

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amiodaron Accord 30 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 30 mg Amiodaronhydrochlorid.

Jede 10-ml-Spritze enthält 300 mg Amiodaronhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Spritze enthält 20 mg/ml Benzylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Klare, farblose bis blassgelbe, nahezu partikelfreie Lösung.

pH-Wert 3,0 - 5,0

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Amiodaron Accord ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit:

- Schwerwiegenden, symptomatischen, tachykarden ventrikulären Herzrhythmusstörungen.
- Symptomatischen und behandlungsbedürftigen tachykarden supraventrikulären Herzrhythmusstörungen, wie z. B.
  - AV-junktionale Tachykardien
  - supraventrikuläre Tachykardien bei Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW-Syndrom) oder
  - paroxysmales Vorhofflimmern.

Diese Indikation gilt für Patienten, die auf die Behandlung mit anderen Antiarrhythmika nicht ansprechen oder bei denen andere Antiarrhythmika nicht angezeigt sind.

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

Die Injektionslösung darf normalerweise nur im Krankenhaus angewendet werden, wenn eine schnelle Reaktion erforderlich ist oder eine orale Verabreichung nicht möglich ist. Die Injektionslösung darf nur zur Therapieeinleitung eingesetzt werden.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

## Dosierung

Zur **Attacken- oder Initialbehandlung** ist eine intravenöse Injektion oder intravenöse Infusion möglich. Die intravenöse Injektion wird im Allgemeinen nicht empfohlen. Wann immer möglich, ist die intravenöse Infusion vorzuziehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

### **Intravenöse Infusion**

Initial- oder Attackenbehandlung: Die empfohlene Standarddosierung beträgt 5 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 20 Minuten bis 2 Stunden. Diese ist als verdünnte Lösung in 250 ml 5%iger Glukoselösung zu verabreichen.

Therapeutische Wirkungen sind innerhalb weniger Minuten zu beobachten und lassen dann zunehmend nach. Deshalb ist die Therapie mit einer Dauerinfusion fortzuführen.

Erhaltungsdosis: Bis zu 1200 mg (10 - 20 mg/kg Körpergewicht) in 250 - 500 ml 5%iger Glukoselösung während 24 Stunden infundieren; die Infusionsrate ist in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

### Umstellung von intravenöser zu oraler Therapie

Sobald ein adäquates Ansprechen erzielt wurde, ist gleichzeitig eine orale Therapie mit der üblichen Aufsättigungsdosis einzuleiten. Amiodaron Accord ist dann allmählich auszuschleichen.

### **Intravenöse Injektion (siehe Abschnitt 4.4)**

In extremen klinischen Notfällen kann das Arzneimittel, nach Ermessen des Arztes, als langsame Injektion von 150 - 300 mg (5 mg/kg Körpergewicht) in 10 - 20 ml 5%iger Glukoselösung über mindestens 3 Minuten verabreicht werden. Eine zweite Injektion darf nicht früher als 15 Minuten nach der ersten Injektion gegeben werden, auch wenn bei der ersten Injektion nicht die maximale Dosis verabreicht wurde. Auf diese Weise mit Amiodaron behandelte Patienten müssen engmaschig, z. B. auf der Intensivstation, überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiopulmonale Reanimation bei der Behandlung von defibrillationsresistentem Kammerflimmern: Eine intravenöse Initialdosis von 300 mg (oder 5 mg/kg) verdünnt in 20 ml 5%iger Glukoselösung wird schnell injiziert. Die Gabe einer weiteren intravenösen Dosis von 150 mg (oder 2,5 mg/kg) ist in Betracht zu ziehen, wenn das Kammerflimmern fortbesteht.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben, es kann jedoch keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Wegen des enthaltenen Benzylalkohols darf intravenöses Amiodaron bei Frühgeborenen, Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### Ältere Patienten

Wie bei allen Patienten ist es wichtig, dass die niedrigste wirksame Dosis angewendet wird. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass bei dieser Patientengruppe unterschiedliche Dosierungserfordernisse bestehen, bei älteren Patienten kann bei Gabe einer zu hohen Dosis jedoch die Wahrscheinlichkeit von Bradykardie und Leitungsstörungen erhöht sein. Besonders aufmerksam ist die Schilddrüsenfunktion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8).

### Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Wenngleich bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion bei der Langzeitbehandlung mit oral eingenommenem Amiodaron keine Dosisanpassung vorgesehen ist, ist bei älteren Patienten eine engmaschige klinische Überwachung, z. B. auf der Intensivstation, anzuraten.

#### Art der Anwendung

**Bei intravenösen Infusionen muss Amiodaron vor der Verwendung gemäß den obigen Anweisungen verdünnt werden.**

**Für langsame intravenöse Injektionen (nur in klinischen Notfällen) muss Amiodaron mit 10 oder 20 ml 5%iger Glucoselösung verdünnt werden, abhängig von der verabreichten Dosis und der Indikation. Z.B. zur kardiopulmonalen Wiederbelebung verdünnen Sie den Inhalt einer Spritze (300 mg/10 ml) weiter mit 20 ml 5%iger Glucoselösung.**

Nur zur einmaligen Anwendung.

Zur Infusion darf nur 5%ige Glucoselösung verwendet werden (siehe Abschnitt 6.2).  
Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.  
Zur Vermeidung von Venenentzündungen ist bei der Dauerinfusion ein Zentralvenenkatheter anzulegen.

Amiodaron Injektionslösung wird normalerweise nur zur Therapieeinleitung, nicht länger als eine Woche, verabreicht.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Jod oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (eine Spritze enthält etwa 112 mg Iod).
- Sinusbradykardie und sinuatrialer Block.
- Bei Patienten mit schweren Leitungsstörungen (hochgradiger AV-Block, bi- und trifaszikulärer Block) oder Sinusknotenerkrankungen ist Amiodaron nur in Spezialeinrichtungen in Verbindung mit einem Herzschrittmacher einzusetzen.
- Patienten mit Brugada-Syndrom.
- Bestehende oder anamnestisch bekannte Schilddrüsenfunktionsstörung. Wo angezeigt, sind Schilddrüsenfunktionstests vor der Therapie bei allen Patienten durchzuführen.
- Schwere Ateminsuffizienz, Kreislaufkollaps oder schwere arterielle Hypotonie; Hypotonie, Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie sind ebenfalls Kontraindikationen für die Verabreichung von Amiodaron als Bolusinjektion.
- Die Kombination von Amiodaron und Arzneimitteln, die *Torsade de pointes* auslösen können (siehe Abschnitt 4.5).
- Vorbestehende QT-Verlängerung.
- Hypokaliämie.
- Anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem (hereditär oder idiopathisch, z. B. infolge einer früheren Amiodaron-Therapie).
- Gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern.
- Wegen des Gehaltes an Benzylalkohol ist die intravenöse Anwendung von Amiodaron bei Frühgeborenen, Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren kontraindiziert.
- Schwangerschaft, nur unter besonderen Umständen und sofern eindeutig erforderlich (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Alle oben genannten Gegenanzeigen gelten nicht bei Anwendung von Amiodaron zur kardiopulmonalen Reanimation bei der Behandlung von defibrillationsresistentem Kammerflimmern.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Siehe auch Abschnitt 4.3.

