

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amiodaron HCl Hikma 50 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 3 ml Injektionslösung enthält das Äquivalent von 150 mg Amiodaronhydrochlorid.
1 ml enthält 50 mg Amiodaronhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Ampulle mit 3 ml enthält 60,6 mg Benzylalkohol.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, blassgelbe Lösung in einer durchsichtigen und farblosen Glasampulle

pH: 3,7–4,3

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amiodaron ist nur zur Behandlung von schweren Herzrhythmusstörungen angezeigt, die auf andere Therapien nicht ansprechen oder wenn andere Behandlungen nicht in Frage kommen:

- Tachyarrhythmien im Zusammenhang mit dem Wolff-Parkinson-White-Syndrom;
- Alle Arten von Tachyarrhythmien einschließlich supraventrikulärer, nodaler und ventrikulärer Tachykardien; Vorhofflattern und -flimmern; Kammerflimmern; wenn andere Arzneimittel nicht eingesetzt werden können.

Amiodaron kann eingesetzt werden, wenn eine schnelle Reaktion erforderlich ist oder wenn eine orale Verabreichung nicht möglich ist.

Amiodaronhydrochlorid darf vor einer Elektrokardioversion eingesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung darf nur unter Aufsicht eines Krankenhausarztes oder eines Facharztes eingeleitet und normal überwacht werden.

Amiodaron darf nur verwendet werden, wenn Einrichtungen zur Herzüberwachung, Defibrillation und Herzschrittmacher vorhanden sind.

Schilddrüsenfunktionstests sollten in der Regel vor Beginn der Therapie bei allen Patienten durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Dosierung

Initialdosis:

5 mg/kg Körpergewicht (KG) in 250 ml Glukose-Lösung 5 % über 20 Minuten bis 2 Stunden verabreichen und diese Dosis 2- bis 3-mal pro 24 Stunden wiederholen. Die Infusionsgeschwindigkeit ist der Wirkung anzupassen.

Die Wirkung tritt innerhalb weniger Minuten ein und lässt dann allmählich nach, so dass anschließend eine Erhaltungsdosis zugeführt werden muss.

Erhaltungsdosis/Prophylaxe:

10–20 mg je kg KG in Glukose-Lösung 5 % alle 24 Stunden (durchschnittlich 600 bis 800 mg/24 Stunden bis maximal 1.200 mg/24 Stunden, entsprechend 4–5 Ampullen, maximal 8 Ampullen) über einige Tage.

Um lokale Reaktionen (Phlebitis) zu vermeiden, keine Konzentrationen über 3 mg/ml anwenden.

Amiodaron Lösung zur Injektion sollte in der Regel nur zur Einleitung der Therapie und nicht länger als eine Woche verwendet werden.

Es ist ratsam, am ersten Infusionstag eine orale Erhaltungstherapie einzuleiten. Wiederholte Infusionen oder eine Dauerinfusion können, wenn sie über periphere Venen erfolgen, lokale Reaktionen (Entzündungen) zur Folge haben. Wenn wiederholte Infusionen oder eine Dauerinfusion beabsichtigt sind, wird die Verabreichung über einen zentralen Venenkatheter empfohlen.

Direkte intravenöse Injektion („Bolus“):

In äußersten klinischen Notfallsituationen kann das Arzneimittel nach Ermessen des Arztes langsam injiziert werden. Dabei sind 5 mg je kg KG über mindestens 3 Minuten zu verabreichen. Außer im Fall einer kardiopulmonalen Reanimation bei defibrillationsresistentem Kammerflimmern darf die Injektionsdauer 3 Minuten nicht unterschreiten. Eine zweite Bolus-Injektion darf nicht vor Ablauf von 15 Minuten nach der ersten Injektion verabreicht werden. Dies gilt auch, wenn die erste Injektion nur aus einer Ampulle bestanden hat (Risiko eines irreversiblen Schockzustands).

Patienten, die in dieser Form behandelt werden, müssen sorgfältig überwacht werden, zum Beispiel auf einer Intensivstation. Verabreichen Sie Bolusinjektionen nur in Notfallsituationen und verwenden Sie keine weiteren Arzneimittel in der gleichen Spritze.

Die angegebene Dosis von 5 mg/kg darf bei Verabreichung als direkte Injektion nicht überschritten werden.

Kardiopulmonale Reanimation bei defibrillationsresistentem Kammerflimmern:

Die empfohlene Anfangsdosis bei Kammerflimmern/pulsloser ventrikulärer Tachykardie, die nicht defibrilliert werden kann, beträgt 300 mg (oder 5 mg/kg Körpergewicht), verdünnt in 20 ml Dextrose 5 %, und sollte als schnelle Injektion verabreicht werden. Wenn das Kammerflimmern fortbesteht, kann eine weitere Dosis von 150 mg (oder 2,5 mg/kg Körpergewicht) in Erwägung gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Amiodaron bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre ist nicht nachgewiesen.

Zurzeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben aber es kann keine Empfehlung für eine Dosierung abgegeben werden.

Intravenöses Amiodaron darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen, Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren angewendet werden.

Ältere Menschen

Wie bei allen Patienten ist es wichtig, dass die niedrigste 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).

Wechsel von der intravenösen auf eine orale Therapie

Mit einer oralen Amiodaron-Erhaltungstherapie sollte begonnen werden, sobald eine ausreichende Wirkung erzielt wurde. Amiodaronhydrochlorid ist dann allmählich auszuschleichen.

Siehe Abschnitt 6.2 für Informationen über Inkompatibilitäten.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Aufgrund der Stabilität der Lösung sollten keine Konzentrationen unter 300 mg pro 500 ml verwendet werden und der Infusionsflüssigkeit keine anderen Arzneimittel hinzugefügt werden.

