

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amiodaron-hameln 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Amiodaron-hameln enthält 50 mg Amiodaronhydrochlorid entsprechend 46,9 mg Amiodaron.
Jede Ampulle mit 3 ml Amiodaron-hameln enthält 150 mg Amiodaronhydrochlorid.

Wird der Inhalt einer Ampulle Amiodaron-hameln vorschriftsmäßig in 250 ml einer Glukose 5% aufgelöst, ergibt sich eine Konzentration von 0,6 mg/ml Amiodaronhydrochlorid.

Sonstige Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 22,2 mg Benzylalkohol in jedem ml.

Jede Ampulle mit 3 ml enthält 66,6 mg Benzylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Klare blass-gelbe, sterile Lösung.

pH 3,5-4,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Amiodaron-hameln kann eingesetzt werden, wo eine schnelle Reaktion erforderlich ist oder eine orale Gabe nicht möglich ist.

Amiodaronhydrochlorid darf vor einer Elektrokardioversion eingesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist nur dann einzuleiten, wenn Überwachungsmöglichkeiten durch ein Krankenhaus oder einen Spezialisten gegeben sind.

Amiodaronhydrochlorid ist nur dort einzusetzen, wo die Möglichkeit zur Überwachung der Herzfunktion, zur Defibrillation und zum Pacing besteht.

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

Dosierung

Die empfohlene Standarddosis ist 5 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 20 Minuten bis 2 Stunden. Diese ist verdünnt in 250 ml 5%iger Glukoselösung zu verabreichen. Daran kann sich eine wiederholte Infusion von bis zu 1.200 mg (ca. 15 mg/kg Körpergewicht) in bis zu 500 ml 5%iger Glukoselösung pro 24 Stunden anschließen, wobei die Infusionsrate entsprechend dem klinischen Ansprechen angepasst wird (siehe Abschnitt 4.4).

In extremen Notfällen kann das Arzneimittel, im Ermessen des Arztes, als langsame intravenöser Injektion in einer Dosis von 150–300 mg in 10–20 ml 5%iger Glukoselösung über einen Zeitraum von mindestens 3 Minuten verabreicht werden. Diese Verabreichung ist innerhalb der nächsten 15 Minuten nicht zu wiederholen. Patienten, die auf diese Weise mit Amiodaronhydrochlorid behandelt werden, müssen engmaschig überwacht werden, z. B. auf einer Intensivstation (siehe Abschnitt 4.4).

Übergang von intravenöser zu oraler Therapie:

Sobald der Patient angemessen auf die Therapie anspricht, ist gleichzeitig mit der oralen Therapie in der üblichen Ladungsdosis (d. h. dreimal täglich 200 mg) zu beginnen. Amiodaronhydrochlorid ist dann allmählich auszuschleichen.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amiodaron bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht nachgewiesen.

Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 wiedergegeben.

Die intravenöse Gabe von Amiodaron-hameln ist aufgrund des Gehalts an Benzylalkohol bei Neugeborenen kontraindiziert und sollte mit Vorsicht verwendet werden bei Säuglingen und Kindern bis 3 Jahre (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten:

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

Herz-Lungen-Wiederbelebung:

Die empfohlene Dosis bei Kammerflimmern/pulsloser ventrikulärer Tachykardie, die gegen eine Defibrillation resistent ist, ist 300 mg (oder 5 mg/kg Körpergewicht) aufgelöst in 20 ml 5%iger Glukoselösung, die als schnelle Injektion verabreicht wird. Eine weitere Dosis von 150 mg (oder 2,5 mg/kg Körpergewicht) i.v. kann in Betracht gezogen werden, wenn das Kammerflimmern weiterhin besteht.

Siehe Abschnitt 6.2 für Informationen über Inkompatibilitäten.

Einschränkung der Leber- und Nierenfunktion:

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

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Infusion:

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Jod oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (eine Ampulle enthält etwa 56 mg Jod).