Aufgrund möglicher hämodynamischer Komplikationen (schwere Hypotonie, Kreislaufkollaps) wird die intravenöse Injektion im Allgemeinen nicht empfohlen. Die intravenöse Infusion ist, nach Möglichkeit, zu bevorzugen.

Die intravenöse Injektion ist nur in Notfällen, und nachdem andere Maßnahmen versagt haben, einzusetzen. Die Injektion darf nur unter intensivmedizinischen Bedingungen und unter einem kontinuierlichen Monitoring (EKG, Blutdruck) vorgenommen werden.

Die Dosis beträgt etwa 5 mg/kg Körpergewicht. Außer bei der kardiopulmonalen Reanimation bei der Behandlung von defibrillationsresistentem Kammerflimmern muss die Injektion von Amiodaron über einen Zeitraum von mindestens 3 Minuten erfolgen und eine zweite intravenöse Injektion darf nicht früher als 15 Minuten nach der ersten Injektion gegeben werden, auch wenn nicht die maximale Dosis bei der Erstinjektion verabreicht wurde (Risiko von irreversiblen Kollaps).

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln in derselben Spritze gemischt werden. Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig über denselben Zugang verabreicht werden. Eine längere Behandlung muss als intravenöse Infusion erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

### **Herzerkrankungen**

- Es kann Sinusbradykardie, die bei älteren Patienten oder Patienten mit gestörter Sinusknotenfunktion stärker ausgeprägt sein kann, auftreten.
- Bei Auftreten eines Herzblocks oder einer schweren Bradykardie ist die Behandlung zu unterbrechen.
- Aufgrund der proarrhythmischen Wirkungen von Amiodaron wurden neu auftretende Herzrhythmusstörungen oder eine Verstärkung der behandelten Herzrhythmusstörungen beschrieben, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang. In diesen Fällen muss ein Absetzen der Behandlung mit Amiodaron in Erwägung gezogen werden. Es ist auch wichtig, wenngleich schwierig, zwischen mangelnder Wirksamkeit des Präparates und einem proarrhythmischen Effekt zu unterscheiden, der mit einer Verschlechterung der Herzerkrankung in Zusammenhang stehen kann oder nicht. Proarrhythmische Effekte wurden unter Amiodaron seltener berichtet als unter anderen Antiarrhythmika und treten hauptsächlich im Zusammenhang mit QT-verlängernden Faktoren, wie z. B. Arzneimittelwechselwirkungen und/oder Elektrolytverschiebungen, auf (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8). Amiodaron zeigt trotz einer QT-Zeit-Verlängerung eine geringe torsadogene Aktivität.
- Bei Langzeittherapien (z. B. nach dem Übergang zu oraler Therapie), sind während der Behandlung in regelmäßigen Abständen kardiologische Kontrolluntersuchungen vorzunehmen (z. B. in Abständen von einem Monat mit Standard-EKG bzw. drei Monaten mit Langzeit-EKG und bei Bedarf Belastungs-EKG). Bei Verschlechterung einzelner Parameter, z. B. Verlängerung der QRS-Zeit bzw. QT-Zeit um mehr als 25 % oder der PQ-Zeit um mehr als 50 % bzw. einer QT-Verlängerung auf mehr als 500 ms oder einer Zunahme der Anzahl oder des Schweregrades der Herzrhythmusstörungen, muss eine Therapieüberprüfung erfolgen.

### Primäre Transplantatdysfunktion (PGD) nach Herztransplantation

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

PGD ist eine lebensbedrohliche Komplikation der Herztransplantation. Es handelt sich um eine links-, rechts- oder biventrikuläre Dysfunktion, 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 sich auf der Warteliste für eine Herztransplantation befinden, ist so früh wie möglich vor der Transplantation die Anwendung eines alternativen Antiarrhythmikums in Betracht zu ziehen.

### **Schwere Bradykardie und Herzblock (siehe Abschnitt 4.5.)**

Lebensbedrohliche Fälle von Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von sofosbuvirhaltigen Behandlungsschemata in Kombination mit Amiodaron beobachtet. Im Allgemeinen trat eine Bradykardie innerhalb von Stunden oder Tagen auf, aber es wurden spätere Fälle, meist bis zu 2 Wochen nach Beginn der HCV-Behandlung, beobachtet.

Amiodaron ist nur bei mit sofosbuvirhaltigen Behandlungsschemata behandelten Patienten anzuwenden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht toleriert werden oder nicht angewendet werden dürfen.

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

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron ist auch bei Patienten, die Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt haben, und bei denen eine Therapie mit sofosbuvirhaltigen Behandlungsschemata eingeleitet werden soll, die Herzfunktion, wie oben beschrieben, zu überwachen.

Alle Patienten, bei denen Amiodaron in Kombination mit sofosbuvirhaltigen Behandlungsschemata angewendet wird, sind hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks zu warnen sowie darauf hinzuweisen, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.

### **Hyperthyreose und Hypothyreose**

Während der Therapie oder bis zu einige Monaten nach Absetzen der Amiodaron-Therapie kann eine Hyperthyreose auftreten. Die folgenden, normalerweise leichten Symptome sind vom Arzt zu beachten:

Gewichtsverlust, Tachykardie, Tremor, Nervosität, vermehrtes Schwitzen und Wärmeintoleranz, Wiederauftreten von Arrhythmien oder Angina pectoris, Herzinsuffizienz.

Die klinische Diagnose einer Hyperthyreose wird durch Nachweis eines deutlich verminderten ultrasensitiven TSH- sowie erhöhter T<sub>3</sub>- und T<sub>4</sub>-Werte bestätigt.

Bei Nachweis einer Hyperthyreose ist Amiodaron Accord abzusetzen. Eine Besserung erfolgt innerhalb einiger Monate nach Absetzen der Behandlung und wird von einer Normalisierung der Schilddrüsenfunktionstests begleitet.

In schweren Fällen (einige tödlich verlaufend) muss eine individuelle Notfallbehandlung mit Thyreostatika, Betarezeptorenblockern und/oder Kortikosteroiden begonnen werden.

### **Schilddrüse:**

Aufgrund des Risikos der Entwicklung einer Schilddrüsenfunktionsstörung (Hyper- oder Hypothyreose) während der Behandlung mit Amiodaron Accord sind vor Beginn der Behandlung Schilddrüsenfunktionstests durchzuführen.

Diese Untersuchungen sind während der Therapie und bis zu ein Jahr nach Absetzen der Behandlung in regelmäßigen Abständen zu wiederholen und die Patienten auf klinische Anzeichen einer Hyper- oder Hypothyreose zu untersuchen.

Amiodaron enthält Iod und kann die Aufnahme von radioaktiv markiertem Iod beeinflussen. Dies hat jedoch keine Auswirkung auf die Interpretation von Schilddrüsenfunktionstests (freies T<sub>3</sub>, freies T<sub>4</sub>, usTSH). Amiodaron hemmt die Umwandlung von Thyroxin (T<sub>4</sub>) in Triiodthyronin (T<sub>3</sub>) und kann zu erhöhten T<sub>4</sub>-Werten sowie zu verminderten T<sub>3</sub>-Werten bei klinisch unauffälligen (euthyreoten) Patienten führen. Diese Befundkonstellation allein muss nicht zu einem Therapieabbruch führen.