Während der Infusion sollte dieses Arzneimittel vor Licht geschützt werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Achtung! Wenn Amiodaron als Infusion verabreicht wird, kann sich die Tropfengröße verringern. Gegebenenfalls sollte die Infusionsgeschwindigkeit angepasst werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Sinusbradykardie und sino-atrialer Herzblock. Bei Patienten mit schweren Erregungsleitungsstörungen (hochgradiger AV-Block, bifaszikulärer oder trifaszikulärer Block) oder Sinusknotenerkrankung sollte Amiodaron nur in Verbindung mit einem Herzschrittmacher verwendet werden.
- Bestehende oder in der Vergangenheit vorgekommene Schilddrüsenfunktionsstörungen.
- Schwere Ateminsuffizienz, Kreislaufkollaps oder schwere arterielle Hypotonie; Hypotonie, Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie sind ebenfalls Kontraindikationen für die Anwendung von Amiodaron als Bolusinjektion.
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Arzneimittel, die Torsades de pointes hervorrufen können (siehe Abschnitt 4.5).
- Amiodaron HCl Hikma darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen, Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren angewendet werden.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillen (siehe Abschnitt 4.6)
- Vorbestehende QT-Verlängerung
- Hypokaliämie
- Hereditäre oder idiopathische angioneurotische Ödeme, z. B. aufgrund einer früheren Therapie mit Amiodaron

Die genannten Gegenanzeigen gelten nicht für die Anwendung von Amiodaron im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation bei defibrillationsresistentem Kammerflimmern.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund der hämodynamischen Auswirkungen, die manchmal mit einer schnellen Injektion verbunden sind (siehe Abschnitt 4.8), ist die intravenöse Infusion dem Bolus vorzuziehen. Ein Kreislaufkollaps kann durch zu schnelle Verabreichung oder Überdosierung ausgelöst werden (Atropin wurde bei solchen Patienten mit Bradykardie erfolgreich eingesetzt).

Andere Präparate sollten nicht in der gleichen Spritze gemischt werden. Andere Präparate sollten nicht über denselben Zugang injiziert werden. Wenn die Behandlung mit Amiodaron fortgesetzt werden soll, sollte dies über eine intravenöse Infusion erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn Amiodaron als Infusion verabreicht wird, kann sich die Tropfengröße verringern. Gegebenenfalls sollte dann die Infusionsgeschwindigkeit angepasst werden.

Benzylalkohol

Amiodaron HCl Hikma enthält 20 mg/ml Benzylalkohol.

Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

Die intravenöse Verabreichung von Benzylalkohol wurde mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Todesfällen bei Neugeborenen in Verbindung gebracht ("Gasping-Syndrom"). Die Mindestmenge an Benzylalkohol, bei der eine Toxizität auftreten kann, ist nicht bekannt. Es besteht ein erhöhtes Risiko durch Kumulation bei Kleinkindern (siehe Abschnitt 4.3).

Hohe Dosierungen sollten mit Vorsicht und nur bei Bedarf angewendet werden, insbesondere bei Personen mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie während der Schwangerschaft und Stillzeit, da die Gefahr einer Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) besteht.

Schwangerschaft und Stillzeit

Amiodaron darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Das Arzneimittel sollte bei schwangeren Frauen nur bei lebensbedrohlichen und schwangerschaftsgefährdenden Arrhythmien eingesetzt werden. Das Neugeborene sollte engmaschig auf Schilddrüsenfunktionsstörungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.6).

Herzerkrankungen

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Hypotonie, dekompensierter Kardiomyopathie und schwerer Herzinsuffizienz (siehe auch Abschnitt 4.3).

Amiodaron hat eine geringe pro-arrhythmische Wirkung. Es wurde über das Auftreten neuer Herzrhythmusstörungen oder die Verschlechterung behandelter Herzrhythmusstörungen, manchmal mit tödlichem Ausgang, berichtet. Es ist wichtig, aber schwierig, eine mangelnde Wirksamkeit des Arzneimittels von einer proarrhythmischen Wirkung zu unterscheiden, unabhängig davon, ob diese mit einer Verschlechterung der Herzerkrankung verbunden ist oder nicht. Proarrhythmische Wirkungen treten im Allgemeinen im Zusammenhang mit QT-Verlängerungsfaktoren wie Arzneimittelinteraktionen und/oder Elektrolytstörungen auf (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Trotz der QT-Intervall-Verlängerung weist Amiodaron eine geringe torsadogene Aktivität auf.

Eine zu hohe Dosierung kann zu schwerer Bradykardie und zu Störungen der Erregungsleitungen mit dem Auftreten eines idioventrikulären Rhythmus führen, insbesondere bei älteren Patienten oder während einer Digitalis-Therapie. In diesen Fällen ist die Amiodaronbehandlung abzubrechen. Falls erforderlich, können Beta-Adrenostimulanzien oder Glukagon verabreicht werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollte bei schwerer und symptomatischer Bradykardie der Einsatz eines Herzschrittmachers in Betracht gezogen werden.

Die pharmakologische Wirkung von Amiodaron führt zu EKG-Veränderungen: QT-Verlängerung (in Abhängigkeit von der Repolarisationsverlängerung) mit der möglichen Entwicklung von U-Wellen und deformierten T-Wellen; diese Veränderungen spiegeln keine Toxizität wider.

Fälle von Hypokaliämie sollten vermieden und das QT-Intervall überwacht werden. Im Falle einer Torsade de pointes sollten keine Antiarrhythmika verabreicht werden; es kann eine Schrittmachertherapie eingeleitet und Magnesium intravenös verabreicht werden.

Schwere Bradykardie und Herzblock (siehe Abschnitt 4.5)

Wechselwirkung mit Sofosbuvir und antiviralen Arzneimitteln

Lebensbedrohliche Bradykardie und Herzblock wurden beobachtet, wenn Sofosbuvir-haltige Arzneimittel in Kombination mit Amiodaron verwendet wurden.