- Die intravenöse Gabe von Amiodaron-hameln ist aufgrund des Gehalts an Benzylalkohol bei Neugeborenen kontraindiziert.
- Schwerer Atemstillstand, Kreislaufkollaps oder schwere arterielle Hypotonie; Hypotonie, Herzversagen und Kardiomyopathie sind ebenfalls Kontraindikationen für den Einsatz von Amiodaron-hameln als Bolusinjektion.
- Bestehende oder in der Vergangenheit vorgekommene Schilddrüsenfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
- Sinusbradykardie, sino-atriale Herzblockade und Sinusknotensyndrom bei Patienten ohne einen Herzschrittmacher. Bei Patienten mit ernsten Überleitungsstörungen (hochgradiger AV-Block, bifaszikulärer oder trifaszikulärer Block) oder Sinusknotenkrankheit ist Amiodaron nur in spezialisierten Einrichtungen in Verbindung mit einem Schrittmacher zu verabreichen.
- Eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5).
- Schwangerschaft und Stillzeit. Die Anwendung darf nur in besonderen, lebensbedrohlichen Situationen - wie in den Abschnitten 4.1, 4.4 und 4.6 näher beschrieben - erfolgen.

Die oben genannten Kontraindikationen gelten nicht für die Anwendung von Amiodaronhydrochlorid für den Fall einer Herz-Lungen-Reanimation bei schockresistentem Kammerflimmern.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enthält Benzylalkohol (22,2 mg/ml).

Benzylalkohol kann toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen. Die minimale Menge Benzylalkohol, bei der Toxizität auftritt, ist nicht bekannt. Bei Kleinkindern besteht aufgrund von Akkumulation ein erhöhtes Risiko. Die Verabreichung von Benzylalkohol-haltigen Arzneimitteln an Neugeborene oder Frühgeborene wurde mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und dem tödlichen „Gaspig-Syndrom“ in Verbindung gebracht (die Symptome umfassen das plötzliche Einsetzen des Gaspig-Syndroms, Hypotonie, Bradykardie und Herz-Kreislauf-Versagen). Dieses Arzneimittel ist aufgrund des Gehalts an Benzylalkohol bei Neugeborenen kontraindiziert und sollte mit Vorsicht verwendet werden bei Säuglingen und Kindern bis 3 Jahre (siehe Abschnitte 4.2).

Da Benzylalkohol die Plazenta passieren kann, ist dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft mit Vorsicht einzusetzen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Arzneimittel enthält Benzylalkohol Große Mengen sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität ("metabolische Azidose") nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

Verwaltung:

Amiodaronhydrochlorid ist ausschließlich auf Intensivstationen und unter dauerhafter Beobachtung einzusetzen (EKG und Blutdruck).

Aufgrund der mit schnellen intravenöse Injektionen gelegentlich assoziierten hämodynamischen Effekte (siehe Abschnitt 4.8) ist die intravenöse Infusion dem Bolus vorzuziehen. Durch zu schnelle Verabreichung oder Überdosierung kann ein Kreislaufversagen herbeigeführt werden (Atropin wurde bei diesen Patienten mit Bradykardie erfolgreich eingesetzt). Wiederholte oder kontinuierliche Infusionen über periphere Venen können zu Reaktionen an der Einstichstelle führen (siehe Abschnitt 4.8). Wenn wiederholte oder lang andauernde Infusionen notwendig sind, wird die Verabreichung über einen Zentralkatheter empfohlen.

Amiodaron sollte nicht mit anderen Präparaten in derselben Spritze gemischt werden und sollte nicht mit anderen Präparaten gleichzeitig über denselben Zugang injiziert werden. Wenn die Behandlung mit Amiodaron fortgesetzt werden soll, sollte dies über eine intravenöse Infusion erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Verabreichung als Infusion kann Amiodaronhydrochlorid die Tropfengröße reduzieren. Falls erforderlich, ist die Infusionsrate anzupassen.

Anästhesie (siehe Abschnitt 4.5): Vor der Operation ist der Anästhesist darüber zu informieren, dass der Patient Amiodaron bekommt.

Für Amiodaron-hameln 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung liegen Berichte über Kristallisation vor:

- Jede Ampulle ist vor der Verabreichung auf kristallinen Inhalt zu überprüfen. Die Lösung sollte nur verwendet werden, wenn sie klar und frei von Partikeln ist und der Behälter unbeschädigt und intakt ist.
- Als zusätzliche Vorsichtsmaßnahme sollte die Verwendung von Inline-Filtern in Betracht gezogen werden.

