

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amiodaron Viatris 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Amiodaronhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 100 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

Weiß bikonvexe Tabletten ohne Überzug, mit der Markierung „AM“, Bruchrille und „200“ auf einer Seite und „G“ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die Therapie ist nur im Krankenhaus oder unter Aufsicht eines Spezialisten zu beginnen und zu überwachen.

Amiodaron ist nur indiziert für die Behandlung von schweren und/oder symptomatischen Herzrhythmusstörungen, die nicht auf andere Therapien ansprechen, oder wenn der Einsatz anderer Arzneimittel nicht vertretbar ist:

- Tachyarrhythmien im Zusammenhang mit Wolff-Parkinson-White-Syndrom
- Vorhofflimmern oder -flimmern, wenn andere Arzneimittel nicht eingesetzt werden können.
- Alle Arten der paroxysmalen Tachyarrhythmien einschließlich supraventrikulärer, nodaler und ventrikulärer Tachykardien sowie Kammerflimmern, wenn andere Arzneimittel nicht eingesetzt werden können.

Die Tabletten werden zur Stabilisation und Langzeittherapie eingesetzt.

Amiodaron ist indiziert für die Prophylaxe ventrikulärer Herzrhythmusstörungen bei Hochrisikopatienten nach Myokardinfarkt oder bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer kongestiven Herzinsuffizienz und/oder linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter 40%, die eine geeignete Behandlung der Herzinsuffizienz einschließlich ACE-Hemmer erhalten. Die Behandlung darf nur mit der minimal wirksamsten Dosis und nur im Krankenhaus oder unter Aufsicht eines Spezialisten begonnen und überwacht werden.

4.2 Dosierung, und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Allgemeine Hinweise

Initialdosis

Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist eine hohe Initialdosis erforderlich, bis die erforderlichen Gewebekonzentrationen von Amiodaron erreicht sind.

Erhaltungsdosis

Eine zu hohe Dosierung während der Erhaltungstherapie kann zu Nebenwirkungen führen, die vermutlich mit den hohen Gewebekonzentrationen von Amiodaron und seinen Metaboliten in Zusammenhang stehen.

Amiodaron wird in hohem Ausmaß an Proteine gebunden und hat eine mittlere Plasmahalbwertszeit von 50 Tagen (berichteter Bereich von 20 – 100 Tagen). Zwischen Dosisanpassungen muss daher genügend Zeit gegeben werden, um ein neues Verteilungsgleichgewicht zu erreichen. Bei Patienten mit potentiell tödlichen Herzrhythmusstörungen ist die lange Halbwertszeit ein wertvoller Sicherheitsfaktor, da das Auslassen einzelner Dosen den gesamttherapeutischen Effekt nicht signifikant beeinflusst. Es ist besonders wichtig, dass die niedrigste wirksame Dosis eingesetzt und dass der Patient regelmäßig überwacht wird, um die klinischen Merkmale einer Amiodaron-Überdosierung zu erkennen. Die Dosierung muss dann entsprechend angepasst werden.

Dosisreduktion/Absetzen

Nebenwirkungen gehen mit dem Absinken der Gewebespiegel langsam zurück. Beim Absetzen des Arzneimittels, kann das im Gewebe verbleibende Amiodaron den Patienten für bis zu einen Monat schützen, die Wahrscheinlichkeit für das Wiederauftreten von Herzrhythmusstörungen während dieser Zeit ist jedoch zu beachten.

Aufgrund des Einflusses von Nahrungsmitteln auf die Aufnahme, ist Amiodaron immer in gleichem Abstand zu oder nach einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Erwachsene

In jedem Fall ist es besonders wichtig, dass die niedrigste wirksame Dosis eingesetzt und die Dosierung dem individuellen Ansprechen und Befinden des Patienten angepasst wird.

Im Allgemeinen gelten folgende Dosierungsschemen:

Anfängliche Stabilisierung

Die Behandlung soll mit 200 mg dreimal täglich beginnen und kann für 1 Woche fortgesetzt werden. Die Dosierung soll dann auf 200 mg zweimal täglich für eine weitere Woche reduziert werden.

Erhaltungstherapie

Nach der initialen Phase muss die Dosierung auf 200 mg einmal täglich oder gegebenenfalls auf eine geringere Dosis gesenkt werden. Die 100 mg Dosis kann zur Etablierung der täglichen Minimaldosis, die für die Kontrolle von Arrhythmien erforderlich ist, verwendet werden. In seltenen Fällen kann die Erhaltungsdosis 200 mg pro Tag überschreiten. Die Erhaltungsdosis ist regelmäßig zu überprüfen, insbesondere wenn sie über der Tagesdosis von 200 mg liegt.