Bradykardie trat im Allgemeinen innerhalb von Stunden bis Tagen auf, spätere Fälle wurden meist bis zu 2 Wochen nach Beginn der HCV-Behandlung beobachtet.

Amiodaron sollte bei Patienten, die eine Sofosbuvir-haltige Therapie erhalten, nur dann eingesetzt werden, wenn andere alternative Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind.

Sollte die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet werden, wird empfohlen, dass die Patienten in den ersten 48 Stunden der gleichzeitigen Verabreichung einer stationären Herzüberwachung unterzogen werden; danach sollte die Herzfrequenz mindestens in den ersten 2 Wochen der Behandlung täglich ambulant oder selbst überwacht werden.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollte die oben beschriebene Herzüberwachung auch bei Patienten durchgeführt werden, die Amiodaron innerhalb der letzten Monate abgesetzt haben und mit einer Sofosbuvir-haltigen Behandlung beginnen sollen.

Alle Patienten, die Amiodaron in Kombination mit einer Sofosbuvir-haltigen Therapie erhalten, müssen auf die Symptome der Bradykardie und des Herzblocks aufmerksam gemacht und angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufsuchen sollten, wenn diese Symptome auftreten.

Primären Transplantatdysfunktion (PID) nach Herztransplantation

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

Die PID ist eine lebensbedrohliche Komplikation der 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 es keine erkennbare sekundäre Ursache gibt (siehe Abschnitt 4.8). Eine schwere PID 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.

Endokrine Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)

Amiodaron kann eine Schilddrüsenüberfunktion auslösen, insbesondere bei Patienten mit Schilddrüsenstörungen in der Vorgeschichte oder bei Patienten, die orales Amiodaron einnehmen oder eingenommen haben. Bei Verdacht auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung sollte der usTSH-Serumspiegel gemessen werden.

Amiodaron enthält Jod und kann daher die Aufnahme von Radiojod beeinträchtigen. Die Schilddrüsenfunktionstests (freies T3, freies T4, usTSH) bleiben jedoch interpretierbar. Amiodaron hemmt die periphere Umwandlung von Levothyroxin (T4) in Triiodthyronin (T3) und kann bei klinisch euthyreoten Patienten isolierte biochemische Veränderungen (Anstieg des freien T4 im Serum, wobei das freie T3 leicht erniedrigt oder sogar normal ist) verursachen. In solchen Fällen gibt

es keinen Grund, die Amiodaron-Behandlung abubrechen, wenn es keine klinischen oder weiteren biologischen (usTSH) Hinweise auf eine Schilddrüsenerkrankung gibt.

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

Das Auftreten von Dyspnoe oder unproduktivem Husten kann mit pulmonaler Toxizität wie interstitieller Pneumonitis zusammenhängen. Sehr seltene Fälle von interstitieller Pneumonitis wurden im Zusammenhang mit intravenösem Amiodaron berichtet. Bei Verdacht auf eine solche Diagnose sollte eine Röntgenaufnahme der Brust durchgeführt werden. Die Amiodaron-Therapie sollte neu bewertet werden, da die interstitielle Pneumonitis nach frühzeitigem Absetzen von Amiodaron im Allgemeinen reversibel ist, und eine Kortikosteroidtherapie sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Die klinischen Symptome klingen oft innerhalb weniger Wochen ab, gefolgt von einer langsamen Verbesserung der radiologischen Befunde und der Lungenfunktion. Bei einigen Patienten kann sich die Situation trotz des Absetzens von Amiodaron verschlechtern. Es wurde über tödliche Fälle von Lungentoxizität berichtet.

Sehr seltene Fälle von schwerwiegenden respiratorischen Komplikationen, manchmal mit tödlichem Ausgang, wurden beobachtet, in der Regel in der Zeit unmittelbar nach einem chirurgischen Eingriff (akutes Atemwegssyndrom bei Erwachsenen); eine mögliche Wechselwirkung mit einer hohen Sauerstoffkonzentration kann dabei eine Rolle spielen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Lebererkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Verabreichung von intravenösem Amiodaron kann eine schwere hepatozelluläre Insuffizienz auftreten, die manchmal tödlich sein kann. Daher wird eine engmaschige Überwachung der Transaminasen empfohlen, sobald mit der Amiodarongabe begonnen wird.

Schwere bullöse Reaktionen

Lebensbedrohliche oder sogar tödliche Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN) können auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Beim Auftreten von Symptomen oder Anzeichen eines SJS oder einer TEN (z. B. fortschreitender Hautausschlag, häufig mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) muss die Behandlung mit Amiodaron sofort abgebrochen werden.

Augenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)

Wenn verschwommenes oder vermindertes Sehen auftritt, sollte umgehend eine vollständige augenärztliche Untersuchung einschließlich Fundoskopie durchgeführt werden. Das Auftreten einer Optikusneuropathie und/oder einer Optikusneuritis erfordert das Absetzen von Amiodaron aufgrund der möglichen Progression zur Erblindung.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5)

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron mit den folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen: Betablocker, herzfrequenzsenkende Kalziumkanalhemmer (Verapamil, Diltiazem), stimulierende Abführmittel, die eine Hypokaliämie verursachen können.

Über erhöhte Plasmaspiegel von Flecainid wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Amiodaron berichtet. Die Flecainid-Dosis ist entsprechend zu reduzieren und der Patient engmaschig zu überwachen.

Allgemeine Anästhesie

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

Die folgenden potenziell schwerwiegenden Komplikationen wurden bei Patienten berichtet, die mit Amiodaron behandelt wurden und sich einer Allgemeinanästhesie unterzogen haben: Bradykardie, die nicht auf Atropin anspricht, Hypotonie, Erregungsleitungsstörungen, verminderte Herzleistung.