Herzerkrankungen:

Bei Patienten mit Hypotonie und Herzdekompensation und schwerer Herzinsuffizienz ist Amiodaron vorsichtig einzusetzen (siehe ebenfalls Abschnitt 4.3).

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

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

Die pharmakologische Wirkung von Amiodaron ruft EKG-Veränderungen hervor: QT-Verlängerung (in Abhängigkeit von der Repolarisationsverlängerung) möglicherweise in Verbindung mit der Entwicklung einer U-Welle und einer Deformierung der T-Welle. Diese Veränderungen weisen nicht auf eine Toxizität hin.

Schwere Bradykardie und Herzblock nach Sofosbuvir

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

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

Amiodaron sollte bei Patienten, die mit einem sofosbuvirhaltigen Regime behandelt werden, nur dann angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.

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

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollte auch bei Patienten, die Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt haben und bei denen eine Therapie mit sofosbuvirhaltigen

Behandlungsregimen eingeleitet werden soll, die Herzfunktion, wie oben beschrieben, überwacht werden.

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

Primäre Transplantatdysfunktion (PGD) nach Herztransplantation:

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

PGD ist eine lebensbedrohliche Komplikation einer Herztransplantation, bei der es sich um eine links-, rechts- oder biventrikuläre Dysfunktion handelt, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Transplantation auftritt und für die keine 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, sollte so früh wie möglich vor der Transplantation die Anwendung eines alternativen Antiarrhythmikums in Betracht gezogen werden.

Allgemeinanästhesie

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die sich einer Allgemeinanästhesie unterziehen oder eine hoch dosierte Sauerstofftherapie erhalten. Potenziell schwerwiegende Komplikationen wurden bei Patienten berichtet, die mit Amiodaron behandelt wurden und sich einer Allgemeinanästhesie unterzogen haben: Bradykardie (gegenüber Atropin refraktär), Hypotonie, Erregungsleitungsstörungen und Reduzierung des Herzzeitvolumens (siehe Abschnitt 4.5).

Endokrine Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.8):

Amiodaron kann eine Hyperthyreose auslösen, insbesondere bei Patienten mit bereits vorliegenden Schilddrüsenfunktionsstörungen oder bei Patienten, die Amiodaron einnehmen oder früher eingenommen haben. Wenn der Verdacht auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung besteht, ist der ultrasensitive Schilddrüsenstimulierende Hormon (usTSH)-Wert im Serum zu bestimmen. Schilddrüsenfunktionstests sind vor einer Therapie bei allen Patienten durchzuführen, bei denen es angebracht erscheint.

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

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

Das Auftreten von Dyspnoe oder unproduktivem Husten kann auf eine pulmonale Toxizität, wie z. B. interstitielle Pneumonitis zurückzuführen sein. Unter i.v.-Gabe von Amiodaron wurde über sehr seltene Fälle von interstitieller Pneumonitis berichtet. Bei Verdacht auf diese Diagnose ist eine Röntgenaufnahme des Thorax anzufertigen. Die Amiodaron-Therapie ist neu zu bewerten, da die interstitielle Pneumonitis nach einem frühen Absetzen von Amiodaron in der Regel reversibel ist, und eine Kortikosteroid-Therapie in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8). Häufig bilden sich die klinischen Symptome innerhalb weniger Wochen zurück; anschließend ist eine langsamere Normalisierung der radiologischen Befunde und der Lungenfunktion zu beobachten. Bei einigen Patienten tritt trotz des Absetzens von Amiodaronhydrochlorid eine Verschlechterung ein. Es wurden tödliche Fälle von Lungentoxizität berichtet.

Sehr seltene Fälle von schwerwiegenden Atemwegskomplikationen, manchmal mit tödlichem Verlauf, wurden beobachtet, meist in der Zeit unmittelbar nach der Operation (akutes Atemwegssyndrom bei

Erwachsenen). Diese Fälle könnten auf einer Wechselwirkung mit hohen Sauerstoffkonzentrationen beruhen (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Erkrankungen der Leber- und Galle (siehe Abschnitt 4.8):

Innerhalb der ersten 24 h nach intravenöser Verabreichung von Amiodaron kann es zu einem schweren Leberversagen kommen, manchmal mit tödlichem Verlauf. Aus diesem Grund wird von Therapiebeginn an eine engmaschige Überwachung der Transaminasen empfohlen.

Schwere bullöse Reaktionen:

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

Erkrankungen der Augen (siehe Abschnitt 4.8):

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5):

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die „Torsade de Pointes“ oder eine Verlängerung des QT-Intervalls induzieren

Zu den bedeutenderen Arzneimitteln, die mit Amiodaron zu Wechselwirkungen führen, gehören Warfarin, Digoxin, Phenytoin und alle Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern.

Eine Kombinationstherapie mit den folgenden Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, ist aufgrund des erhöhten Risikos für Torsade de Pointes kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Dazu zählen z. B.:

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

Fluorchinolone

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

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

Von einer Kombinationstherapie mit den nachfolgenden Arzneimitteln wird abgeraten:

- Betablocker und bestimmte Calciumantagonisten (Diltiazem, Verapamil). Es kann zu einer Potenzierung negativer chronotropischer Eigenschaften und Leitungs-verzögerungen kommen.
- Sofosbuvir: Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron und sofosbuvirhaltigen Behandlungsregimen kann zu einer schwerwiegenden symptomatischen Bradykardie führen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine kardiale Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
- Laxantien, die Hypokaliämie auslösen können, und dadurch das Risiko auf Torsades de pointes erhöhen. Es sind andere Laxantien zu verwenden.

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

- Diuretika,
- systemische Kortikosteroide,
- Tetracosactid,
- Amphotericin B (i.v.).

Allgemeinanästhesie

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

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

Wirkung von Amiodaronhydrochlorid auf andere Arzneimittel

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

Pgp-Substrate

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

Digoxin

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

Dabigatran

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

CYP2C9-Substrate

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

Warfarin

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

Phenytoin

Wenn Symptome einer Überdosis beobachtet werden, muss die Phenytoin-Dosis reduziert werden und die Phenytoin-Konzentrationen sind zu bestimmen.

CYP2D6-Substrate

Flecainid

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

CYP P450 3A4-Substrate

Wenn Arzneimittel in Kombination mit Amiodaron (ein Inhibitor des Enzyms Cytochrom P450 3A4) verabreicht werden, kann es zur einer erhöhten Plasmakonzentration dieser Präparate kommen und die potenzielle Toxizität verstärkt werden.

- Ciclosporin: Die Kombination von Ciclosporin mit Amiodaron ist mit dem Risiko eines Anstiegs der Ciclosporin-Plasmaspiegel um das Doppelte verbunden. Eine Senkung der Ciclosporin-Dosis kann notwendig sein, um die Plasmakonzentration innerhalb des therapeutischen Bereichs zu halten.
- Statine: Die gleichzeitige Gabe von Amiodaron und Statinen, die durch CYP 3A4 metabolisiert werden, wie Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin, erhöht das Risiko muskulärer Toxizität (z.B. Rhabdomyolyse). Bei Anwendung von Amiodaron wird die Verwendung eines Statins empfohlen, das nicht durch CYP 3A4 metabolisiert wird.
- Andere Arzneimittel, die durch das Cytochrom P450 Enzym 3A4 metabolisiert werden, sind z. B.: Lidocain, Sirolimus, Tacrolimus, Sildenafil, Fentanyl, Midazolam, Triazolam, Dihydroergotamin, Ergotamin und Colchicin.

Wechselwirkungen mit Substraten anderer CYP450 Isoenzyme

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Amiodaron durch seine Hauptmetaboliten auch CYP 1A2, CYP 2C19 und CYP 2D6 inhibieren kann. Wenn Amiodaron in Kombination verabreicht wird, kann davon ausgegangen werden, dass es die Plasmakonzentration von Arzneimitteln, deren Metabolismus von CYP 1A2, CYP 2C19 und CYP 2D6 abhängig ist, erhöht.

Wirkung anderer Substanzen auf Amiodaronhydrochlorid

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen Daten über eine begrenzte Anzahl der Anwendung von Amiodaron während einer Schwangerschaft vor. Amiodaron und N-Desmethylamiodaron passieren die Plazentaschranke und erreichen beim Säugling Konzentrationen von 10-25% der mütterlichen Plasmakonzentration. Als häufigste Komplikationen treten Wachstumsstörungen, Frühgeburten und Funktionsstörungen der Schilddrüse beim Neugeborenen auf. Hypothyreose, Bradykardie und verlängerte QT-Intervalle wurden bei etwa 10% der Neugeborenen beobachtet. In Einzelfällen wurden

Schilddrüsenvergrößerungen oder Herzgeräusche festgestellt. Die Missbildungsrate scheint nicht erhöht zu sein. Dennoch ist die Möglichkeit kardialer Defekte zu beachten. Deswegen darf Amiodaron nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden, es sei denn, es ist eindeutig angezeigt. In diesen Fällen ist das reale Risiko eines Wiederauftretens lebensbedrohlicher Arrhythmien gegen die mögliche Gefahr für den Fötus abzuwägen. Um eine Exposition des Embryos/Fötus während der frühen Schwangerschaft zu vermeiden, sollen Frauen im gebärfähigen Alter aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron eine Schwangerschaft frühestens ein halbes Jahr nach Behandlungsende in Erwägung ziehen.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Tabelle 1: Häufigkeiten der Nebenwirkungen

| Systemorgan- klassen | 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 | | | | | | - Bei Patienten, denen Amiodaron verabreicht wurde, gab es zufällige Funde von Knochenmarksggranulomen. Die klinische Signifikanz dieses Phänomens ist unbekannt. - Neutropenie - Agranulozytose |
| Erkrankungen des | | | | | - Anaphylaktische | Angioneurotische s Ödem |

| | | | | | | |
|--------------------------------|--|--------------------------|--|--|---|---|
| Immunsystem | | | | | her Schock. | (Quincke-Ödem) |
| Endokrine Erkrankungen | | | | | Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH). | - Hyperthyreose, in Einzelfällen mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.4). - Hypothyreose. |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Verminderte Libido | | | | - Delirium (einschließlich Verwirrtheit) - Halluzination |
| Erkrankungen des Nervensystems | | Extrapyramidaler Tremor. | Periphere sensomotorische Neuropathie und/oder Myopathie, normalerweise reversibel bei Absetzen des Arzneimittels. | | - Benigne interkraniale Hypertonie (Pseudotumor cerebri). - Kopfschmerzen. | |
| Augenerkrankungen | Mikroablagerungen auf der Oberfläche der Hornhaut werden bei fast jedem Patienten nachgewiesen und sind in der Regel auf den Bereich unterhalb der Pupille begrenzt. Sie können in Verbindung mit farbigen Ringen bei grellem Licht oder Verschwommenen auftreten. In der Regel bilden sie sich innerhalb von 6-12 Monaten nach Absetzen von Amiodaronhydrochlorid | | | | | Optikusneuropathie und/oder Optikusneuritis, die bis zur Erblindung fortschreiten kann (siehe Abschnitt 4.4). |

| | | | | | | |
|---------------------|---------|--|--|--|--|---|
| | zurück. | | | | | |
| Herzerkrankungen | | Dosisabhängige Bradykardie. | | | <ul style="list-style-type: none"> - Schwere Bradykardie (in Fällen mit Sinusknotendysfunktion und bei älteren Patienten) oder (noch seltener) Sinusstillstand. Dies kann ein Absetzen der Behandlung erforderlich machen. - Auftreten neuer - und Verstärkung bestehender - Arrhythmien, gelegentlich gefolgt von Herzstillstand (siehe auch Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5). - Störungen der Erregungsleitung (sinu-atrialer Block, AV-Block). | Torsades de pointes (siehe Abschnitt 4.4) |
| Gefäßerkran- kungen | | Hypotonie und erhöhte Herzfrequenz unmittelbar nach der Injektion. Diese Wirkungen sind in der Regel moderat und vorübergehender Natur. Fälle von schwerer Hypotonie oder Schock wurden nach einer Überdosis | | | Hitzewallung. | |

| | | | | | | |
|---|--|---|--|--|--|--|
| | | oder zu schnellen Verabreich ung (Bolusinjek tion) berichtet. | | | | |
| Erkrankung en der Atemwege, des Brustraums und Mediastinu ms | | | | | | <ul style="list-style-type: none"> - Interstitielle Pneumonitis oder Fibrose, manchmal tödlich (siehe Abschnitt 4.4). - Akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen, manchmal mit tödlichem Verlauf. - Bronchospasmus und/oder Apnoe bei Patienten mit ernstesten Atemproblemen, insbesondere bei Patienten mit Asthma. |
| Erkrankunge n des Gastrointesti naltrakts | | | | | Übelkeit. | Pankreatitis (akut). |
| Leber- und Gallenerkran kungen | | | | | <ul style="list-style-type: none"> - Zu Beginn der Behandlung leichter bis moderater Anstieg des Transaminasespiegels (auf das 1,5 bis 3-fache des normalen Wertes), der häufig vorübergehender Natur ist und bei einer Verringerung der Dosis spontan zurückgeht. - Akute Leberfunktion | |

| | | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|--|
| | | | | | <p>störungen mit Erhöhung des Transaminasespiegels und/oder Gelbsucht, einschließlich Leberversagen, manchmal mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.4).</p> | |
| <p>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</p> | | <p>Ekzem.</p> | | | <p>Schwitzen.</p> | <p>- Urticaria. - Schwere Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), bullöse Dermatitis, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).</p> |
| <p>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</p> | | | | | | <p>Rückenschmerzen.</p> |
| <p>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</p> | | | | | | <p>Libidoverminderung</p> |
| <p>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</p> | | <p>An der Injektions- oder Infusionsstelle: Schmerzen, Erythem, Ödem, Nekrose, Extravasation, Infiltration, Entzündung, Induration, Thrombophlebitis,</p> | | <p>Der Wirkstoff Benzylalkohol kann zu Überempfindlichkeitsreaktionen führen.</p> | | |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|
| | | Phlebitis, Zellgewebs- entzündung, Infektion, Pigmentverä- nderungen. | | | | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikatio- nen | | | | | | Primäre Transplantatdys- funktion nach Herztransplanti- on (siehe Abschnitt 4.4). |

In seltenen Fällen wurde über klinische Symptome berichtet, die auf eine Überempfindlichkeitsreaktion hinweisen: Vaskulitis, Nierenfunktionsstörung mit einem Anstieg der Kreatininkonzentration, Thrombopenie, Anaphylaxie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

DE: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über eine Überdosierung intravenös verabreichtem Amiodaron gibt es keine Informationen.

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

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

Amiodaron und seine Metaboliten können nicht dialysiert werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Amiodaron ist ein di-iodiertes Benzofuran-Derivat und wird, da es durch eine Blockade der K^+ -Kanäle im Herzen (hauptsächlich der schnellen Komponente des Delayed-Rectifier- K^+ -Stroms, IKr) die Dauer des kardialen Aktionspotentials in atrialen und ventrikulären Myozyten verlängert, zu den Antiarrhythmika der Klasse III gezählt. Daher verlängert Amiodaron die Refraktärzeit des Aktionspotentials und führt zu einer Suppression der Ektopien und Re-Entry-Arrhythmien ebenso wie zu einer Verlängerung des QTc Intervalls im EKG. Außerdem blockt Amiodaron auch die Na^+ -Herzströme (Klasse-I-Effekt) und die Ca^{2+} -Ströme im Herzen (Klasse-IV-Effekt). Letzteres kann zu einer Verlangsamung der Erregungsleitung durch sinu-atriale und atrioventrikuläre Knoten führen.

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

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

Einige von Amiodaron ausgelöste Wirkungen sind mit Hypothyreose vergleichbar. Dies könnte auf eine Hemmung der Schilddrüsenhormon-Synthese zurückzuführen sein. Amiodaron ist ein starker Inhibitor der Iodothyronin-5'-Monodeiodinase (des wichtigsten T4-T3-konvertierenden Enzyms). Bei Ratten wurde ein Anstieg der Serumkonzentrationen von Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH), Thyroxin (T4) und reversem Triiodthyronin (rT3) sowie eine Abnahme der Serumkonzentration des durch Deiodierung von T4 entstehenden Triiodthyronin (T3) beobachtet. Diese antithyroidalen Aktivitäten von Amiodaron könnten zu seinen elektrophysiologischen Wirkungen am Herzen beitragen. Der Hauptmetabolit N-Desethylamiodaron hat vergleichbare Wirkungen auf die Elektrophysiologie des Herzens wie die Grundverbindung.

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: die ARREST-Studie, in der Amiodaron mit Placebo verglichen wurde, und die ALIVE-Studie, in der Amiodaron mit Lidocain verglichen wurde. Primärer Endpunkt beider Studien war die Anzahl der Patienten, die bis zur Einlieferung ins Krankenhaus überlebten.

Bei der ARREST-Studie bekamen 504 Patienten - mit außerhalb eines Krankenhauses aufgetretenem Herzstillstand im Zusammenhang mit Kammerflimmern oder mit einer pulslosen ventrikulären Tachykardie, die auf 3 oder mehr Defibrillatorschocks und Adrenalin nicht ansprachen, entweder 300 mg Amiodaron, aufgelöst in 20 ml Glukose 5%, als schnelle Injektion in eine periphere Vene (246 Patienten) oder Placebo (258 Patienten) verabreicht. Von den 197 Patienten (39%), die den Transport ins Krankenhaus überlebten, erhöhte Amiodaron signifikant die Chancen einer erfolgreichen Reanimation und stationären Aufnahme: 44% der Patienten der Amiodaron-Gruppe versus 34% der Patienten in der Placebo-Gruppe ($p = 0,03$). Nach dem Einkalkulieren anderer unabhängiger Prädiktoren, betrug die adjustierte Ratio für ein Überleben bis zur Krankenhausaufnahme 1,6 (95%-

Konfidenzintervall, 1,1 bis 2,4; $p = 0,02$) in der Amiodaron-Gruppe im Vergleich mit der Placebo-Gruppe. Hypotonie (59% versus 25%, $p = 0,04$) und Bradykardie (41% versus 25%, $p = 0,004$) waren bei der Amiodaron-Gruppe häufiger als bei der Placebo-Gruppe.

In der ALIVE-Studie bekamen 347 Patienten mit Kammerflimmern, das auf 3 oder mehr Defibrillator-Schocks, Adrenalin und einen weiteren Defibrillator-Schock nicht angesprochen hatte, oder mit rezidivierendem Kammerflimmern nach initial erfolgreicher Defibrillation entweder Amiodaron (5 mg/kg) oder Lidocain (1,5 mg/kg). Amiodaron erhöhte signifikant die Chancen auf eine erfolgreiche Reanimation und der Aufnahme in ein Krankenhaus: 22,8% der mit Amiodaron behandelten (41 von 180 Patienten) versus 12% der mit Lidocain behandelten Patienten (20 von 167 Patienten; $p = 0,009$). Nach Berücksichtigung anderer das Überleben beeinflussender Faktoren, betrug die adjustierte Überlebensrate bis zur Krankenhausaufnahme 2,49 (95% Konfidenzintervall, 1,28 bis 4,85; $p = 0,007$) in der Amiodaron-Gruppe im Vergleich zur Lidocain-Gruppe. Der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen es nach Defibrillation und anschließender Verabreichung der initialen Studienmedikation zu einem Herzstillstand kam, war in der Lidocain-Gruppe (28,9%) signifikant höher als in der Amiodaron-Gruppe (18,4%; $p = 0,04$).

Kinder und Jugendliche:

Es wurden keine kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

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

Oral

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

Intravenös

- Initialdosis: 5 mg/kg Körpergewicht über 20 Minuten bis zu 2 Stunden,
- Erhaltungsdosis: 10-15 mg/kg/Tag nach einigen Stunden bis zu mehreren Tagen.

Bei Bedarf kann gleichzeitig eine orale Therapie mit der üblichen Initialdosis begonnen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Amiodaron weist eine langsame Eliminationsrate auf und besitzt eine ausgeprägte Gewebe-Affinität. Amiodaronhydrochlorid wird nach oraler Gabe zu 50% im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach Gabe einer Einzeldosis werden in 3-7 Stunden Plasmakonzentrationen erreicht. Die Anreicherung von Amiodaron im Myokardgewebe ist entscheidend für die therapeutische Wirksamkeit. Abhängig von der Sättigungsdosis können die therapeutischen Effekte zwischen einigen Tagen und bis zu zwei Wochen liegen.

Intravenöse Gabe

Nach Injektion wird die maximale Wirkung nach 15 Minuten erreicht. Danach erfolgt eine Verteilung im Gewebe und eine schnelle Abnahme der Plasmakonzentration innerhalb von 4 Stunden.

Für eine Sättigung des Gewebes muss die Therapie intravenös oder oral fortgeführt werden.

Während der Sättigung reichert sich Amiodaronhydrochlorid besonders im Fettgewebe an. Der Steady State wird innerhalb eines Zeitraumes von einem bis zu mehreren Monaten erreicht.

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

Amiodaronhydrochlorid hat eine lange Halbwertszeit, die je nach Patient zwischen 20 und 100 Tagen liegen kann.

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

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

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

Kinder und Jugendliche:

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei chronischen Toxizitätsstudien führte Amiodaron zu pulmonalen Schädigungen (bei Hamstern, Ratten und Hunden: Fibrose, Phospholipidose). Die Lungentoxizität scheint auf die Bildung von Radikalen und einer Zerstörung der zellulären Energieproduktion zurückzuführen sein. Weiterhin verursachte Amiodaron Leberschäden bei Ratten.

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

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätstudie an Ratten verursachte Amiodaron einen Anstieg follikulärer Schilddrüsentumoren (Adenome und/oder Karzinome) bei beiden Geschlechtern in klinisch relevantem Ausmaß. 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

Polysorbat 80 (E433)

Benzylalkohol

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Amiodaronhydrochlorid ist unverträglich mit Salzlösungen und darf nur in einer 5%igen Glukoselösung verabreicht werden.

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

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Substanzen außer den in Abschnitt 6.6 aufgeführten vermischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Ampullen: 2 Jahre.

Vorbereitete Lösungen:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 h bei 25°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Bei nicht sofortiger Verwendung unterliegen Lagerzeiten und -bedingungen vor der Verwendung der Verantwortung des Benutzer und würde normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8°C sein, sofern die Verdünnung nicht stattgefunden hat kontrollierte und validierte aseptische Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
Die Ampullen 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

Eine Packung enthält 5 ml Klarglasampullen, Typ I, mit 3 ml sterilem Konzentrat.
Packungsgrößen:
5, 10 x 5 ml Ampullen
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für Amiodaron-hameln 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung liegen Berichte über Kristallisation vor. Vor Gebrauch ist das sterile Konzentrat visuell auf Klarheit, Partikel, Verfärbung und Beschädigungen des Gefäßes zu prüfen. Die Lösung ist nur zu benutzen, wenn sie klar ist, frei von Partikeln und das Gefäß unbeschädigt und intakt ist. Als zusätzliche Vorsichtsmaßnahme sollte die Verwendung von Inline-Filtern in Betracht gezogen werden.

Vor Gabe durch intravenöse Infusion ist Amiodaron-hameln vorschriftsmäßig mit der Glukoselösung 5% zu verdünnen. Wird der Inhalt einer Ampulle Amiodaron-hameln vorschriftsmäßig in 250 ml einer Glukoselösung 5% aufgelöst, ergibt sich eine Konzentration von 0,6 mg/ml Amiodaronhydrochlorid.

Es werden 5 mg/kg KG in 250 ml Glukoselösung 5% über einen Zeitraum von 20 min bis 2 h verabreicht.

Wegen der Instabilität der Lösung sind keine Konzentrationen unter 300 mg pro 500 ml zu verwenden und der Infusionsflüssigkeit keine anderen Substanzen beizufügen (siehe Abschnitt 4.2).

Nur zur einmaligen Anwendung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

DE: 74800.00.00
AT: Z.Nr.: 138341

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

DE: 25.10.2011

AT: Datum der Erteilung der Zulassung: 14.06.2018

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.