Wechsel von der intravenösen zur oralen Therapie

Sobald eine ausreichende Wirkung erzielt wurde, soll begleitend zu der oralen Therapie mit der üblichen Sättigungsdosis (200 mg dreimal täglich) begonnen werden. Die intravenöse Verabreichung von Amiodaron soll dann ausschleichend abgesetzt werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig Amiodaron und Simvastatin erhalten, darf die Simvastatin-Dosis 20 mg pro Tag nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Ältere Patienten

Wie bei allen Patientengruppen ist es wichtig, dass die niedrigste wirksame Dosis eingesetzt wird. Es gibt keine Hinweise, dass für ältere Patienten andere Dosierungsanforderungen bestehen. Bei zu hoher Dosierung können diese jedoch empfindlicher gegenüber Bradykardie und Überleitungsstörungen sein. Besondere Aufmerksamkeit ist der Überwachung der Schilddrüsenfunktion zu schenken (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amiodaron bei Kindern wurden nicht untersucht. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. Die derzeit vorliegenden Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

Sinusbradykardie und sinuatrialer Block. Bei Patienten mit schweren Überleitungsstörungen (AV-Block höheren Grades, bi- oder trifaszikulärer Block) oder Sinusknotenerkrankung darf Amiodaron nur zusammen mit einem Herzschrittmacher angewendet werden.

Hinweise auf oder anamnestisch bekannte Schilddrüsenfehlfunktion. Die Schilddrüsenfunktion muss bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn mit Amiodaron getestet werden.

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Iod. Eine 200 mg Tablette enthält etwa 75 mg Iod.

Die Kombination von Amiodaron mit Arzneimitteln, die Torsades de Pointes auslösen können, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern ist kontraindiziert.

Schwangerschaft, bis auf Ausnahmefälle (siehe Abschnitt 4.6).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Amiodaron kann schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen, die sich auf Augen, Herz, Lunge, Leber, Schilddrüse, Haut und das periphere Nervensystem auswirken können (siehe Abschnitt 4.8). Weil diese Reaktionen auch verzögert auftreten können, müssen Patienten bei Langzeitbehandlung besonders sorgfältig beobachtet werden. Da Nebenwirkungen normalerweise dosisabhängig sind, muss die minimal wirksamste Erhaltungsdosis verordnet werden.

Vor chirurgischen Eingriffen, ist der Anästhesist über die Amiodaroneinnahme des Patienten zu informieren (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Primäre Transplantatdysfunktion nach Herztransplantation

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

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

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

Schwere Bradykardie und Herzblock (siehe Abschnitt 4.5)

Lebensbedrohliche Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron und Sofosbuvir beobachtet. Bradykardie trat im Allgemeinen innerhalb von Stunden bis Tagen auf, aber auch Fälle mit einer längeren Zeit bis zum Einsetzen, bis zu 2 Wochen nach Beginn der HCV-Behandlung, wurden beobachtet.

Amiodaron darf nur bei Patienten in einem Sofosbuvir-Therapieplan angewendet werden, wenn alternative antiarrhythmische Behandlungen nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind.

Wenn die gleichzeitige Einnahme mit von Amiodaron als notwendig erachtet wird, wird empfohlen, dass die Patienten während der ersten 48 Stunden der gleichzeitigen Einnahme Anwendung einer stationären Herzüberwachung unterzogen werden, gefolgt von einer täglichen ambulanten oder selbstüberwachten Kontrolle der Herzfrequenz für mindestens die ersten zwei Wochen der Behandlung.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollte die oben beschriebene Herzüberwachung auch bei Patienten durchgeführt werden, die Amiodaron in den letzten Monaten abgesetzt und mit einem Sofosbuvir-haltigen Therapieplan begonnen haben.

Alle Patienten mit gleichzeitiger oder kürzlich erfolgter Einnahme Anwendung von Amiodaron sollten vor den Symptomen von Bradykardie und Herzblock gewarnt und angewiesen werden, dringend ärztlichen Rat einzuholen, falls sie auftreten.

Herzerkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)

Eine zu hohe Dosierung kann, insbesondere bei älteren Patienten oder während einer Behandlung mit Digitalis, zu schwerer Bradykardie und Überleitungsstörungen mit dem Auftreten eines idioventrikulären Rhythmus führen. Unter diesen Umständen soll Amiodaron abgesetzt werden. Falls erforderlich können Beta-Adrenostimulantien oder Glucagon verabreicht werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron, soll bei schwerer und symptomatischer Bradykardie das Einsetzen eines Herzschrittmachers in Erwägung gezogen werden.

Orales Amiodaron ist bei Patienten mit einer latenten oder manifesten Herzinsuffizienz nicht kontraindiziert. Es soll jedoch mit Vorsicht verabreicht werden, da sich gelegentlich eine bestehende Herzinsuffizienz verschlechtern kann. In diesem Fall können Amiodaron Tabletten mit einer zusätzlichen, geeigneten Therapie eingesetzt werden.

Die pharmakologische Wirkung von Amiodaron induziert EKG-Veränderungen: Verlängerung des QT-Intervalls, (hängt mit einer verlängerten Repolarisation zusammen) mit der möglichen Entwicklung von U- und veränderten T-Wellen. Diese Veränderungen sind kein Zeichen von Toxizität.

Bei älteren Patienten kann die Herzfrequenz markant sinken.

Bei AV-Block II. oder III. Grades, sinuatrialem oder bisfaskikulärem Block soll die Behandlung beendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Amiodaron hat eine geringe pro-arrhythmische Wirkung. Es wurde das Auftreten neuer Herzrhythmusstörungen oder die Verschlechterung behandelter Herzrhythmusstörungen, manchmal mit tödlichem Ausgang, berichtet. Es ist wichtig, aber auch schwierig, eine fehlende Wirksamkeit von Amiodaron von einer pro-arrhythmischen Wirkung zu unterscheiden, jedenfalls geht es mit einer Verschlechterung des kardialen Zustandes einher. Pro-arrhythmische Wirkungen treten im Allgemeinen in Zusammenhang mit QT-verlängernden Faktoren wie Arzneimittelwechselwirkungen und/oder Elektrolytstörungen auf (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Abgesehen von einer QT-Intervallverlängerung übt Amiodaron eine geringe torsadogene Wirkung aus.