In sehr seltenen Fällen wurden schwere Komplikationen der Atemwege (akutes Atemwegssyndrom bei Erwachsenen), manchmal mit tödlichem Ausgang, beobachtet, meist in der Zeit unmittelbar nach einer Operation. Eine mögliche Wechselwirkung mit einer hohen Sauerstoffkonzentration könnte hier eine Rolle spielen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zu den wichtigsten Arzneimitteln, die mit Amiodaron interagieren, gehören Warfarin, Digoxin, Phenytoin und alle Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern.

Arzneimittel, die "Torsade de Pointes" auslösen oder das QT-Intervall verlängern.

Eine Kombinationstherapie mit den folgenden Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, ist wegen des erhöhten Risikos einer Torsade de pointes kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3); zum Beispiel:

- MAO-Hemmer
- Antiarrhythmika der Klasse I, z. B. Chinidin, Procainamid, Disopyramid
- Antiarrhythmika der Klasse III, z. B. Sotalol, Bretylium
- intravenöse Injektion von Erythromycin, Co-Trimoxazol oder Pentamidin
- einige Antipsychotika, z. B. Chlorpromazin, Thioridazin, Fluphenazin, Pimozid, Haloperidol, Amisulpirid und Sertindol
- Lithium und trizyklische Antidepressiva, z. B. Doxepin, Maprotilin, Amitriptylin
- bestimmte Antihistaminika, z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin
- Antimalariamittel, z. B. Chinin, Mefloquin, Chloroquin, Halofantrin.
- Moxifloxacin

Fluorchinolone

In seltenen Fällen wurde über eine Verlängerung des QTc-Intervalls mit oder ohne Torsade de pointes bei Patienten, die Amiodaron mit Fluorchinolonen einnehmen, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron mit Fluorchinolonen sollte vermieden werden (die gleichzeitige Anwendung mit Moxifloxacin ist kontraindiziert, siehe oben).

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

Eine kombinierte Therapie mit den folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen:

- Betablocker und bestimmte Kalziumkanalhemmer (Diltiazem, Verapamil); es kann zu einer Potenzierung der negativen chronotropen Eigenschaften und zu Leitungsverzögerungen kommen.
- Stimulierende Abführmittel, die eine Hypokaliämie verursachen können und damit das Risiko einer Torsade de pointes erhöhen; es sind andere Arten von Abführmitteln zu verwenden.

Vorsicht ist bei der Kombinationstherapie mit den folgenden Arzneimitteln geboten, die ebenfalls eine Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie verursachen können, z. B. Diuretika, systemische Kortikosteroide, Tetracosactid, intravenöses Amphotericin B. Auch die gleichzeitige Anwendung mit diesen Arzneimitteln erhöht das Risiko für Hypokaliämie-induzierte Herzrhythmusstörungen einschließlich Torsade de pointes.

Wirkung von Amiodaron auf andere Arzneimittel

Amiodaron und/oder sein Metabolit, Desethylamiodaron, hemmen CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 und P-Glykoprotein und können die Konzentration ihrer Substrate erhöhen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron können Wechselwirkungen noch mehrere Monate nach Absetzen von Amiodaron beobachtet werden.

PgP-Substrate

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

Digoxin

Die Verabreichung von Amiodaron an Patienten, der bereits Herzglykoside, z. B. Digoxin, erhalten, führt zu einem Anstieg der Digoxin-Plasmakonzentration und damit zu einer Beschleunigung der Symptome und Anzeichen, die mit hohen Digoxin-Spiegeln verbunden sind; es können Störungen des Herzautomatismus (übermäßige Bradykardie), eine synergistische Wirkung auf die Herzfrequenz und die atrioventrikuläre Reizleitung auftreten. Daher sollten die Digoxin-Plasmaspiegel überwacht werden. Eine klinische, EKG- und biologische Überwachung wird empfohlen, um Anzeichen einer Digitalis-Toxizität zu erkennen, und die Digoxin-Dosis ist zu halbieren.

Dabigatran

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Amiodaron und Dabigatran ist wegen der Gefahr von Blutungen Vorsicht geboten. Es kann erforderlich sein, die Dosierung von Dabigatran gemäß der Fachinformation anzupassen.

CYP 2C9-Substrate

Amiodaron erhöht die Plasmakonzentrationen von CYP 2C9-Substraten wie oralen Antikoagulantien (Warfarin) und Phenytoin durch Hemmung von CYP 2C9.

Warfarin

Amiodaron-Injektionslösung kann die Wirkung von Vit-K-Antagonisten (Dicumarol, Warfarin, Phenprocoumon) auf die Blutgerinnung verstärken und somit das Blutungsrisiko erhöhen. Es wird empfohlen, den INR-Wert sowohl während als auch nach der Amiodaron-Behandlung häufiger zu kontrollieren. Es kann erforderlich sein, die Dosis des Antikoagulans zu reduzieren.

Phenytoin

Beim Auftreten von Überdosierungserscheinungen (z. B. Sehstörungen, Zittern, Benommenheit) muss die Phenytoin-Dosis reduziert werden, und die Plasmaspiegel sind zu bestimmen.

CYP 2D6-Substrate

Flecainid

Da Flecainid hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert wird, kann Amiodaron durch Hemmung dieses Isoenzym die Flecainid-Plasmaspiegel erhöhen; es wird empfohlen, die Flecainid-Dosis um 50 % zu reduzieren und den Patienten engmaschig auf unerwünschte Wirkungen zu überwachen. Eine Überwachung der Flecainid-Plasmaspiegel wird unter diesen Umständen dringend empfohlen.