Die folgenden Symptome können Hinweise auf eine Hypothyreose sein:

Gewichtszunahme, Kälteempfindlichkeit, Abgeschlagenheit, eine über den unter Amiodaron Accord zu erwartenden Effekt hinausgehende extreme Bradykardie.

Die klinische Diagnose einer Hypothyreose wird durch Nachweis eines deutlich erhöhten ultrasensitiven TSH-Werts sowie eines verminderten T<sub>4</sub>-Werts bestätigt. Nach Absetzen der Behandlung kommt es normalerweise innerhalb von 1 – 3 Monaten zur Euthyreose.

Bei Nachweis einer Hypothyreose ist die Amiodaron-Dosis – sofern möglich – zu reduzieren und/oder eine Substitution mit Levothyroxin zu beginnen. In Einzelfällen kann ein Absetzen von Amiodaron Accord erforderlich werden.

### **Pulmonale Störungen**

- Atemnot und nicht produktiver Husten können mit einer lungentoxischen Wirkung wie interstitieller Pneumonitis oder Hypersensitivitätspneumonitis in Verbindung stehen.
- Daher sind vor Behandlungsbeginn eine Thorax-Röntgenuntersuchung sowie ein Lungenfunktionstest durchzuführen. Im weiteren Behandlungsverlauf sind diese Untersuchungen in Abständen von ca. 3 – 6 Monaten zu wiederholen. Bei Patienten mit schweren Lungenerkrankungen ist die Lungenfunktion häufiger zu kontrollieren, da diese Patienten bei Auftreten einer Amiodaron-induzierten lungentoxischen Wirkung eine schlechtere Prognose haben.
- Sehr selten wurden Fälle von interstitieller Pneumonie bei intravenöser Anwendung von Amiodaron gemeldet.
- Bei Patienten, die Zeichen einer Lungentoxizität entwickeln, wie eine Atemnot isoliert bei körperlicher Anstrengung oder im Zusammenhang mit einer allgemeinen Verschlechterung des Gesundheitszustands (Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Fieber), ist eine Thorax-Röntgenuntersuchung durchzuführen.
- Bei Fällen von interstitieller Pneumonie, muss die Behandlung mit Amiodaron überprüft werden, da interstitielle Pneumonie sich bei frühzeitigem Absetzen von Amiodaron in der Regel zurückbildet (die klinischen Symptome verschwinden in der Regel nach 3 bis 4 Wochen, gefolgt von einer langsamen radiologischen Verbesserung und Verbesserung der Lungenfunktion nach mehreren Monaten); und eine Behandlung mit Kortikosteroiden ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).
- In Fällen von Hypersensitivitätspneumonitis, muss die Amiodaron-Therapie beendet und eine Behandlung mit Kortikosteroiden begonnen werden.
- Sehr selten traten Fälle mit schweren, gelegentlich tödlichen, respiratorischen Komplikationen (Schocklunge, ARDS) auf, zumeist direkt nach chirurgischen Eingriffen; es wurde eine mögliche Wechselwirkung mit einer hohen Sauerstoffkonzentration vermutet (siehe auch Abschnitt 4.5 und 4.8).

### **Lebererkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)**

- Eine Kontrolle der Leberwerte (Transaminasen) anhand von Leberfunktionstests wird empfohlen, sobald die Therapie mit Amiodaron begonnen wird. Im weiteren Therapieverlauf haben regelmäßige Kontrollen der Leberwerte zu erfolgen.
- Akute Lebererkrankungen (einschließlich schwerer hepatozellulärer Insuffizienz oder Leberversagen, in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang) und chronische Lebererkrankungen können unter Anwendung der oralen und intravenösen Darreichungsform von Amiodaron auftreten (bei der intravenösen Verabreichung bereits innerhalb der ersten 24 Stunden). Daher ist

die Amiodaron-Dosis zu reduzieren oder Amiodaron abzusetzen, wenn die Transaminasen auf Werte über das 3-Fache der Norm ansteigen.

- Die klinischen und biologischen Zeichen einer chronischen Lebererkrankung infolge oraler Amiodaron-Therapie können minimal sein (cholestatischer Ikterus, Hepatomegalie, auf das bis zu 5-Fache der Norm erhöhte Transaminasenwerte). Die Leberfunktionsstörungen sind nach dem Absetzen der Behandlung reversibel, jedoch sind Fälle mit tödlichem Ausgang beschrieben worden.

#### **Augenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.8.)**

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

#### **Schwere bullöse Hautreaktionen**

Lebensbedrohliche oder sogar tödlich verlaufende Hautreaktionen: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Symptome oder Anzeichen eines SJS oder TEN auftreten (wie z. B. fortschreitender Hautausschlag, oft mit Blasen oder Schleimhautläsionen), muss Amiodaron sofort abgesetzt werden.

#### **Neuromuskuläre Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.8.)**

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

#### **Haut**

Während der Therapie mit Amiodaron ist Sonneneinstrahlung zu vermeiden; dies gilt auch für UV-Licht-Anwendungen und Solarien. Falls dies nicht möglich ist, sind die unbedeckten Hautpartien, besonders das Gesicht, durch eine Sonnenschutzcreme mit hohem Lichtschutzfaktor zu schützen. Auch nach Absetzen von Amiodaron Accord ist ein Sonnenschutz noch für einige Zeit erforderlich.

#### **Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)**

- Die Kombination von Amiodaron mit den folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen: Betarezeptorenblocker, Calciumkanalblocker, die die Herzfrequenz verlangsamen (Verapamil, Diltiazem), stimulierende Laxanzien, die Hypokaliämie auslösen können.
- Intravenöses Amiodaron darf nur unter intensivmedizinischen Bedingungen und unter einem kontinuierlichen Monitoring (EKG, Blutdruck) angewendet werden.
- Um Reaktionen an der Injektionsstelle zu vermeiden, ist Amiodaron nach Möglichkeit über einen Zentralvenenkatheter zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.8).
- Vorsicht ist bei Hypotonie, schwerer respiratorischer Insuffizienz und schwerer oder dekompensierter Herzinsuffizienz geboten.

Vor Kurzem wurden bei intravenöser Anwendung von Amiodaron Fälle von Hepatotoxizität gemeldet, die jedoch auf den Emulgator Polysorbat 80 (sonstiger Bestandteil) statt auf das Arzneimittel selbst zurückzuführen sein könnten.

- Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amiodaron bei Kindern und Jugendlichen ist nicht nachgewiesen. Die Anwendung von Amiodaron wird bei diesen Patienten daher nicht empfohlen.

Amiodaron Injektionslösung enthält Benzylalkohol (20 mg/ml) (siehe Abschnitt 2). Benzylalkohol kann bei Kindern unter 3 Jahren toxische und anaphylaktische Reaktionen hervorrufen.

Bei Neugeborenen wurden nach intravenöser Anwendung von Lösungen, die dieses Konservierungsmittel enthalten, tödliche verlaufende Fälle des *Gaspung*-Syndroms berichtet. Symptome sind ein plötzliches Auftreten von Schnappatmung, Blutdruckabfall, Bradykardie und Herz-Kreislauf-Kollaps.