Vor Beginn einer Amiodaron-Behandlung wird empfohlen, ein EKG durchzuführen und die Serum-Kaliumspiegel zu bestimmen. Während der Behandlung wird eine Kontrolle des EKG empfohlen.

Amiodaron kann den Schwellenwert für ventrikuläre Defibrillation und/oder eines Herzschrittmachers bei Patienten mit einem implantierten Defibrillator oder Herzschrittmacher erhöhen, was die Funktion des Medizinproduktes beeinträchtigen kann. Aus diesem Grund sollte Medizinprodukte vor und während einer Behandlung mit Amiodaron regelmäßig überprüft werden.

Endokrine Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)

Amiodaron kann sowohl Hyper- als auch Hypothyreosen hervorrufen, besonders bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen in der Vorgeschichte. Bei allen Patienten muss vor Therapiebeginn eine klinische und biologische Überwachung der ultrasensitiven TSH-Spiegel erfolgen. Die klinische Überwachung muss während der Behandlung in 6monatigen Abständen und zusätzlich für einige Monate nach Beendigung der Behandlung mit Amiodaron fortgeführt werden. Dies ist insbesondere bei älteren Patienten wichtig. Bei Patienten, deren Krankengeschichte auf ein erhöhtes Risiko für Schilddrüsenfunktionsstörungen hinweist, wird eine regelmäßige Kontrolle empfohlen. Der ultrasensitive TSH-Spiegel im Serum soll schon bei Verdacht auf eine Fehlfunktion der Schilddrüse gemessen werden.

Aufgrund des Jodgehaltes von Amiodaron sind klassische Tests (z. B. Jodbindungstest) ungeeignet. Schilddrüsenfunktionstests (freies-T₃-, freies-T₄ und ultrasensitives TSH) bleiben jedoch aussagekräftig. Amiodaron hemmt die Umwandlung von Levothyroxin (T₄) in Trijodthyronin (T₃) und kann zu erhöhten T₄-Werten sowie zu verminderten T₃-Werten bei klinisch unauffälligen (euthyreoten) Patienten führen. Diese Befundkonstellation allein soll nicht zu einem Therapieabbruch führen, wenn keine klinischen oder weitere biologische (ultrasensitives TSH) Hinweise auf eine Schilddrüsenerkrankung erkennbar sind.

Hypothyreose

Bei folgenden klinischen Anzeichen ist eine Hypothyreose zu vermuten: Gewichtszunahme, Kälteintoleranz, verringerte Aktivität oder sehr starke Bradykardie. Die Diagnose wird durch Nachweis erhöhter Thyroid-Stimulating-Hormone-(TSH)-Spiegel und erhöhtem Ansprechen von TSH auf das Thyrotrophin-Releasing-Hormone (TRH) bestätigt. Thyroxin T₄ und T₃ können niedrig sein. Eine Hypothyreose bildet sich gewöhnlich innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen von Amiodaron zurück. In lebensbedrohlichen Situation kann die Amiodaron-Behandlung in Kombination mit Levothyroxin fortgeführt werden. Die Levothyroxin-Dosis ist entsprechend der TSH-Spiegel anzupassen.

Hyperthyreose

Eine Hyperthyreose kann während der Therapie oder bis zu einigen Monaten nach Absetzen der Amiodaron-Therapie auftreten. Klinische Anzeichen wie Gewichtsverlust, Asthenie, Ruhelosigkeit, erhöhte Herzfrequenz oder Wiederauftreten von Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris oder

Stauungsinsuffizienz sollen den Arzt alarmieren. Die Diagnose einer Hyperthyreose wird durch Nachweis eines deutlich verminderten ultrasensitiven TSH-Spiegels sowie erhöhter T_3 -Werte und vermindertem Ansprechen von TSH auf Thyrotrophin-Releasing-Hormone (TRH) bestätigt. Zusätzlich kann eine Erhöhung von reversem T_3 ($r.T_3$) auftreten.

Bei Nachweis einer Hyperthyreose soll Amiodaron abgesetzt werden. Eine Besserung erfolgt innerhalb einiger Monate obwohl auch schwere Fälle (manchmal bei auftretender Thyreotoxikose tödlich verlaufend) berichtet wurden, die eine individuelle Notfallbehandlung erfordern. Eine Besserung stellt sich nach Normalisierung der Schilddrüsenfunktionstests ein.

Zur Behandlung schwerer Hyperthyreosen wurden anti-thyroidale Arzneimittel verwendet; anfänglich können hohe Dosen erforderlich sein. Sind diese möglicherweise nicht wirkungsvoll, kann gleichzeitig eine mehrwöchige hoch dosierte Kortikosteroid-Behandlung (z.B. 1 mg/kg Prednisolon) erforderlich sein.

Augenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)

Beim Auftreten von verschwommenem Sehen oder vermindertem Sehvermögen muss unverzüglich eine komplette augenärztliche Untersuchung einschließlich Funduskopie durchgeführt werden. Tritt eine optische Neuropathie und/oder eine optische Neuritis auf, ist ein sofortiger Therapieabbruch notwendig, da das Risiko einer Verschlechterung, bis hin zur Erblindung besteht.