CYP 3A4-Substrate

Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln mit Amiodaron, einem CYP 3A4-Inhibitor, kann zu höheren Plasmakonzentrationen führen, was eine mögliche Erhöhung der Toxizität zur Folge haben kann:

- *Ciclosporin*: Die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin können bei gleichzeitiger Anwendung um das 2-fache ansteigen. Eine Verringerung der Ciclosporin-Dosis kann erforderlich sein, um die Plasmakonzentration innerhalb des therapeutischen Bereichs zu halten.
- *Statine*: Das Risiko einer Muskeltoxizität (z. B. Rhabdomyolyse) ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Amiodaron mit Statinen, die durch CYP 3A4 metabolisiert werden, wie Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin, erhöht. Es wird empfohlen, ein Statin zu verwenden, das nicht durch CYP 3A4 metabolisiert wird, wenn es zusammen mit Amiodaron verabreicht wird.
- *Fentanyl*: Amiodaron-Lösung zur Injektion kann die pharmakologischen Wirkungen von Fentanyl verstärken und dadurch das Risiko toxischer Wirkungen erhöhen.
- *Andere Arzneimittel, die durch CYP 3A4 metabolisiert werden*: Beispiele für solche Arzneimittel sind Lidocain, Tacrolimus, Sirolimus, Sildenafil, Midazolam, Triazolam, Dihydroergotamin und Ergotamin sowie Colchin.

Wechselwirkung mit Substraten anderer CYP 450-Isoenzyme

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Amiodaron auch das Potenzial hat, CYP 1A2, CYP 2C19 und CYP 2D6 durch seinen Hauptmetaboliten zu hemmen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amiodaron ist zu erwarten, dass es die Plasmakonzentration von Arzneimitteln erhöht, deren Metabolismus von CYP 1A2, CYP 2C19 und CYP 2D6 abhängig ist.

Wirkung anderer Produkte auf Amiodaron HCl Hikma

CYP 3A4-Inhibitoren und CYP 2C8-Inhibitoren können den Amiodaron-Metabolismus hemmen und die Amiodaron-Exposition erhöhen.

Es wird empfohlen, CYP 3A4-Inhibitoren (z. B. Grapefruitsaft und bestimmte Arzneimittel) während der Behandlung mit Amiodaron zu vermeiden, da diese die Plasmakonzentration von Amiodaron erhöhen können.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen mit Amiodaron (siehe Abschnitt 4.4)

Die gleichzeitige Verabreichung von Amiodaron mit Sofosbuvir-haltigen Therapien kann zu einer schweren symptomatischen Bradykardie führen.

Der Mechanismus für diese bradykarde Wirkung ist nicht bekannt.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen Daten über eine begrenzte Anzahl der Anwendung von Amiodaron während einer Schwangerschaft vor. Amiodaron und N-Desmethyloamiodaron passieren die Plazentaschranke und erreichen beim Kind Konzentrationen in Höhe von 10–25 % der mütterlichen Plasmakonzentration. Zu den häufigsten Komplikationen gehören Wachstumsstörungen, Frühgeburtlichkeit und Schilddrüsenfunktionsstörungen bei den Neugeborenen. Auch Hypothyreose, Bradykardie und Verlängerung des QT-Intervalls wurden bei den Neugeborenen beschrieben. In Einzelfällen wurden Schilddrüsenvergrößerung oder Herzgeräusche festgestellt. Die Missbildungsrate scheint nicht erhöht

zu sein. Allerdings sollte an das Risiko von Herzfehlern gedacht werden. Daher darf Amiodaron HCl Hikma während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich, und das tatsächliche Risiko eines erneuten Auftretens lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen sollte gegen die mögliche Gefahr für den Fötus abgewogen werden. Um eine Exposition des Embryos/Fötus während der frühen Schwangerschaft zu vermeiden, sollen Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron eine Schwangerschaft frühestens ein halbes Jahr nach Behandlungsende in Erwägung ziehen.

Stillzeit

Es ist nachgewiesen, dass der Wirkstoff und die aktiven Metaboliten in die Muttermilch übergeht. Wenn in der Stillzeit eine Behandlung notwendig wird oder Amiodaron während der Schwangerschaft eingenommen wurde, sollte abgestillt werden.

Fertilität

Bei männlichen Patienten wurden nach einer Langzeittherapie erhöhte LH- und FSH-Serumspiegel beobachtet; dies weist auf eine Störung der Hodenfunktion hin.

Hohe Benzylalkoholmengen müssen mit Vorsicht und nur bei Bedarf während der Schwangerschaft und Stillzeit verwendet werden, da die Gefahr einer Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) besteht.

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 folgenden unerwünschten Wirkungen sind nach Systemorganklassen klassifiziert und nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die folgende Konvention verwendet wurde: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); selten ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

MedDRA System Organ klassen	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					Thrombozytopenie, hämolytische oder aplastische Anämie	Knochenmarkgranulome; Neutropenie; Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktischer Schock ³	Angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem)

Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose und Hyperthyreose (siehe Abschnitt 4.4) ²			Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH).	
Psychiatrische Erkrankungen		Verminderte Libido				Verwirrheitszustand/Delirium; Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems		Extrapyramidaler Tremor, Albträume, Schlafstörungen	Periphere sensomotorische Neuropathie und/oder Myopathie, normalerweise reversibel bei Absetzen des Arzneimittels. (siehe Abschnitt 4.4), Schwindel, Koordinationsstörung, Parästhesie		Benigne interkraniale Hypertonie (Pseudotumor cerebri). Kopfschmerzen. Zerebrale Ataxie	
Augenerkrankungen	Mikroablagerungen auf der Oberfläche der Hornhaut ¹					Optikusneuropathie / Optikusneuritis, die bis zur Erblindung fortschreiten kann (siehe Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen		Bradykardie, im Allgemeinen mäßig; Av-Block			Ausgeprägte Bradykardie, Sinusarrest, der das Absetzen von Amiodaron erfordert, insbesondere bei Patienten mit Sinusknotenfehlfunktion und/oder bei älteren Patienten; Beginn einer Verschlimmerung der Arrhythmie, manchmal gefolgt von Herzstillstand (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1), Es wurden einzelne Fälle von Kammerflimmern/-flattern beobachtet.
Gefäßerkran- kungen		Blutdruckabfall, in der Regel mäßig und vorübergehend. Fälle von Hypotonie oder Kollaps sind nach Überdosierung oder zu schneller Injektion berichtet worden		Vaskulitis	Hitzewallungen	