Die minimale Menge an Benzylalkohol bei der Toxizität auftreten kann, ist nicht bekannt.

- Anästhesie: vor chirurgischen Eingriffen muss der Anästhesist über die Therapie mit Amiodaron informiert werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Überwachung: während der Behandlung müssen die Kalium-Serumwerte und Transaminasen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Elektrolytstörungen: Hypokaliämie kann die Wirkung von Amiodaron verändern und so das QT-Intervall verlängern und das Risiko für das Auftreten von *Torsade de pointes* erhöhen. Ein Kaliummangel im Serum ist vor Beginn der Behandlung mit Amiodaron zu korrigieren.

#### **Warnhinweis zu sonstigen Bestandteilen**

Dieses Arzneimittel enthält 200 mg Benzylalkohol je 10-ml-Spritze; dies entspricht 20 mg/ml.

Benzylalkohol kann toxische Reaktionen auslösen.

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenerkrankungen, Schwangeren oder Stillenden sind große Mengen Benzylalkohol nur mit Vorsicht und nur im Bedarfsfall anzuwenden, da die Gefahr der Anreicherung und Toxizität (metabolische Azidose) besteht.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Arzneimittel, die *Torsade de pointes* auslösen

Die Kombination von Amiodaron und Arzneimittel, die *Torsade de pointes* auslösen, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Hierzu gehören z. B.:

- Antiarrhythmika der Klasse IA, z. B. Chinidin, Procainamid, Disopyramid
- Antiarrhythmika der Klasse III, z. B. Sotalol, Bretylium
- Nicht-Antiarrhythmika, wie Vincamin
- intravenöse Gabe von Erythromycin, Cotrimoxazol oder Pentamidin-Injektionen
- Manche Antipsychotika, z. B. Chlorpromazin, Levomepromazin, Thioridazin, Fluphenazin, Sulpirid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Amisulprid und Sertindol, da diese Arzneimittel arrhythmogen wirken und/oder die CYP3A4-Aktivität hemmen und die Plasmaspiegel von Amiodaron erhöhen können
- Lithium und trizyklische Antidepressiva, z. B. Doxepin, Maprotilin, Amitriptylin
- Bestimmte Antihistaminika, z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin
- Malariamittel, z. B. Chinin, Mefloquin, Chloroquin, Halofantrin
- Moxifloxacin
- MAO-Hemmer

##### Arzneimittel, die die QT-Zeit verlängern

Die Kombination von Amiodaron und Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, muss auf einer sorgfältigen Bewertung der möglichen Risiken und des Nutzens für jeden Patienten beruhen, da das Risiko für *Torsade de pointes* erhöht sein kann. Patienten sind im Hinblick auf eine QT-Zeit-Verlängerung zu überwachen.

##### Fluorchinolone

Bei Patienten, bei denen Amiodaron zusammen mit Fluorchinolonen angewendet wird, wurde selten eine Verlängerung des QTc-Intervalls mit oder ohne *Torsade de pointes* berichtet. Die Kombination von Amiodaron und Fluorchinolonen ist zu vermeiden (die gleichzeitige Anwendung mit Moxifloxacin ist kontraindiziert, siehe oben).

#### Arzneimittel, die die Herzfrequenz vermindern und Störungen des Automatismus oder Überleitungsstörungen verursachen

Die gleichzeitige Anwendung mit den folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen: Betarezeptorenblocker und bestimmte Calciumkanalblocker (Diltiazem, Verapamil); es kann zu negativen chronotropen Effekten und zu Leitungsverzögerung kommen.

#### Arzneimittel, die Hypokaliämien auslösen können

Stimulierende Laxanzien, die Hypokaliämien verursachen können, erhöhen das Risiko für *Torsade de pointes*; deshalb sollten andere Laxanzien verwendet werden.

Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Einnahme/Anwendung der folgenden Arzneimittel geboten, die ebenfalls Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie verursachen können: Diuretika allein oder kombiniert (z. B. Hydrochlorothiazide, Furosemide), systemische Kortikosteroide (Glukokortikoide, Mineralokortikoide), Tetracosactide oder intravenöses Amphotericin B.

Im Falle einer Hypokaliämie sind korrigierende Maßnahmen einzuleiten und das QT-Intervall zu überwachen. Im Falle von *Torsade de pointes* sind keine Antiarrhythmika zu geben; es kann eine Schrittmacherkontrolle eingeleitet und intravenöses Magnesium gegeben werden.

#### Allgemeinnarkose (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8)

Bei Patienten, die eine Allgemeinnarkose oder hochdosierte Sauerstofftherapie erhalten, ist Vorsicht geboten.

Bei Patienten, die sich während der Anwendung von Amiodaron in Vollnarkose befinden, wurden potenziell schwerwiegende Komplikationen berichtet: atropinresistente Bradykardie, Blutdruckabfall, Überleitungsstörungen und reduziertes Herzminutenvolumen.

Es wurden einige Fälle von Schocklunge (ARDS), zumeist direkt nach chirurgischen Eingriffen, beobachtet. Eine mögliche Wechselwirkung mit einer hohen Sauerstoffkonzentration könnte damit zusammenhängen. Der Anästhesist muss informiert werden, dass der Patient Amiodaron erhält.

#### Einfluss von Amiodaronhydrochlorid auf andere Arzneimittel

Amiodaron und/oder sein Metabolit, Desethylamiodaron, inhibieren CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 und P-Glykoprotein (P-gp) und können die Exposition gegenüber deren Substraten erhöhen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron können 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.

#### Digoxin

Bei Anwendung von Amiodaron bei Patienten, die bereits Digoxin anwenden, kann es zu einer Erhöhung des Digoxin-Plasmaspiegels und damit zu Symptomen und Anzeichen kommen, die mit hohen Digoxinkonzentrationen assoziiert sind; es könnten Störungen des Automatismus (exzessive Bradykardie) und Überleitungsstörungen auftreten. Zur Erkennung einer Digitalistoxizität wird eine klinische Überwachung von EKG und biologischen Parametern empfohlen und eine Halbierung der Digoxindosis wird empfohlen. Eine synergistische Wirkung auf die Herzfrequenz und die atrioventrikuläre Überleitung ist ebenfalls möglich.

### Dabigatran

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron und Dabigatran muss aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos mit Vorsicht erfolgen. Es kann erforderlich sein, die Dosis von Dabigatran entsprechend der Dabigatran-Fachinformation anzupassen.

### CYP2C9-Substrate

Amiodaron erhöht die Plasmakonzentration von CYP2C9-Substraten wie oralen Antikoagulanzen (Warfarin, Phenprocoumon) und Phenytoin durch Hemmung des Cytochroms P450 2C9.

### Warfarin oder Phenprocoumon

Die Kombination von Warfarin und Phenprocoumon mit Amiodaron kann die Wirkung von oralen Antikoagulanzen verstärken und damit das Blutungsrisiko erhöhen. Während und nach der Behandlung mit Amiodaron wird eine häufigere Überwachung der Prothrombinzeit empfohlen. Die Dosis oraler Antikoagulanzen (Warfarin, Phenprocoumon) ist entsprechend zu reduzieren.