Sofern keine Sehstörungen oder Veränderungen der Sehschärfe auftreten, wird eine jährliche augenärztliche Untersuchung empfohlen.

Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.8)

Amiodaron kann mit einer Vielzahl von hepatischen Effekten, einschließlich Zirrhose, Hepatitis, Gelbsucht und Leberversagen einhergehen. Einige Todesfälle wurden berichtet, insbesondere nach Langzeitbehandlung, wenngleich selten kurz nach Behandlungsbeginn, dann insbesondere nach intravenöser Verabreichung. Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn und danach in 6-monatigen Abständen die Leberfunktion (insbesondere Transaminasen) zu kontrollieren. Die Amiodaron Dosis muss reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, wenn die Transaminasen das 3fache des Normwertes übersteigen.

Zu Behandlungsbeginn kann eine Erhöhung der Serumtransaminasen um das 1,5 bis 3fache des Normwertes, auch isoliert, auftreten. Diese kann bei Dosisreduktion oder manchmal auch spontan auf die Normwerte zurückgehen.

In manchen Fällen können akute Leberfunktionsstörungen mit erhöhten Serumtransaminasen und/oder Gelbsucht auftreten. In diesen Fällen soll die Behandlung beendet werden.

Es gibt Berichte über chronische Lebererkrankungen. Auf diese Diagnose deuten Veränderungen von Laborwerten, die mitunter geringfügig ausfallen können (erhöhte Transaminasen um das 1,5 bis 5fache des Normwertes), oder klinische Symptome (mögliche Hepatomegalie) während einer länger als 6 Monate dauernden Therapie hin. Es wird daher eine regelmäßige Kontrolle von Leberfunktionstests empfohlen. Abnorme klinische und Laborergebnisse gehen üblicherweise bei Behandlungsende zurück, aber es wurden auch Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet. Histologische Befunde können dem Bild einer pseudo-alkoholischen Hepatitis ähneln, können aber auch ein unterschiedliches Bild und das einer Zirrhose zeigen.

Obwohl keine Literaturberichte über die Verstärkung hepatischer Nebenwirkungen von Alkohol vorliegen, sollen die Patienten angewiesen werden, ihren Alkoholkonsum während der Behandlung mit Amiodaron – Tabletten einzuschränken.

Erkrankungen des Nervensystems (siehe Abschnitt 4.8)

Amiodaron kann periphere sensomotorische Neuropathien und/oder Myopathien auslösen. Beide können ein schweres Ausmaß erreichen, üblicherweise tritt eine Erholung jedoch innerhalb von mehreren Monaten nach Absetzen von Amiodaron ein, manchmal kann diese jedoch unvollständig sein.

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

Das Auftreten von Dyspnoe oder trockenem Husten kann mit einer Lungentoxizität in Verbindung stehen (Hypersensitivitäts-Pneumonitis, alveoläre/interstitielle Pneumonitis oder Fibrose, Pleuritis, oder eine Pneumonitis auslösende Bronchiolitis obliterans). Die Symptome können Dyspnoe (die schwerwiegend sein kann und durch den momentanen kardialen Zustand nicht erklärt werden kann), trockener Husten und Verschlechterung des Allgemeinbefindens (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber) sein. Die Symptome treten normalerweise langsam ein, können sich aber rasch verschlechtern. Während die Mehrzahl der Fälle unter Langzeitbehandlung berichtet wurden, traten wenige Fälle auch kurz nach Behandlungsbeginn auf.

Die Patienten sollen vor Behandlungsbeginn sorgfältig klinisch untersucht werden, eine Thorax-Röntgenuntersuchung ist in Erwägung zu ziehen. Besteht während der Behandlung der Verdacht auf eine Lungentoxizität, soll diese Untersuchung wiederholt werden und zusätzlich Lungenfunktionstests durchgeführt werden, wobei, wenn möglich, der Transferfaktor mitbestimmt werden soll. Anfängliche radiologische Veränderungen können möglicherweise nur schwer von einer pulmonalen venösen Kongestion unterschieden werden. Bei frühzeitigem Absetzen von Amiodaron ist die Lungentoxizität mit oder ohne Kortikosteroidtherapie üblicherweise reversibel. Die klinischen Symptome gehen oft innerhalb weniger Wochen zurück, gefolgt von einer langsameren Verbesserung des radiologischen Befundes und der Verbesserung der Lungenfunktion. Bei manchen Patienten kann sich der Zustand jedoch trotz Absetzen von Amiodaron verschlechtern.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (siehe Abschnitt 4.8)

Patienten, die Amiodaron einnehmen, können eine ungewöhnlich hohe Lichtempfindlichkeit der Haut entwickeln, die auch nach Absetzen von Amiodaron noch einige Monate andauern kann, und sollen deswegen gewarnt werden, schützende Maßnahmen anzuwenden sowie Sonnenexposition zu vermeiden. In den meisten Fällen sind die Symptome der dem Sonnenlicht ausgesetzten Haut auf Kribbeln, Brennen und Hautröte beschränkt, aber es können auch schwere phototoxische Reaktionen mit Blasenbildung auftreten (*siehe Abschnitt 4.8*).