Erkrankung en der Atemwege, des Brustraums und Mediastinu ms		Alveoläre oder interstitielle Pneumonitis, Pleuritis, Bronchiolitis obliterans mit Lungenentzü ndung/ BOOP; schwere Atemwegsko mplikationen (akutes Atemnotsynd rom bei Erwachsenen [ARDS]), manchmal tödlich (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) ⁴			Fibrose, manchmal tödlich (siehe Abschnitt 4.4); Bronchospas mus und/oder Atemstillsta nd bei schwerem Atemversag en, insbesonder e bei Asthmapatie nten ⁵	
Erkrankung en des Gastrintesti naltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Dysgeusie zum Zeitpunkt des Therapiebe ginns (während der Verabreich ung der Anfangsdo sis), die nach Dosisredu ktion verschwin den.	Schmerzen im Unterleib, Verstopfung, Völlegefühl, Appetitlosigk eit				Pankreatitis/ akute Pankreatitis

Leber und Gallenerkrankungen	vereinzelter Anstieg der Serumtransaminasen, der zu Beginn der Therapie in der Regel moderat ist (1,5- bis 3-facher Normalbereich). Sie können sich bei Dosisreduktion oder sogar spontan wieder normalisieren	akute Hepatitis mit hohen Serumtransaminasen und/oder cholestatischer Gelbsucht, einschließlich Leberversagen, manchmal mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.4).			Chronisches Leberversagen (in Einzelfällen tödlich), Leberzirrhose	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Photosensibilisierung mit erhöhter Rate an Sonnenbränden, die zu Erythemen und Hautausschlag führen können (siehe Abschnitt 4.4))	Ekzem; Veränderungen der Hautfarbe ⁶			Schwitzen; Erytheme bei Strahlentherapie. Erythema nodosum und unspezifische Exantheme, exfoliative Dermatitis, Alopezie.	Urtikaria, schwere Hautreaktionen, manchmal tödlich, einschließlich toxische epidermale Nekrolyse/Steven-Johnson-Syndrom, bullöse Dermatitis und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Zur Vorbeugung siehe Abschnitt 4.4)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelschwäche				Rückenschmerzen
Nieren- und Harnwegserkrankungen				Vorübergehende Abnahme der Nierenfunktion		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Epididymitis, Impotenz	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen, Erythem, Ödem, Nekrose, Extravasation, Infiltration, Entzündung, Induration, Thrombophlebitis, Phlebitis, Zellulitis, Infektion, Pigmentveränderungen	Tiredness			
Untersuchungen					Anstieg des Serumkreatinins	
Verletzungen, Vergiftungen und verfahrensbedingte Komplikationen						Primäre Transplantatdysfunktion nach Herztransplantation (siehe Abschnitt 4.4).

1 Mikroablagerungen an der vorderen Oberfläche der Hornhaut, die in der Regel auf den Bereich unterhalb der Pupille beschränkt sind. Sie können mit farbigen Halos bei Blendlicht oder

verschwommenem Sehen einhergehen. Sie bilden sich in der Regel 6-12 Monate nach Absetzen von Amiodaronhydrochlorid zurück.

2 Schwere Schilddrüsenüberfunktion, die in Einzelfällen zum Tod führen kann, wurde beschrieben.

3 Im Falle von akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie): Die Behandlung mit Amiodaron ist sofort abzubrechen und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und ggf. künstliche Beatmung) sind einzuleiten.

4 Nichtproduktiver Husten und Dyspnoe sind oft erste Anzeichen für solche pulmonalen Veränderungen. Darüber hinaus können Gewichtsverlust, Fieber und Schwäche auftreten.

5 Insbesondere nach chirurgischen Eingriffen wurden Fälle von ARDS beobachtet, in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang (mögliche Wechselwirkungen mit hohen Sauerstoffkonzentrationen, siehe Abschnitt 4.5) (Zur Diagnostik und Therapie siehe Abschnitt 4.5)

6 Nach langjähriger Behandlung mit oralem Amiodaron kann es zu einer Hyperpigmentierung mit schwarz-violetten bis grau gefärbten Hautveränderungen (Pseudozyanose) kommen, insbesondere in Bereichen, die dem Sonnenlicht ausgesetzt sind. Die Veränderungen bilden sich innerhalb von 1-4 Jahren nach Absetzen der Therapie zurück.

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 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

Es liegen keine Informationen über eine Überdosierung mit intravenösem Amiodaron vor.

Es liegen nur wenige Informationen über eine akute Überdosierung mit oralem Amiodaron vor. Es wurden wenige Fälle von Sinusbradykardie, Herzblock, ventrikulären Tachykardieanfällen, Torsades de pointes, Kreislaufversagen und Leberschädigung berichtet.

Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung zusätzlich zu den allgemeinen unterstützenden Maßnahmen symptomatisch erfolgen. Der Patient sollte überwacht werden, und wenn eine Bradykardie auftritt, können Beta-Adrenostimulanzien oder Glucagon verabreicht werden.

Die durch Amiodaron ausgelöste Bradykardie ist resistent gegen Atropin. Daher kann das Einsetzen eines vorübergehenden Herzschrittmachers erforderlich sein.

Spontan abklingende Anfälle von Kammertachykardie können ebenfalls auftreten. Aufgrund der Pharmakokinetik von Amiodaron wird eine angemessene und anhaltende Überwachung des Patienten, insbesondere des kardialen Status, empfohlen.