### Phenytoin

Die Kombination von Phenytoin und Amiodaron kann zur Überdosierung von Phenytoin führen und neurologische Symptome auslösen. Wenn Symptome einer Überdosierung (z. B. Sehstörungen, Tremor, Schwindel) auftreten, muss die Phenytoin-Dosis reduziert werden. Gegebenenfalls sind die Phenytoin-Plasmaspiegel zu bestimmen.

### CYP2D6-Substrate

#### Flecainid

Da Flecainid hauptsächlich durch Hemmung des Isoenzym CYP2D6 metabolisiert wird, kann Amiodaron die Plasmaspiegel von Flecainid erhöhen. Es wird empfohlen, die Flecainid-Dosis um 50 % zu reduzieren und die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen zu überwachen. Eine Überwachung der Plasmaspiegel von Flecainid wird unter diesen Umständen stark empfohlen.

### CYP3A4-Substrate

Amiodaron ist ein Inhibitor des in Lebermikrosomen exprimierten CYP-Isoenzym 3A4 (CYP 3A4). Diese Hemmung kann zu unerwartet hohen Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel führen, die durch CYP3A4-Enzyme metabolisiert werden.

- Ciclosporin: Bei gleichzeitiger Anwendung können sich die Plasmaspiegel von Ciclosporin auf das bis zu Zweifache erhöhen. Um die Plasmaspiegel im therapeutischen Bereich zu halten, kann eine Reduktion der Dosis von Ciclosporin erforderlich sein.
- Statine: Bei Kombination von Amiodaron und einigen Statinen, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin, ist das Risiko von Muskeltoxizität (Myopathie/Rhabdomyolyse) erhöht. Es wird empfohlen, unter der Therapie mit Amiodaron Statine zu verwenden, die nicht über Cytochrom P450 3A4 abgebaut werden.
- Andere von CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel: zum Beispiel Lidocain, Sirolimus, Tacrolimus, Sildenafil, Fentanyl, Midazolam, Triazolam, Makrolidantibiotika (Clarithromycin), Dihydroergotamin, Ergotamin und Colchicin.

### Wechselwirkungen mit Substraten anderer CYP450-Isoenzyme

*In-vitro*-Studien zeigen, dass Amiodaron das Potenzial hat, CYP1A2, CYP2C19 und CYP2D6 durch seinen Hauptmetaboliten zu hemmen. Bei gleichzeitiger Anwendung ist zu erwarten, dass Amiodaron die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöht, deren Metabolismus von CYP1A2, CYP2C19 und CYP2D6 abhängt.

### Einfluss anderer Arzneimittel auf Amiodaronhydrochlorid

CYP3A4- und CYP2C8-Inhibitoren haben das Potenzial, den Metabolismus von Amiodaron zu hemmen und die Exposition gegenüber Amiodaron zu erhöhen. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Amiodaron CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B. Grapefruitsaft oder bestimmte

Arzneimittel) zu vermeiden. Während der oralen Anwendung von Amiodaron ist Grapefruitsaft zu vermeiden.

#### Andere Arzneimittelwechselwirkungen mit Amiodaron (siehe Abschnitt 4.4)

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron mit sofosbuvirhaltigen Behandlungsschemata kann zu einer schweren 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 nur begrenzte Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft vor. Amiodaron und N-Desethylamiodaron passieren die Plazenta und erreichen im Kind 10-25 % der maternalen Plasmakonzentration. Als häufigste Komplikationen treten Wachstumsstörungen, Frühgeburten und Funktionsstörungen der Schilddrüse beim Neugeborenen auf. Hypothyreose, Bradykardie und verlängerte QT-Intervalle wurden bei etwa 10 % der Neugeborenen festgestellt. Vereinzelt wurden eine Vergrößerung der Schilddrüse oder Herzgeräusche beobachtet. Die Fehlbildungsrate scheint nicht erhöht zu sein. Es ist jedoch die Möglichkeit von Herzdefekten zu berücksichtigen. Amiodaron darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Das reale Risiko eines Wiederauftretens lebensbedrohlicher Arrhythmien muss gegen das potenzielle Risiko für den Fetus abgewägt werden. Frauen mit Kinderwunsch sollten wegen der langen Halbwertszeit von Amiodaron den Beginn einer Schwangerschaft frühestens ein halbes Jahr nach dem Ende der Therapie planen, um eine Exposition des Embryos/Fetus in der Frühschwangerschaft zu vermeiden.

Amiodaron ist, außer unter besonderen Umständen, während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

### Stillzeit

Amiodaron und sein aktiver Metabolit gehen in signifikanten Mengen in die Muttermilch über. Während der Behandlung mit Amiodaron darf daher nicht gestillt werden. Wenn eine Behandlung während der Stillzeit erforderlich ist, oder wenn Amiodaron während der Schwangerschaft angewendet wurde, muss abgestillt werden.

### Fertilität

Nach Langzeittherapie wurden bei männlichen Patienten erhöhte LH- und FSH-Serumkonzentrationen gefunden, was auf eine Beeinträchtigung der Hodenfunktion hinweist.

## **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. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel erfordert eine regelmäßige medizinische Überwachung. Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßer Anwendung das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

## **4.8 Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen mit Amiodaron sind häufig, vor allem Herz-, Lungen- und Lebertoxizität. Manche dieser Nebenwirkungen sind dosisabhängig und bilden sich nach einer Dosisreduktion zurück.

Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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:
  - Thrombozytopenie
  - hämolytische oder aplastische Anämie
- Nicht bekannt:
  - Neutropenie
  - Agranulozytose

#### Erkrankungen des Immunsystems

- Sehr selten: Anaphylaktischer Schock
- Nicht bekannt: Angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem)

#### Endokrine Erkrankungen

- Häufig: Hyper- oder Hypothyreose. Schwere Hyperthyreosen (in Einzelfällen mit tödlichem Verlauf) wurden beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).
- Sehr selten: Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)

#### Psychiatrische Erkrankungen

- Häufig: verminderte Libido
- Nicht bekannt: Delirium (einschließlich Verwirrtheit), Halluzination

#### Erkrankungen des Nervensystems

- Häufig:
  - Extrapiramidaler Tremor
  - Albträume
  - Schlafstörungen
- Gelegentlich:
  - Periphere sensorische Neuropathien und/oder Myopathien, gewöhnlich reversibel nach Absetzen des Arzneimittels (siehe Abschnitt 4.4)
  - Schwindel
  - Koordinationsstörungen
  - Parästhesien
- Sehr selten:
  - Benigne intrakraniale Drucksteigerungen (Pseudotumor cerebri)
  - zerebrale Ataxie
  - Kopfschmerzen

#### Augenerkrankungen

- Sehr häufig: Mikroablagerungen an der Vorderfläche der Hornhaut des Auges (können auch als Cornea verticillata bezeichnet werden), die üblicherweise auf die Region unterhalb der Pupille begrenzt sind und zu Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Farbhöfe um Lichtquellen) führen können. Die Mikroablagerungen bestehen aus komplexen

Lipidablagerungen und bilden sich in der Regel 6 – 12 Monate nach Absetzen des Arzneimittels zurück.