Schwere bullöse Hautreaktionen

Lebensbedrohliche oder manchmal tödlich verlaufende Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (*siehe Abschnitt 4.8*). Treten Symptome einer SJS oder TEN auf, wie z.B. fortschreitender Hautausschlag oft mit Blasenbildung und Schleimhautablösung auf, muss die Behandlung mit Amiodaron sofort abgebrochen werden.

Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)

Die gleichzeitige Einnahme von Amiodaron mit folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen: Betarezeptorenblocker, herzfrequenzsenkende Calciumkanalhemmer (Verapamil, Diltiazem), stimulierende Laxantien, die Hypokaliämie hervorrufen können.

Erhöhte Flecainid Plasmaspiegel wurden bei gleichzeitiger Einnahme mit Amiodaron berichtet. Bei Patienten, die Flecainid und Amiodaron in Kombination erhalten, sollen die Plasmaspiegel von Flecainid eng überwacht und die Flecainid-Dosis entsprechend reduziert werden.

Amiodaron Viatris enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Arzneimittel, die Torsades de Pointes oder QT-Verlängerung auslösen können:

- *Torsades de Pointes auslösende Arzneimittel:*

Eine Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, ist wegen des erhöhten Risikos von Torsades de Pointes kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Dies gilt z.B. für:

- Klasse Ia Antiarrhythmika (z.B. Chinidin, Procainamid, Disopyramid)
- Klasse III Antiarrhythmika (z.B. Sotalol, Bretylium)
- intravenöse Gabe von Erythromycin, Cotrimoxazol oder Pentamidin-Injektion (bei parenteraler Anwendung), da ein erhöhtes Risiko für potentiell tödliche "Torsades de Pointes" besteht, Vincamin, einige Neuroleptika, Cisaprid
- einige Psychotherapeutika (z.B. Chlorpromazin, Thioridazin, Fluphenazin, Pimozid, Haloperidol, Amisulprid und Sertindol)
- Lithium und trizyklische Antidepressiva (z.B. Doxepin, Maprotilin, Amitriptylin)
- bestimmte Antihistaminika (z.B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin)
- Antimalaria-Präparate (z.B. Chinin, Mefloquin, Chloroquin, Halofantrin)
- Moxifloxacin

- *QT-Intervall verlängernde Arzneimittel:*

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron mit Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern (z.B. Clarithromycin), muss auf einer sorgfältigen Bewertung der möglichen Risiken und des Nutzens für jeden Patienten beruhen, da das Risiko für Torsades de pointes ansteigen kann. Patienten sollen im Hinblick auf eine QT-Zeit-Verlängerung überwacht werden.

Bei Patienten, die Amiodaron zusammen mit Fluorochinolonen einnehmen, gibt es selten Berichte über QT-Intervall-Verlängerung, mit oder ohne Torsades de Pointes. Die gleichzeitige Verabreichung von Amiodaron mit Fluorochinolonen soll vermieden werden (die gleichzeitige Einnahme mit Moxifloxacin ist kontraindiziert, siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel, die die Herzfrequenz vermindern oder die Automatie oder Reizleitung stören:

Die Kombinationstherapie mit folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen:

- Betarezeptorenblocker, herzfrequenzsenkende Calciumkanalhemmer (Diltiazem, Verapamil); eine Potenzierung der negativ chronotropen Eigenschaften und Verlangsamung der Überleitung kann auftreten.

Hypokaliämie auslösende Arzneimittel:

Die Kombinationstherapie mit folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen:

- Stimulierende Laxantien, die Hypokaliämie verursachen können, erhöhen das Risiko, Torsades de pointes auszulösen; In Kombination mit Amiodaron sollen deshalb andere Laxantien verwendet werden.

Vorsicht ist geboten bei Kombination mit folgenden Arzneimitteln, die auch eine Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie hervorrufen können: z.B. Diuretika, systemische Kortikosteroide (Gluko-, Mineralokortikoide), Tetracosactrin, Amphotericin B intravenös.

Beim Auftreten einer Hypokaliämie sollen korrigierende Maßnahmen ergriffen und das QT-Intervall überwacht werden. Beim Auftreten von Torsades de Pointes sollen keine Antiarrhythmika verabreicht werden; eine Schrittmachertherapie kann eingesetzt und Magnesium intravenös gegeben werden.

Allgemeinnarkose:

Während der Therapie mit Amiodaron ist bei einer Narkose oder hochdosierter Gabe von Sauerstoff Vorsicht geboten.

Von Patienten unter Behandlung mit Amiodaron, die eine Narkose erhielten, wurden schwere Komplikationen berichtet: Bradykardie, die nicht auf Atropin ansprach, Hypotonie, Überleitungsstörungen, reduziertes Herzschlagvolumen.

Sehr selten treten schwere respiratorische Komplikationen, in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang, zumeist direkt nach chirurgischen Eingriffen, auf. Es wurde eine mögliche Verstärkung des toxischen Effektes der Sauerstoffkonzentration vermutet.

Einfluss von Amiodaron auf andere Arzneimittel:

Amiodaron und/oder sein Metabolit, Desethylamiodaron, inhibieren CYP1A1, CYP-1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 und P-Glykoprotein (P-gp) und können die Exposition gegenüber deren Substraten erhöhen.