Weder Amiodaron noch seine Metaboliten sind dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmika, Klasse III

ATC-Code: C01B D01

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. Amiodaron verlängert durch seinen Wirkmechanismus die Refraktärphase des Aktionspotentials; dies führt zu einer Suppression von Ektopien und Re-Entry-Arrhythmien und zur Verlängerung des QT-Intervalls im EKG. Darüber hinaus blockiert Amiodaron auch die Na⁺-Ströme (Klasse-I-Effekt) und die Ca²⁺-Ströme im Herzen (Klasse-IV-Effekt). Letzteres kann eine Verlangsamung der Erregungsleitung durch den Sinuatrial- und den Atrioventrikularknoten zur Folge haben.

Amiodaron scheint bei Langzeitanwendung außerdem in den Myozyten des Herzens das Trafficking von Ionenkanälen vom endoplasmatischen Retikulum zur Plasmamembran zu hemmen; dies könnte zu seinen elektrophysiologischen Wirkungen am Herzen bei chronischer Verabreichung beitragen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Darüber hinaus ist Amiodaron ein nicht-kompetitiver Antagonist sowohl an den β - als auch an den α -Adrenozeptoren und weist dadurch hämodynamische Wirkungen auf: Dilatation von Koronararterien und peripheren Gefäßen mit der Folge einer Senkung des systemischen Blutdrucks.

Einige Wirkungen von Amiodaron sind mit einer Hypothyreose vergleichbar; dies könnte auf einer Hemmung der Schilddrüsenhormon-Synthese beruhen. Amiodaron ist ein starker Inhibitor der Iodothyronin-5'-Monodeiodinase (des wichtigsten T4-T3-konvertierenden Enzyms). Bei Ratten wurde ein Anstieg der Serumkonzentrationen von Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH), Thyroxin (T4) und reversem Triiodthyronin (rT3) sowie eine Abnahme der Serumkonzentration des durch Deiodierung von T4 entstehenden Triiodthyronin (T3) 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 Muttersubstanz.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von intravenösem Amiodaron bei Patienten mit außerhalb eines Krankenhauses auftretendem Herzstillstand im Zusammenhang mit einem defibrillationsresistenten Kammerflimmern wurde in zwei Doppelblindstudien untersucht: der ARREST-Studie, in der Amiodaron mit Placebo verglichen wurde, und der ALIVE-Studie, in der Amiodaron mit Lidocain verglichen wurde. Primärer Endpunkt beider Studien war der Anteil der Patienten, die bis zur Aufnahme in ein Krankenhaus überlebten.

In der ARREST-Studie erhielten 504 Patienten mit außerhalb eines Krankenhauses auftretendem Herzstillstand im Zusammenhang mit Kammerflimmern oder mit einer pulslosen ventrikulären Tachykardie, die auf 3 oder mehr über einen Defibrillator applizierte Elektroschocks und Adrenalin nicht ansprachen, entweder 300 mg Amiodaron, aufgelöst in 20 ml Dextrose 5 %, als schnelle Injektion in eine periphere Vene (246 Patienten) oder Placebo (258 Patienten). Bei den 197 Patienten (39 %), die die Fahrt ins Krankenhaus überlebten, erhöhte Amiodaron signifikant die Chancen für eine erfolgreiche Reanimation und stationäre Aufnahme: 44 % der Patienten der Amiodaron-Gruppe versus 34 % der Patienten der Placebogruppe ($p = 0,03$). Nach Adjustierung für andere unabhängige Prädiktoren betrug die adjustierte Ratio für ein Überleben bis zur Aufnahme in ein Krankenhaus in der Amiodaron-Gruppe 1,6 im Vergleich zur Placebogruppe (95%-Konfidenzintervall: 1,1 bis 2,4; $p = 0,02$). Hypotonie (59 % versus 25 %; $p = 0,04$) und Bradykardie (41 % versus 25 %; $p = 0,004$) waren bei den mit Amiodaron behandelten Patienten häufiger als bei den Patienten der Placebogruppe.

In der ALIVE-Studie erhielten 347 Patienten mit Kammerflimmern, das auf 3 oder mehr Defibrillator-Schocks, Adrenalin und einen weiteren Defibrillator-Schock nicht angesprochen hatte, oder mit

rezidivierendem Kammerflimmern nach initial erfolgreicher Defibrillation entweder Amiodaron (5 mg/kg) oder Lidocain (1,5 mg/kg). Amiodaron bewirkte eine signifikante Zunahme der Chancen auf eine erfolgreiche Reanimation und Aufnahme in ein Krankenhaus: 22,8 % der mit Amiodaron behandelten (41 von 180 Patienten) versus 12 % der mit Lidocain behandelten Patienten (20 von 167 Patienten; $p = 0,009$). Nach Adjustierung für andere das Überleben beeinflussende Faktoren betrug die adjustierte Ratio für ein Überleben bis zur Aufnahme in das Krankenhaus in der Amiodaron-Gruppe 2,49 im Vergleich zur Lidocain-Gruppe (95%-Konfidenzintervall: 1,28 bis 4,85; $p = 0,007$). Der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen es nach Defibrillation und anschließender Verabreichung der initialen Studienmedikation zu einem Herzstillstand kam, war in der Lidocain-Gruppe (28,9 %) signifikant höher als in der Amiodaron-Gruppe (18,4 %; $p = 0,04$).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine kontrollierten Studien bei Kindern durchgeführt.

In den veröffentlichten Studien wurde die Unbedenklichkeit von Amiodaron bei 1118 pädiatrischen Patienten mit unterschiedlichen Arrhythmien untersucht. Die folgenden Dosierungen wurden bei klinischen Studien bei Kindern angewendet.

Oral

- Initialdosis: 10-20 mg/kg/Tag für 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 2 Stunden
- Erhaltungsdosis: 10-15 mg /kg/Tag über einige Stunden bis zu mehreren Tagen.

Falls erforderlich, kann gleichzeitig eine orale Anwendung mit der üblichen Initialdosis begonnen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Amiodaron wird hauptsächlich durch CYP 3A4, aber auch durch CYP 2C8 metabolisiert. Die Pharmakokinetik von Amiodaron ist jedoch ungewöhnlich und komplex und noch nicht vollständig geklärt.

Die Absorption nach oraler Verabreichung ist variabel und kann sich durch enterohepatische Kreisläufe verlängern. Der wichtigste Metabolit ist Desethylamiodaron. Amiodaron ist stark proteingebunden (> 95 %). Die Ausscheidung über die Nieren ist minimal, die Ausscheidung über die Fäkalien ist der Hauptausscheidungsweg. Eine Studie an gesunden Freiwilligen und Patienten nach intravenöser Verabreichung von Amiodaron ergab, dass die berechneten Verteilungsvolumina und die Gesamtclearance im Blut unter Verwendung eines offenen Zwei-Kompartiment-Modells bei beiden Gruppen ähnlich waren. Die Ausscheidung von Amiodaron nach intravenöser Injektion scheint bipotentuell zu verlaufen, mit einer Verteilungsphase von etwa 4 Stunden. Das sehr hohe Verteilungsvolumen in Verbindung mit einem relativ geringen scheinbaren Volumen für das zentrale Kompartiment deutet auf eine umfangreiche Gewebeverteilung hin. Eine intravenöse Bolusinjektion von 400 mg ergab eine terminale $T_{1/2}$ von etwa 11 Stunden.

Amiodaron und sein Metabolit, Desethylamiodaron, haben in vitro das Potenzial, CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 2A6, CYP 2B6 und CYP 2C8 zu hemmen. Amiodaron und Desethylamiodaron haben auch das Potenzial, einige Transporter wie Pgp und den Transporter für organische Kationen (OCT2) zu hemmen (eine Studie zeigt einen Anstieg der

Konzentration von Kreatinin (ein OCT2-Substrat) um 1,1 %). In-vivo-Daten beschreiben Wechselwirkungen von Amiodaron mit CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 und PgP-Substraten.

Es wurden keine kontrollierten pädiatrischen Studien durchgeführt. In den wenigen veröffentlichten Daten, die bei pädiatrischen Patienten vorliegen, wurden keine Unterschiede im Vergleich zu Erwachsenen festgestellt.

Intravenöse Verabreichung:

Nach der Injektion kommt es durch die Verteilung in die Gewebe zu einer schnellen Abnahme der Plasmakonzentration. Die maximale Wirkung wird 15 Minuten nach der Verabreichung erzielt und nimmt in den darauf folgenden 4 Stunden allmählich ab. Nach wiederholter intravenöser Verabreichung oder kontinuierlicher oraler Verabreichung kommt es zu einer Sättigung der Gewebe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur chronischen Toxizität führte Amiodaron zu Lungenschäden (Fibrose, Phospholipidose; bei Hamstern, Ratten und Hunden). Die Lungentoxizität scheint auf die Bildung von Radikalen und die Störung der zellulären Energieproduktion zurückzuführen zu sein. Darüber hinaus verursachte Amiodaron bei Ratten Leberschäden. Was die Genotoxizität betrifft, so wurden der In-vitro-Ames-Test und der In-vivo-Mikronukleustest am Knochenmark der Maus durchgeführt. Beide Studien ergaben negative Ergebnisse.

In einer 2-Jahres- Karzinogenitätsstudie an Ratten verursachte Amiodaron einen Anstieg follikulärer Schilddrüsentumoren (Adenome und/oder Karzinome) bei beiden Geschlechtern in klinisch relevantem Ausmaß (in Dosen von > 5 mg/kg/Tag bei männlichen und > 16 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren). 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. Für die therapeutische Anwendung von Amiodaron beim Menschen lässt sich aus diesen Untersuchungen kein kanzerogenes Potenzial ableiten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 80 (E433)
Benzylalkohol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Amiodaron HCl Hikma ist mit physiologischer Kochsalzlösung nicht kompatibel und darf nur in 5%iger Glucose Lösung verabreicht werden.

Amiodaron HCl Hikma, verdünnt mit 5%iger Glukoselösung auf eine Konzentration von weniger als 0,6mg/ml, ist instabil.

Lösungen, die weniger als 2 Ampullen Amiodaron HCl Hikma in 500 ml Glukose 5% enthalten, sind instabil und sollten nicht verwendet werden.

Die Anwendung von Infusions-/Injektionsbesteckungen aus Materialien, die Weichmacher wie DEHP (Di-2-ethylhexylphthalat) enthalten, kann in Gegenwart von Amiodaron dazu führen, dass DEHP in die Lösung übertritt. Um eine Exposition des Patienten mit DEHP auf ein Minimum zu reduzieren,

sollten zur Verabreichung verdünnter Amiodaron-Infusionslösungen Infusionsflaschen und -bestecke verwendet werden, die kein DEHP enthalten,

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Das verdünnte Präparat ist bei Raumtemperatur 24 Stunden physikalisch und chemisch stabil. Allerdings sollte das Arzneimittel unter mikrobiologischen Gesichtspunkten unmittelbar nach der Verdünnung verwendet werden.

Nur zur einmaligen Anwendung. Etwaige nicht verwendete Lösung muss verworfen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Schachtel enthält 10 durchsichtige Glasampullen à 5 ml (mit 3 ml Lösung).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Ampullen sind mit Glukose 5 % zu verdünnen. Für jede Ampulle dürfen maximal 250 ml Infusionslösung mit Glukose 5 % verwendet werden. Stärkere Verdünnungen sind instabil.

Amiodaron HCl Hikma ist, wenn es in Dextrose-Lösung 5% auf eine Konzentration von <0,6 mg/ml verdünnt wird, nicht stabil. Lösungen, die weniger als 2 Amiodaron HCl Hikma-Ampullen in 500 ml Dextrose 5% enthalten, sind instabil und dürfen nicht verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B - Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Mitvertrieb

Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27275

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. November 2007

Datum der Verlängerung der Zulassung: 10. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2021

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.