- Sehr selten: Optikusneuropathie/Optikusneuritis, die zu permanenter Blindheit führen kann (siehe Abschnitt 4.4)

#### Herzerkrankungen

- Häufig: Bradykardie (normalerweise moderat)
- Gelegentlich:
  - Überleitungsstörungen (SA-Block, AV-Block)
  - Auftreten oder Verstärkung von Herzrhythmusstörungen mit der möglichen Folge eines Herzstillstandes (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)
- Sehr selten:
  - Schwere Bradykardie oder Sinusknotenstillstand, die ein Absetzen von Amiodaron erforderlich machen, vor allem bei gestörter Sinusknotenfunktion und/oder bei älteren Patienten
- Nicht bekannt: *Torsade de pointes* (siehe Abschnitt 4.4. und 5.1). Einzelfälle von Kammerflimmern/-flattern wurden beschrieben.

#### Gefäßerkrankungen

- Häufig: Senkung des Blutdrucks, gewöhnlich mäßig und flüchtig. Fälle von Hypotonie oder Kollaps wurden infolge von Überdosierung oder zu schneller Injektion berichtet.
- Selten: Vaskulitis
- Sehr selten: Hitzewallungen

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Häufig:
  - Hypersensitivitäts-Pneumonitis, alveoläre oder interstitielle Pneumonie oder Fibrose, manchmal mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.4)
  - Pleuritis, Bronchiolitis obliterans mit Pneumonie/BOOP
- Sehr selten:
  - Schwere respiratorische Komplikationen (Schocklunge, ARDS), in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang, für gewöhnlich im Zeitraum direkt nach chirurgischen Eingriffen, eine mögliche Interaktion mit hoher Sauerstoffkonzentration könnte hier zugrunde liegen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)
  - Bronchospasmen und/oder Apnoe bei schwerer Ateminsuffizienz und besonders bei Asthmatikern

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Sehr häufig:
  - Übelkeit, Erbrechen
  - Geschmacksveränderungen zu Behandlungsbeginn (während Einnahme der Sättigungsdosis; die bei Dosisreduktion verschwinden)
- Gelegentlich:
  - Bauchschmerzen, Völlegefühl
  - Verstopfung
  - Anorexie
- Nicht bekannt: Pankreatitis / akute Pankreatitis

#### Leber- und Gallenerkrankungen

- Sehr häufig:
  - Isolierte Erhöhungen der Serumtransaminasen zu Beginn der Therapie, die in der Regel nicht sehr ausgeprägt sind (das 1,5- bis 3-Fache des Normalwertes). Die Werte normalisieren sich meist bei Dosisreduktion oder spontan.

- Häufig:
  - Akute Lebererkrankungen mit stark erhöhten Serumtransaminasen und/oder cholestatischer Ikterus, einschließlich Leberversagen, mit in Einzelfällen tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.4).
- Sehr selten: Chronische Leberkrankheiten (in Einzelfällen mit tödlichem Verlauf), Leberzirrhose

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

- Sehr häufig: Photosensibilisierung mit erhöhter Sonnenbrandneigung, die zu Erythem und Hautausschlag führen kann (siehe Abschnitt 4.4)
- Häufig:
  - Ekzem
  - Unter längerer Behandlung mit Amiodaron (nach einer Umstellung auf orale Therapie) kann es zu einer Hyperpigmentierung mit schwarzvioletter bis schiefergrauer Hautverfärbung (Pseudozyanose) kommen, vor allem an den Körperpartien, die dem Sonnenlicht ausgesetzt sind. Die Verfärbung bildet sich aber langsam innerhalb 1 - 4 Jahren nach Absetzen des Präparates zurück.
- Sehr selten:
  - Schwitzen
  - Erythembildung unter Strahlentherapie
  - Erythema nodosum
  - exfoliative Dermatitis
  - Alopezie
- Nicht bekannt: Urtikaria, schwere Hautreaktionen, teilweise mit tödlichem Verlauf, wie toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), bullöse Dermatitis, Arzneimitteloxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

- Häufig: Muskelschwäche
- Nicht bekannt: Rückenschmerzen

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Selten: vorübergehend eingeschränkte Nierenfunktion

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- Sehr selten:
  - Epididymitis
  - Impotenz

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle, wie z. B. Schmerzen, Erythem, Ödem, Nekrose, Extravasation, Infiltration, Entzündung, Verhärtung, Thrombophlebitis, Phlebitis, Cellulitis, Infektion, Änderungen in der Pigmentierung.
- Gelegentlich: Müdigkeit

#### Untersuchungen

- Sehr selten: erhöhter Serumkreatiningehalt

#### Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

- Nicht bekannt: primäre Transplantatdysfunktion nach Herztransplantation (siehe Abschnitt 4.4)

#### Andere mögliche Nebenwirkung

Überempfindlichkeitsreaktionen aufgrund von Benzylalkohol können selten auftreten.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: [www.basg.gv.at](http://www.basg.gv.at)

### **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Informationen zu einer Überdosierung von intravenösem Amiodaron vor.

Bei akuter Überdosierung oder zu schneller intravenöser Verabreichung können Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Schwitzen, Bradykardie, Reizleitungsstörungen und verlängerte QT-Intervalle beobachtet werden. Bei starker Überdosierung sind auch Hypotonie, Herzblock und Fälle von *Torsade de pointes* zu erwarten. In außergewöhnlichen Fällen kann Hyperthyreose auftreten. Bei starker Überdosierung ist eine längere EKG-Überwachung erforderlich. Eine intensivmedizinische Behandlung ist in Erwägung zu ziehen. Eine Hypotonie kann durch Infusion von Flüssigkeit oder mit Vasopressoren behandelt werden. Die Gabe von  $\alpha$ - oder  $\beta$ -adrenergen Wirkstoffen oder eine temporäre Schrittmacherkontrolle können angezeigt sein. Antiarrhythmika der Klassen Ia und III sind zu vermeiden, da sie mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und der Auslösung von *Torsade de pointes* in Verbindung gebracht werden. Die weitere Behandlung erfolgt unterstützend und entsprechend den Symptomen. Der Patient muss überwacht und kann bei Auftreten von Bradykardie mit Beta-Adrenostimulanzien und Glucagon behandelt werden. Es können auch spontan sistierende ventrikuläre Tachykardien auftreten. Fälle von Kreislaufversagen und Leberversagen wurden berichtet. Die durch Amiodaron-Injektionen verursachte Bradykardie ist atropinresistent.

Aufgrund der Pharmakokinetik von Amiodaron ist der Patient ausreichend lang unter besonderer Berücksichtigung der kardialen Situation zu beobachten. Weder Amiodaron noch seine Metaboliten sind dialysierbar.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Antiarrhythmika, Klasse III, ATC-Code: C01B D01

#### Wirkmechanismus

Amiodaron ist ein dijodiertes Benzofuranderivat. Es wird aufgrund seiner Fähigkeit zur Verlängerung des kardialen Aktionspotentials in den atrialen und ventrikulären Myozyten durch Blockade der kardialen  $K^+$ -Kanäle (hauptsächlich der schnellen Komponenten des verzögerten  $K^+$ -Gleichrichterstroms,  $I_{Kr}$ ) als Antiarrhythmikum der Klasse III eingestuft. Es verlängert dadurch die Refraktärperiode des Aktionspotenzials. Dies führt zur Unterdrückung von Ektopien und Reentry-Arrhythmien und zur Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG. Darüber hinaus blockiert Amiodaron die kardialen  $Na^+$ -Ströme (Klasse-I-Effekt) und  $Ca^{2+}$ -Ströme (Klasse-IV-Effekt). Letzteres könnte zu einer Verlangsamung der sinuatrialen und atrioventrikulären Überleitung führen.

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  $\beta$ - als auch an den  $\alpha$ -Adrenozeptoren und weist dadurch hämodynamische Wirkungen auf: Dilatation von Koronararterien und peripheren Gefäßen mit der Folge einer Senkung des systemischen Blutdrucks. Es scheint, dass die durch Amiodaron ausgelösten  $\beta$ -adrenergen antagonistischen Effekte negative inotropische, negative chronotropische und negative dromotropische Wirkungen verursachen.

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 Triiodthyronins (T3) beobachtet. Diese antithyroidalen Effekte 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 die Zahl 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, verdünnt in 20 ml 5%iger Glukoselösung, 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 Bereinigung um andere unabhängige Prädiktoren betrug der adjustierte Quotient 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 Defibrillator-Schocks, intravenöses Adrenalin und einen weiteren Defibrillator-Schock nicht angesprochen hatte, oder mit rezidivierendem Kammerflimmern nach initial erfolgreicher Defibrillation über einen peripheren Venenzugang randomisiert entweder Amiodaron (5 mg/kg des geschätzten Körpergewichts verdünnt in 30 ml 5%iger Glukoselösung) und ein dem Lidocain entsprechendes Placebo oder Lidocain (1,5 mg/kg in einer Konzentration von 10 mg/ml) und ein dem Amiodaron entsprechendes Placebo mit dem gleichen Diluens (Polysorbat 80). Amiodaron bewirkte eine signifikante Zunahme der Chance auf eine erfolgreiche Reanimation und Aufnahme in ein Krankenhaus: von den 347 in die Studie aufgenommenen Patienten überlebten 22,8 % der mit Amiodaron behandelten (41 von 180 Patienten) versus 12 % der mit Lidocain behandelten Patienten (20 von 167 Patienten;  $p = 0,009$ ) bis

zur Aufnahme ins Krankenhaus. Nach Bereinigung um andere das Überleben beeinflussende Faktoren betrug die adjustierte Odds Ratio für ein Überleben bis zur Aufnahme in das Krankenhaus in der Amiodaron-Gruppe 2,49 (95 %-Konfidenzintervall: 1,28 bis 4,85;  $p = 0,007$ ). Zwischen der Amiodaron- und der Lidocain-Gruppe bestand kein Unterschied im Anteil der Patienten, die eine Behandlung einer Bradykardie mit Atropin oder eine Vasopressorbehandlung mit Dopamin benötigten, und kein Unterschied im Anteil der Patienten, die unverblindetes Lidocain erhielten. Der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen es nach Defibrillation im Anschluss an die Verabreichung der initialen Studienmedikation zu Asystolie 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 in klinischen Studien bei Kindern angewendet.

### Oral

- Aufsättigungsdosis: 10 bis 20 mg/kg/Tag über 7 bis 10 Tage (oder 500 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/Tag bei Angabe in Quadratmetern) liegen.

### Intravenös

- Aufsättigungsdosis: 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 Aufsättigungsdosis begonnen werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Amiodaron ist ungewöhnlich und komplex und noch nicht vollkommen erforscht.

### Intravenöse Anwendung

#### Resorption

Nach Injektion wird das Wirkmaximum nach 15 Minuten erreicht.

#### Verteilung

Danach kommt es zu einer Umverteilung ins Gewebe und zu einem schnellen Abfall des Plasmaspiegels innerhalb von 4 Stunden.

Zur Aufsättigung der Gewebespeicher muss die Therapie intravenös oder oral weitergeführt werden. Während der Aufsättigung kumuliert Amiodaron insbesondere im Fettgewebe. Der Steady State wird innerhalb eines Zeitraumes von einem bis zu mehreren Monaten erreicht.

Aufgrund dieser Charakteristika sollte die empfohlene Aufsättigungsdosis verabreicht werden, um eine schnelle Gewebesättigung zu erreichen, die Voraussetzung für die therapeutische Wirksamkeit ist. Amiodaron wird in hohem Ausmaß an Proteine gebunden (> 95 %).

Eine Studie mit gesunden Freiwilligen und Patienten ergab, dass bei intravenöser Anwendung von Amiodaron das mit einem offenen Zwei-Kompartiment-Modell berechnete Verteilungsvolumen in

beiden Gruppen ähnlich war. Die Elimination von Amiodaron nach intravenöser Injektion schien biexponentiell zu verlaufen, wobei die Verteilungsphase etwa 4 Stunden dauerte. Das sehr hohe Verteilungsvolumen in Verbindung mit einem relativ niedrigen apparenten Verteilungsvolumen für das zentrale Kompartiment weist auf eine ausgedehnte Gewebeverteilung hin.

Die mittlere Verteilung von Amiodaron nach einer intravenösen Einzeldosis (5 mg/kg über 15 Minuten) ist wie folgt: zentrales Verteilungsvolumen 0,2 l/kg, in der stationären Phase 40 - 84 l/kg. Das Verteilungsvolumen des aktiven Metaboliten in der stationären Phase beträgt 68 - 168 l/kg.)

#### Biotransformation

Amiodaron wird hauptsächlich über CYP3A4 und auch über CYP2C8 metabolisiert. Amiodaron und sein Metabolit Desethylamiodaron zeigen *in vitro* das Potenzial, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 und CYP2C8 zu hemmen. Amiodaron und Desethylamiodaron haben auch das Potenzial, einige Transporter, wie 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.

Der wichtigste aktive Metabolit von Amiodaron beim Menschen ist Desethylamiodaron (DEA). Es wird angenommen, dass das für die Desethylierung verantwortliche Enzym P450 3A4 ist.

#### Elimination

Amiodaronhydrochlorid hat eine lange Halbwertszeit, die interindividuell zwischen 20 und 100 Tagen variiert.

Der Hauptausscheidungsweg geht über die Leber und die Galle. 10 % der Substanz werden renal ausgeschieden.

Aufgrund der geringen renalen Ausscheidung kann niereninsuffizienten Patienten die übliche Dosis verabreicht werden.

Nach Absetzen wird Amiodaron noch über mehrere Monate ausgeschieden.

Die mittlere Verteilung der Ausscheidung von Amiodaron nach einer intravenösen Amiodaron-Einzeldosis (5 mg/kg über 15 Minuten) ist wie folgt: Clearance: 90 - 158 ml/h/kg und  $t_{1/2}$ : 20 - 47 Tage. Clearance des aktiven Metaboliten: 197 - 290 ml/h/kg und  $t_{1/2} = t_{1/2}$  von Amiodaron.

Eine Studie mit gesunden Freiwilligen und Patienten ergab, dass bei intravenöser Anwendung von Amiodaron die mit einem offenen Zwei-Kompartiment-Modell berechnete gesamte Blutclearance in beiden Gruppen ähnlich war. Die Elimination von Amiodaron nach intravenöser Injektion schien biexponentiell zu verlaufen. Eine intravenöse Bolusinjektion von 400 mg ergab eine terminale Halbwertszeit von etwa 11 Stunden.

Alter, Geschlecht oder eine veränderte Nieren- oder Leberfunktion haben keinen ausgeprägten Effekt auf die Ausscheidung von Amiodaron oder seines aktiven Metaboliten.

#### Kinder und Jugendliche

Es wurden keine kontrollierten Studien bei Kindern durchgeführt. In den begrenzten veröffentlichten Daten, die für pädiatrische Patienten verfügbar sind, wurde kein Unterschied zu Erwachsenen festgestellt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Im Rahmen von Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Anwendung rief Amiodaron Lungenschäden (Fibrosen, Phospholipidosen; bei Hamster, Ratte und Hund) hervor. Die

Lungentoxizität scheint auf die Bildung freier Radikaler und eine Störung der zellulären Energieproduktion zurückzuführen zu sein. Ferner rief Amiodaron bei Ratten, Hunden, Schweinen und Pavianen Leberschäden hervor. Die Wirkungen von Amiodaron auf die Serumlipide können indirekt über Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Schilddrüsenhormonen hervorgerufen werden.

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

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

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten verursachte Amiodaron einen Anstieg follikulärer Schilddrüsentumoren (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.

In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität bei Ratten hat Amiodaron potenzielle negative Auswirkungen auf die Fertilität und die postnatale Entwicklung gezeigt. In klinisch relevanten Dosen war Amiodaron bei Ratten und Kaninchen embryotoxisch, aber nicht teratogen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Benzylalkohol  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Amiodaron ist mit physiologischer Kochsalzlösung inkompatibel.

Die Verwendung von Verabreichungsbestecken oder -vorrichtungen, die Weichmacher wie DEHP (Diethylhexylphthalat) enthalten, kann in Verbindung mit Amiodaron zum Herauslösen von DEHP führen. Um die Belastung der Patienten mit DEHP zu verringern, ist die zubereitete Amiodaron-Infusionslösung vorzugsweise durch ein DEHP-freies Infusionssystem zu verabreichen.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

Nach Verdünnung wurde die chemische und physikalische Stabilität bei Konzentrationen von 1,2 mg/ml, 2,4 mg/ml und 15 mg/ml und 20 - 25 °C für einen Zeitraum von 3 Stunden, 48 Stunden und 15 Minuten nachgewiesen. Allerdings ist das Arzneimittel unter mikrobiologischen Gesichtspunkten unmittelbar nach der Verdünnung anzuwenden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml-Spritze aus Klarglas Typ I mit Kolbenstopper aus Bromobutyl und Kolben aus Polypropylen.

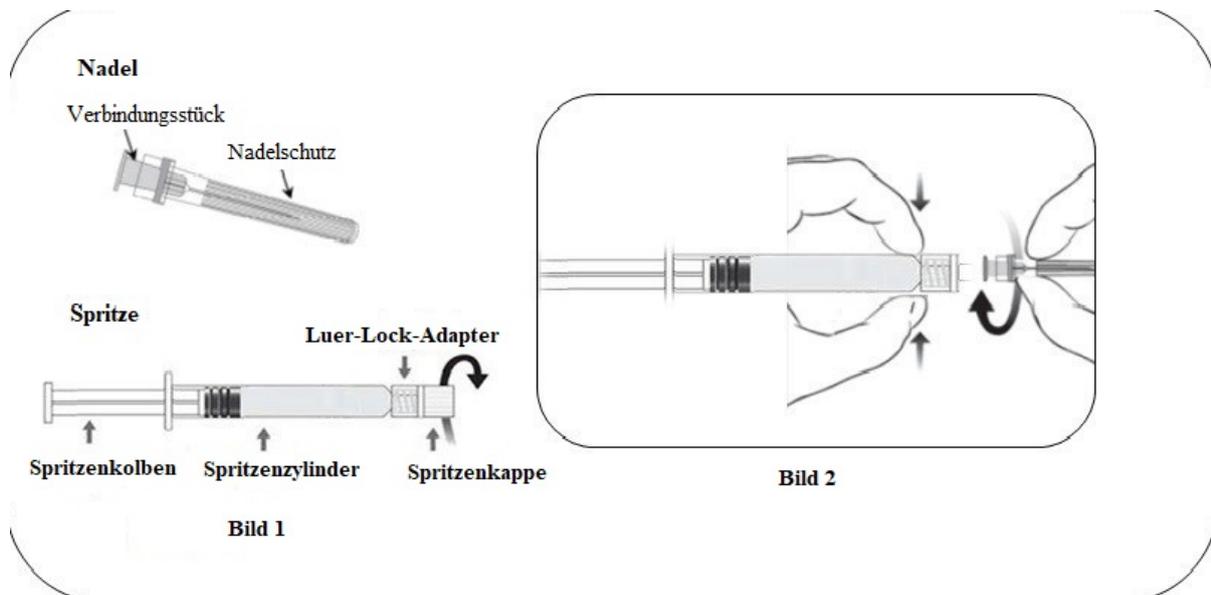
Die Glasspritze hat eine ml-Messeinteilung bis 10 ml.

Packungsgröße: 1 Spritze

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung ist das sterile Konzentrat visuell auf Klarheit, Partikel und Unversehrtheit des Behältnisses zu prüfen. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar und farblos bis blassgelb ist und wenn das Behältnis unbeschädigt und intakt ist.

##### Hinweise für die Handhabung und Verabreichung



- Drehen Sie die Kappe der Glasspritze gegen den Uhrzeigersinn ab (siehe Abb. 1).

- Bringen Sie die Nadel an der Spritze an, indem Sie das Verbindungsstück der Nadel am Luer-Lock-Adapter befestigen und um eine Vierteldrehung im Uhrzeigersinn drehen, bis es einrastet (siehe Abb. 2).
- Ziehen Sie die Nadelabdeckung vorsichtig in gerader Richtung ab.
- **Verdünnen Sie weiter** (siehe Abschnitt 4.2) mit 5%iger Glucoselösung gemäß den Anweisungen **für die intravenöse Injektion.**

Vor der Verabreichung als **intravenöse Infusion muss** Amiodaron Accord 30 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung in der Spritze entsprechend den Anweisungen mit 5%iger Glucoselösung **verdünnt werden**. Eine Spritze mit Amiodaron Accord 30 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung, die wie empfohlen mit 500 ml 5%iger Glucoselösung verdünnt wurde, ergibt eine Amiodaronhydrochlorid-Konzentration von 0,6 mg/ml. Um die Stabilität der Lösung zu gewährleisten, darf sie nicht auf unter 0,6 mg/ml verdünnt werden und der Infusionsflüssigkeit dürfen keine anderen Arzneimittel beigefügt werden.

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

Nur zur einmaligen Anwendung.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526KV Utrecht  
Niederlande

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 140415

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.11.2020

## 10. STAND DER INFORMATION

02/2022

## REZEPTPFLICHT/APHOTEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.