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

P-gp-Substrate:

Amiodaron ist ein P-gp-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung mit P-gp-Substraten kann zu einem Anstieg ihrer Konzentration führen.

Digitalis:

Bei Verabreichung von Amiodaron an Patienten, die bereits Digoxin einnehmen, kann es zu einer Erhöhung des Digoxin-Serumspiegels kommen, was sich in Anzeichen äußert, die mit einem hohen Digoxin-Spiegel assoziiert sind. Eine klinische, EKG- und biologische Überwachung wird empfohlen und die Digoxindosierung soll halbiert werden. Ein synergistischer Effekt auf die Herzfrequenz und der atrioventrikulären Überleitung ist ebenfalls möglich.

Dabigatran:

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

CYP2C9-Substrate:

Amiodaron erhöht die Plasmakonzentration oraler Antikoagulantien (Warfarin) und Phenytoin durch Hemmung von Cytochrom P450 2C9.

- *Warfarin:* Die Warfarin-Dosis soll entsprechend reduziert werden. Eine häufigere Überprüfung der Prothrombinzeit während und nach der Therapie mit Amiodaron wird empfohlen.
- *Phenytoin:* Die Phenytoin-Dosis soll beim Auftreten von Zeichen einer Überdosierung (neurologische Anzeichen) reduziert und die Plasmaspiegel gemessen werden.

CYP P450 3A4 Substrate:

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die durch Cytochrom P450 3A4 metabolisiert werden, und Amiodaron, einem Hemmstoff des Cytochroms P450 3A4, kann zu höheren Plasmaspiegelkonzentrationen und damit verbunden zu einer erhöhten Toxizität dieser Arzneimittel führen:

- *Ciclosporin:* Die Plasmaspiegel von Ciclosporin können in Kombination mit Amiodaron um mehr als das 2fache ansteigen. Daher kann eine Dosisreduktion von Ciclosporin notwendig sein, um die therapeutische Plasmakonzentration zu erhalten.
- *Statine:* Das Risiko von Muskeltoxizität ist erhöht, wenn Amiodaron gleichzeitig mit Statinen verabreicht wird, die durch CYP 3A4 metabolisiert werden wie z. B. Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin. Bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron wird empfohlen, ein Statin zu verwenden, das nicht durch CYP 3A4 metabolisiert wird.
- *Andere über Cytochrom P450 3A4 metabolisierte Arzneimittel,* wie z. B. Lidocain, Sirolimus, Tacrolimus, Sildenafil, Fentanyl, Midazolam, Triazolam, Dihydroergotamin, Ergotamin und Colchicin.

CYP2D6-Substrate:

- *Flecainid:* Flecainid wird hauptsächlich über CYP 2D6 metabolisiert, durch die Hemmung dieses Isoenzyms kann Amiodaron die Plasmaspiegel von Flecainid erhöhen. Es wird empfohlen, die Dosis von Flecainid um 50% zu reduzieren und die Patienten hinsichtlich Nebenwirkungen sorgfältig zu überwachen. Die Flecainid-Plasmaspiegel sind in diesen Fällen sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung anderer Arzneimittel auf Amiodaron:

CYP3A4- und CYP2C8-Inhibitoren haben das Potential, den Metabolismus von Amiodaron zu hemmen und die Exposition gegenüber Amiodaron zu erhöhen.

Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Amiodaron CYP3A4-Inhibitoren zu vermeiden.

Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4 und kann die Plasmakonzentration von Amiodaron erhöhen. Während einer oralen Amiodaron Behandlung soll der Genuss von Grapefruitsaft vermieden werden.

Sonstige Wechselwirkungen mit Amiodaron (siehe Abschnitt 4.4):

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron mit einem Sofosbuvir-haltigen Therapieplan 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:

Es liegen unzureichende Daten bezüglich der Anwendung von Amiodaron in der Schwangerschaft vor um eine mögliche Toxizität bewerten zu können. Wegen seiner pharmakologischen Wirkungen auf die fötale Schilddrüse, ist die Anwendung von Amiodaron während der Schwangerschaft, bis auf Ausnahmefälle, kontraindiziert.

Wenn aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron, das Absetzen des Arzneimittels vor einer geplanten Schwangerschaft erwogen wird, muss das wiederkehrende Risiko von lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen gegen die mögliche Gefährdung des Fötus abgewogen werden. Zum Schutz des Embryos/Fetus in der Frühschwangerschaft sollte eine Schwangerschaft für mindestens 1 Jahr nach

Absetzen der Behandlung mit Amiodaron vermieden werden. Dies gilt sowohl für weibliche als auch für männliche Patienten.

Im Tierversuch wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Die Datenlage zur Anwendung von Amiodaron während der Schwangerschaft ist unzureichend, um mögliche toxische Wirkungen zu bestätigen.

Stillzeit:

Amiodaron ist während der Stillzeit kontraindiziert, da es in der Muttermilch ausreichende Konzentrationen erreicht, um beim Kind negative Effekte auszulösen.

Fertilität:

Nach Langzeitbehandlung wurden erhöhte LH- und FSH-Serumspiegel bei männlichen Patienten festgestellt, die auf eine testikuläre Störung hinweisen.

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

Die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kann bei Patienten mit Anzeichen von durch Amiodaron verursachten Sehstörungen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Organklassen und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$

Sehr selten $< 1/10.000$

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Hämolytische- oder aplastische Anämie und Thrombozytopenie, Leukozytopenie.
Bei Patienten, die Amiodaron eingenommen hatten, finden sich vereinzelt Fälle von Knochenmarksgranulom. Die klinische Signifikanz ist nicht bekannt.

Nicht bekannt: Neutropenie, Agranulozytose.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Angioödem.
Anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock.

Endokrine Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)

Häufig: Hyperthyreosen, in Einzelfällen mit tödlichem Verlauf.
Hypothyreose.

Sehr selten: Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Verminderter Appetit.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verminderte Libido.

Nicht bekannt: Verwirrtheit/Delirium, Halluzination.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Extrapyramidaler Tremor, der gewöhnlich nach Dosisreduktion oder Absetzen der Therapie verschwindet.
Alpträume, Schlafstörungen.

Gelegentlich: Periphere sensorische Neuropathien und/oder Myopathien, gewöhnlich reversibel nach Absetzen des Arzneimittels (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten: Schwindel und Kopfschmerzen.
Zerebrale Ataxie, die bei Absetzen der Therapie oder Dosisreduktion gewöhnlich vollständig zurückgeht.
Benigne, intrakraniale Drucksteigerungen (Pseudotumor cerebri).

Nicht bekannt: Parkinsonismus, Störungen des Geruchssinnes (Parosmie).

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Korneaablagerungen, gewöhnlich auf das Areal unter der Pupille begrenzt und nur mit Spaltlampenuntersuchung erkennbar. Sie können von Sehstörungen wie z.B. Lichthöfe oder Verschwommensehen begleitet sein. Korneaablagerungen bestehen aus komplexen Lipideinlagerungen und verschwinden bei Absetzen der Therapie. Sie werden im Allgemeinen als gutartig angesehen und bedürfen nicht des Beendens der Amiodaron-Therapie.

Sehr selten: Optische Neuropathie/Optikusneuritis (die zu Blindheit führen können) (siehe Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie (im Allgemeinen dosisabhängig und moderat).

Gelegentlich: Amiodaron hat eine geringe pro-arrhythmische Wirkung.
Arrhythmien (neues Auftreten oder Verschlechterung), die teilweise zum Herzstillstand führten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Überleitungsstörungen (Sinusatrialblock, AV-Block unterschiedlichen Grades) (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten: Ausgeprägte Bradykardie oder Sinusstillstand bei Patienten mit Sinusknotenerkrankung und/oder bei älteren Patienten.

Nicht bekannt: Torsades de pointes (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Vaskulitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Lungentoxizität (allergische Pneumonitis, alveoläre/interstitielle Pneumonitis oder Fibrose, Pleuritis, eine Pneumonitis auslösende Bronchiolitis obliterans (BOOP)). Manchmal haben diese Symptome einen tödlichen Ausgang (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten: Bronchospasmen bei Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz und vor allem bei Asthmatikern. Akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen, manchmal tödlich, meist unmittelbar nach der Operation (mögliche Wechselwirkung mit hoher Sauerstoffkonzentration).

Nicht bekannt: Lungenblutung (einige Fälle von Lungenblutung wurden berichtet, aber die genaue Frequenz ist nicht bekannt).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Gutartige gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Dysgeusie) treten gewöhnlich während der anfänglich hohen Dosierung zur Gewebeanreicherung auf und verschwinden bei Dosisreduktion wieder.

Häufig: Verstopfung.

Gelegentlich: Mundtrockenheit.

Nicht bekannt: Pankreatitis/akute Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr häufig: Isolierte Erhöhung der Serum-Transaminasen, die normalerweise zu Therapiebeginn auftritt und moderat verläuft (1,5- bis 3-faches über der Norm). Sie kann nach Dosisreduktion oder auch spontan wieder verschwinden.

Häufig: Akute Leberfunktionsstörungen mit hohen Serum-Transaminasen und/oder Gelbsucht, einschließlich Leberversagen, die manchmal tödlich verlaufen können.

Sehr selten: Chronische Lebererkrankungen (Pseudo-Alkohol-Hepatitis, Zirrhose), manchmal tödlich.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Photosensitivität (siehe Abschnitt 4.4).

Häufig: Schiefergraue oder blaue Verfärbung der Haut besonders im Gesichtsbereich, im Falle von Langzeitbehandlung mit hohen Tagesdosen. Die Rückbildung kann nach Absetzen der Therapie sehr langsam sein.
Ekzem.

Sehr selten: Exfoliative Dermatitis und Alopezie.
Erythema während einer Radiotherapie.
Hautausschläge, normalerweise unspezifisch.

Nicht bekannt: Urticaria.
Schwere Hautreaktionen wie Toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrome (SJS), bullöse Dermatitis und Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Nicht bekannt: Lupus-ähnliches Syndrom.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Epididymo-Orchitis.
Impotenz.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nicht bekannt: Granulom,.

Untersuchungen

Sehr selten: Erhöhung des Serumkreatinins.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Unbekannt: Primäre Transplantatdysfunktion nach Herztransplantation (siehe Abschnitt 4.4)

Sonstige

Metallischer Geschmack, der gewöhnlich während der anfänglichen hohen Dosierung zur Gewebeanreicherung auftritt und bei Dosisreduktion abnimmt.

Systemischer Lupus Erythematoses.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es gibt nur wenig Information bezüglich akuter Überdosierung mit Amiodaron. Es wurde über wenige Fälle von Sinusbradykardie, Herzblock, ventrikuläre tachykarde Attacken, Torsades de Pointes, Kreislaufversagen und Leberschädigung berichtet.

Im Falle einer Überdosierung, soll eine symptomatische Behandlung erfolgen: zusätzlich zu allgemeinen unterstützenden Maßnahmen kann eine Magenspülung vorgenommen werden, um die Resorption zu reduzieren. Der Patient soll überwacht werden und beim Auftreten einer Bradykardie können β -Sympathomimetika oder Glucagon gegeben werden. Es können auch Anfälle von ventrikulärer Tachykardie auftreten, die spontan verschwinden.

Wegen der Pharmakokinetik von Amiodaron ist eine lange und ausreichende Überwachung des Patienten, insbesondere des Herzstatus, angezeigt. Weder Amiodaron noch seine Metaboliten sind dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Antiarrhythmika, Klasse III

ATC-Code: C01BD01

Amiodaron ist ein Klasse III Antiarrhythmikum, das die Dauer des Aktionspotentials im atrialen und ventrikulären Myokard verlängert. Außerdem hat es eine leichte nichtkompetitive Hemmungswirkung sympathischer adrenerger Aktivitäten. Die Klasse III-antiarrhythmischen Eigenschaften sind wahrscheinlich heterogen. Sie sind im Allgemeinen verbunden mit einer Verlängerung der Dauer des Aktionspotentials und einer damit verbundenen Verlängerung der Refraktärperiode des Myokards. Bei Amiodaron ist die Verlängerung der Dauer des Aktionspotentials einheitlicher als bei anderen Klasse III Antiarrhythmika.

Für den Wirkungsmechanismus mag eine örtliche Gewebewirkung, die Schilddrüsenhormone und Iodgehalt einschließt, relevant sein, da analoge Verbindungen, die andere Halogene enthalten, keine antiarrhythmische Wirkung zeigen.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine kontrollierten Studien an Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

In veröffentlichten Studien wurde die Sicherheit von Amiodaron an 1118 pädiatrischen Patienten mit verschiedenen Arrhythmien erhoben. Die folgende Dosis wurde in pädiatrischen klinischen Studien angewendet:

Oral:

- Anfangsdosis: 10 - 20 mg/kg täglich für 7 - 10 Tage (oder 500 mg/m²/Tag)
- Erhaltungsdosis: Die niedrigste Wirkdosis soll verwendet werden; gemäß der individuellen Reaktion, wird ein Bereich zwischen 5 - 10 mg/kg täglich (oder 250 mg/m²/Tag) angegeben.

Intravenös:

- Anfangsdosis: 5 mg/kg Körpergewicht für 20 Minuten bis zwei Stunden
- Erhaltungsdosis: 10 - 15 mg/kg täglich für wenige Stunden bis einige Tage

Bei Bedarf kann die orale Therapie begleitend zur üblichen Anfangsdosis begonnen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Amiodaron liegt stark an Plasmaproteine gebunden vor, und die Plasmahalbwertszeit liegt üblicherweise bei 50 Tagen. Es kann jedoch von Patient zu Patient beträchtliche Schwankungen geben; von einzelnen Patienten wurden Halbwertszeiten von weniger als 20 Tagen oder aber auch von mehr als 100 Tagen berichtet. Hohe Dosen von Amiodaron, z.B. 600 mg/Tag, sollen zu Beginn verabreicht werden, um so schnell wie möglich wirksame Gewebespiegel zu erreichen. Bedingt durch die lange Halbwertszeit ist eine Erhaltungsdosis von nur 200 mg/Tag oder weniger gewöhnlich notwendig. Bis sich das neue Verteilungsgleichgewichtes zwischen Dosisanpassungen einstellt, bedarf es eines ausreichenden Zeitraumes.

Bei Patienten mit potentiell tödlichen Herzrhythmusstörungen ist die lange Halbwertszeit ein wertvoller Sicherheitsfaktor, da das Auslassen einzelner Dosen den gesamttherapeutischen Effekt von Amiodaron nicht signifikant beeinflusst.

Es wurden keine kontrollierten Studien an Kindern durchgeführt. Gemäß der limitierten veröffentlichten Daten wurde kein Unterschied zu Erwachsenen gefunden.

Amiodaron wird hauptsächlich über CYP3A4 und auch über CYP2C8 metabolisiert. Amiodaron und sein Metabolit, Desethylamiodaron, zeigen *in vitro* das Potential CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 und CYP2C8 zu hemmen.

Amiodaron und Desethylamiodaron haben auch das Potential, 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Untersuchungen, die für die therapeutische Anwendung von Amiodaron relevant sind, sind bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben.

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten verursachte Amiodaron einen Anstieg follikulärer Schilddrüsentumore (Adenome und/oder Karzinome) bei beiden Geschlechtern, bei klinisch relevanter Exposition. 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

Lactose
mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Crospovidon
kolloidales Siliciumdioxid
Talkum
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Blisterpackung: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Flasche: Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium Blisterpackungen oder Polypropylenflaschen mit Polyethylendeckel in Packungsgrößen zu 10, 20, 28, 30, 50, 60 oder 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-31103

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Februar 2012
Verlängerung der Zulassung: 07.September 2016

10. STAND DER INFORMATION

03.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.