wert-Einstellung)
Polysorbat 80 (E433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Die Anwendung von Infusions-/Injektionsbestecken aus Materialien, die Weichmacher wie DEHP (Di-2-Ethylhexylphthalat) enthalten, kann in Gegenwart von Amiodaron dazu führen, dass DEHP in die Lösung übertritt. Um die Exposition des Patienten gegenüber DEHP zu minimieren, sind zur Verabreichung von Amiodaron-Infusionslösungen Infusionsflaschen und -bestecke zu verwenden, die kein DEHP enthalten, z. B. solche aus Polyolefinen (PE, PP) oder Glas. Den Amiodaron-Infusionen dürfen keine weiteren Wirkstoffe zugefügt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Ampullen: 2 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch:

Das Arzneimittel muss unmittelbar nach dem ersten Öffnen angewendet werden.

6.3 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.4 Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml Infusionslösung in 50-ml-Klarglasampullen (Typ II), verschlossen mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und Aufreißverschluss
Packungsgrößen: 1, 5, 10 x 50-ml-Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Amiodaron-hameln 20 mg/ml Infusionslösung ist bereits verdünnt und gebrauchsfertig. Es ist ohne vorherige Verdünnung anzuwenden. Die Anwendung sollte mit einem geeigneten Infusionsgerät (Spritzenantrieb/Spritzenpumpe) erfolgen, das in der Lage ist, das festgelegte Volumen mit einer streng kontrollierten Infusionsrate genau und kontinuierlich abzugeben.

Vor Gebrauch ist das sterile Konzentrat visuell auf Klarheit, Partikel, Verfärbung und Beschädigungen des Gefäßes zu prüfen. Die Lösung ist nur zu benutzen, wenn sie klar ist und das Gefäß unbeschädigt und intakt ist.

Der Infusionsflüssigkeit dürfen keine anderen Arzneimittel zugesetzt werden (siehe Abschnitt 6.2).

Nur zur einmaligen Anwendung.

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

Während der Erhaltungsinfusion sollte das Produkt vor Licht geschützt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 2205306.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

02 Juni 2021

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig