

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sedacoron 200 mg – Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 200 mg Amiodaronhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 40 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißliche, runde Tablette mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie von lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden, gegen andere Antiarrhythmika therapieresistente Herzrhythmusstörungen (Last-Line Therapie) oder wenn andere Antiarrhythmika nicht vertragen werden.

Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich hämodynamisch instabilen Tachykardien:

- höhergradige komplexe ventrikuläre Extrasystolen
- rezidivierende Kammertachykardie
- rezidivierendes Kammerflimmern

Supraventrikuläre Arrhythmien:

- Vorhofflimmern und -flattern
- paroxysmale Tachykardien
- AV-Knoten-Tachykardien
- WPW-Syndrom

Sedacoron 200 mg – Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Einstellung auf Sedacoron bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen bedarf einer sorgfältigen kardiologischen Überwachung und darf nur bei Vorhandensein einer kardiologischen Notfallausrüstung sowie der Möglichkeit einer Monitorkontrolle erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosierung richtet sich nach dem therapeutischen Effekt und der individuellen klinischen Ansprechbarkeit. Es ist eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis anzustreben. Bei ventrikulären Extrasystolen ist meist eine höhere Dosis erforderlich als bei supraventrikulären.

Bei höheren Dosierungen oder beim Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen kann die Einnahme der Tabletten über den Tag verteilt werden.

Die initiale Phase kann durch zusätzliche parenterale Gaben verkürzt werden.

Da die Dosierung individuell stark variiert, können die folgenden Angaben nur Richtwerte darstellen.

Erwachsene

Sättigungsdosis

Über 8-14 Tage 600-800 mg Amiodaron pro Tag (3-4x täglich 1 Tablette Sedacoron), bis sich ein therapeutischer Effekt oder Nebenwirkungen zeigen. Die Initialdosis kann in einigen Fällen auf 1000 mg (5 Tabletten) pro Tag zu erhöhen sein. In der Überleitungsphase zur Erhaltungsdosis wird empfohlen, über 7 Tage 400 mg Amiodaron pro Tag (2-mal täglich 1 Tablette Sedacoron) zu verabreichen.

Maximale initiale Tagesdosis: 1000 mg Amiodaron/Tag

Erhaltungsdosis

200 mg Amiodaron pro Tag (1 Tablette Sedacoron). Es kann auch nach 5 Tagen Einnahme eine Pause von 2 Tagen (Wochenendpause) eingelegt werden. Die erforderliche Erhaltungsdosis kann von 100 mg (1/2 Tablette täglich oder 1 Tablette jeden zweiten Tag) bis zu 400 mg Amiodaron (2 Tabletten Sedacoron) täglich variieren.

Maximale Erhaltung-Tagesdosis: 400 mg Amiodaron/Tag

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amiodaron wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Die aktuell verfügbaren Daten sind unter Abschnitt 5.1 und 5.2 angeführt.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion

Amiodaron muss bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz aufgrund unzureichender Daten für eine klare Dosierungsempfehlung nach sorgfältiger Nutzen-/Risiko-Abwägung mit Vorsicht angewendet werden.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Es liegen keine klinischen Studien bezüglich Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei älteren Patienten vor. Deshalb muss die Behandlung mit Amiodaron bei älteren Patienten mit erhöhtem Risiko von Bradykardie und Überleitungsstörungen sowie mit Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion mit möglichst niedrig gehaltener effektiver Dosis begonnen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind unzerkaut mit etwas Flüssigkeit während oder nach einer Mahlzeit einzunehmen.

Die Tabletten sollen nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Sedacoron darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer arterieller Hypotonie, drohendem Herzversagen, kardiovaskulärem Kollaps und Schock
- Sinusbradykardie (< 55 Schläge/min)

- allen Formen einer Leitungsverzögerung einschließlich sinuaurikuläre und nodale Leitungsverzögerung einschließlich Syndrom des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades sowie bi- und trifaszikulären Blöcken, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt ist (Gefahr eines Sinusknotenstillstands)
- Schilddrüsenerkrankungen
- vorbestehender QT-Verlängerung
- Hypokaliämie
- Jodallergie
- anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem (hereditär oder idiopathisch, z. B. infolge einer früheren Amiodaron-Therapie)
- Lungenfibrose (siehe Abschnitt 4.4)
- schweren Leberparenchymschäden (siehe Abschnitt 4.4)
- gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern
- gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern bzw. Torsade de pointes auslösen können (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin in einer Tagesdosis > 20 mg (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitiger Anwendung von Colchizin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.5)
- während der Schwangerschaft, außer unbedingt notwendig (siehe Abschnitt 4.6)
- während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Herz/Kreislauf (siehe Abschnitt 4.8)

EKG-Veränderungen, die als QT-Verlängerung (in Abhängigkeit von der Repolarisationsverlängerung), möglicherweise in Verbindung mit der Entwicklung einer U-Welle sowie einer Verlängerung und Deformierung der T-Welle, imponieren, sind Ausdruck der pharmakologischen Aktivität von Amiodaron.

Bei einer übermäßigen QT-Verlängerung besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Torsade de pointes.

Als Folge der pharmakologischen Wirkung von Amiodaron kann eine Sinusbradykardie, die bei älteren Patienten oder bei gestörter Sinusknotenfunktion stärker ausgeprägt sein kann, oder in Ausnahmefällen ein Sinusknotenstillstand auftreten.

Beim Auftreten einer ausgeprägten Bradykardie oder eines Sinusknotenstillstandes muss die Therapie abgebrochen werden.

Proarrhythmische Wirkungen in Form von neu oder verstärkt auftretenden Herzrhythmusstörungen, die lebensbedrohlich sein können, wurden beschrieben.

Es ist bedeutsam, aber schwierig, zwischen der mangelnden Wirksamkeit des Präparates und einem proarrhythmischen Effekt zu unterscheiden. Proarrhythmische Effekte unter Amiodaron treten hauptsächlich im Zusammenhang mit QT-verlängernden Faktoren, wie z. B. Arzneimittelwechselwirkungen und/oder Elektrolytverschiebungen, auf (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Amiodaron zeigt trotz einer QT-Zeit-Verlängerung eine geringe torsadogene Aktivität.

Primäre Transplantatdysfunktion nach Herztransplantation

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

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

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

Schwere Bradykardie (siehe Abschnitt 4.5)

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

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

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollten auch Patienten, bei denen Amiodaron in den letzten Monaten abgesetzt wurde, sorgfältig überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit anderen DAAs eingeleitet werden soll.

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

Lunge (siehe Abschnitt 4.8)

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

Daher müssen vor Behandlungsbeginn eine Thorax-Röntgenuntersuchung sowie ein Lungenfunktionstest durchgeführt werden. Im weiteren Behandlungsverlauf müssen diese Untersuchungen in Abständen von ca 3-6 Monaten wiederholt werden. Ebenso müssen diese Untersuchungen bei Auftreten von Atembeschwerden (Symptom möglicher lungentoxischer Wirkung) durchgeführt werden.

Vorsicht ist bei Patienten mit schweren pulmonalen Vorerkrankungen geboten. Eine Kontrolle der Lungenfunktion ist hier häufiger durchzuführen. Falls Atembeschwerden allein oder in Verbindung mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Schwäche, Gewichtsverlust) auftreten, muss unter anderem neben Auskultation eine Lungenfunktionsprüfung, eine Röntgendiagnose oder gegebenenfalls eine Bronchoskopie durchgeführt werden.

Beim Nachweis interstitieller Lungenveränderungen (Lungenfibrose) ist Amiodaron sofort abzusetzen. Die Lungenveränderungen bilden sich nach Absetzen meist zurück, eine Corticosteroidbehandlung kann indiziert sein. Bei Nachweis einer Hypersensitivitäts-Pneumonitis ist Amiodaron sofort abzusetzen und eine Behandlung mit Kortikosteroiden zu beginnen.

In sehr seltenen Fällen wurde von schweren Atemwegskomplikationen, mit teilweise tödlichem Ausgang (akutem Lungenversagen) berichtet. Diese Störungen traten meist kurz nach der Operation auf (Schocklunge, ADRS); dieser Störung liegt die hohe Sauerstoffkonzentration zugrunde (siehe Abschnitt 4.5).

Leber (siehe Abschnitt 4.8)

Vorsicht ist geboten bei eingeschränkter Leberfunktion.

Eine Kontrolle der Leberwerte (Transaminasen) anhand von Leberfunktionstests wird empfohlen, sobald die Therapie mit Amiodaron begonnen wird. Im weiteren Therapieverlauf sollten regelmäßige Kontrollen der Leberwerte erfolgen.

Akute Lebererkrankungen (einschließlich Hepatitis, Leberzirrhose, 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 intravenöser Verabreichung bereits innerhalb der ersten 24 Stunden).

Daher sollte die Amiodaron-Dosis reduziert oder Amiodaron abgesetzt werden, wenn die Transaminasen auf Werte über das 3-fache der Norm ansteigen.

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

Schwere bullöse Hautreaktionen (siehe Abschnitt 4.8)

In Einzelfällen wurde von schweren lebensbedrohlichen Hautreaktionen wie dem Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder einer toxisch epidermalen Nekrolyse (TEN) berichtet. Treten Symptome eines SJS bzw. TEN, wie z.B. fortschreitender Hautausschlag oft mit Blasenbildung und Schleimhautablösung, auf, muss die Behandlung mit Amiodaron sofort abgebrochen werden.

Neuromuskuläre Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)

Amiodaron kann eine periphere sensomotorische Neuropathie und/oder Myopathie verursachen. Diese können schwerwiegend sein, sind jedoch meist innerhalb einiger Monate nach Absetzen der Therapie mit Amiodaron reversibel. Manchmal sind sie aber nicht vollständig reversibel.

Augen (siehe Abschnitt 4.8)

Vor und während der Therapie sind regelmäßige augenärztliche Untersuchungen, einschließlich Untersuchungen mit der Spaltlampe und Funduskopie, angezeigt.

Bei verschwommenem Sehen oder vermindertem Sehvermögen ist umgehend eine komplette augenärztliche Untersuchung einschließlich Funduskopie durchzuführen.

Tritt eine optische Neuropathie und/oder eine optische Neuritis auf, ist ein sofortiger Therapieabbruch notwendig, da das Risiko einer Verschlechterung, bis hin zur Erblindung besteht.

Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5):

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron mit den folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen: Betarezeptorenblocker, Calciumkanalblocker mit antiarrhythmischer Wirkung (Verapamil, Diltiazem), Laxanzien, die Hypokaliämien auslösen können.

Amiodaron ist ein Inhibitor des Cytochroms P450 (CYP) 3A4. Deshalb sollten Statine, welche über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin), nicht gleichzeitig mit Amiodaron angewendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen

Zu Voruntersuchungen und Überwachung der Patienten siehe auch Unterabschnitt „Warnhinweise“ und Abschnitt 4.8.

Insbesondere im Zusammenhang mit der chronischen Anwendung antiarrhythmischer Substanzen sind Fälle beschrieben worden, bei denen die Schwelle für die ventrikuläre Defibrillation und/oder die Schrittmacherstimulation von Herzschrittmachern oder implantierbaren Cardioverter-Defibrillatoren erhöht war. Somit könnte die Funktionsfähigkeit der Geräte potenziell beeinträchtigt werden. Deshalb wird eine wiederholte Überprüfung der Funktionsfähigkeit der Geräte vor und während der Amiodaron-Therapie empfohlen.

Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn eine Bestimmung der kardiologischen Funktionen (EKG), des Kalium-Serumwertes, der Leberwerte, der Schilddrüsenwerte und der Lungenfunktion sowie eine Thorax-Röntgenuntersuchung durchzuführen (siehe Unterabschnitt „Warnhinweise“).

Während der Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen die Leberwerte überprüft werden. Kardiologische Kontrolluntersuchungen sollten während der Behandlung in regelmäßigen Abständen vorgenommen werden (z. B. in Abständen von einem Monat mit Standard-EKG bzw. drei Monaten mit Langzeit-EKG und gegebenenfalls 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, sollte eine Therapieüberprüfung erfolgen.

Schilddrüse (siehe Unterabschnitt „Warnhinweise“ und Abschnitt 4.8):

Aufgrund des Risikos unter der Behandlung mit Amiodaron eine Schilddrüsenfunktionsstörung (Hyper- oder Hypothyreose) zu entwickeln, sollten vor Behandlungsbeginn Schilddrüsenfunktionsuntersuchungen durchgeführt werden.

Während der Therapie und bis etwa ein Jahr nach Absetzen der Therapie sollten diese Untersuchungen in regelmäßigen Abständen wiederholt und die Patienten auf klinische Anzeichen einer Hyper- oder Hypothyreose untersucht werden.

Amiodaron hemmt die Umwandlung von Thyroxin (T_4) in Triiodthyronin (T_3) und kann zu erhöhten T_4 -Werten sowie zu verminderten T_3 -Werten bei klinisch unauffälligen (euthyreoten) Patienten führen. Diese Befundkonstellation allein sollte nicht zu einem Therapieabbruch führen.

Die folgenden Symptome können Hinweise auf eine Hypothyreose sein: Gewichtszunahme, Kälteempfindlichkeit, Abgeschlagenheit, eine über den unter Amiodaron zu erwartenden Effekt hinausgehende extreme Bradykardie.

Die klinische Diagnose einer Hypothyreose wird durch Nachweis eines deutlich erhöhten ultrasensitiven TSH sowie eines verminderten T_4 bestätigt. Nach Absetzen der Behandlung kommt es normalerweise innerhalb von 1 – 3 Monaten zur Euthyreose.

Bei Nachweis einer Hypothyreose sollte die Amiodaron-Dosis – sofern möglich – reduziert werden und/oder eine Substitution mit Levothyroxin begonnen werden. In Einzelfällen kann ein Absetzen von Amiodaron erforderlich werden.

Die folgenden Symptome können Hinweis auf eine Hyperthyreose sein: 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_3 - und T_4 -Werte bestätigt.

Bei Nachweis einer Hyperthyreose sollte Sedacoron abgesetzt werden. Eine Besserung erfolgt innerhalb einiger Monate nach Absetzen der Behandlung und wird von einer Normalisierung der Schilddrüsenfunktionstests begleitet.

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

Wegen seines Jodgehaltes verfälscht Amiodaron klassische Schilddrüsentests (Jodbindungstests).

Haut und Unterhautzellgewebe

Eine länger andauernde oder intensive Sonnen- bzw. UV-Bestrahlung muss während und einige Monate nach der Therapie vermieden werden. Das Tragen entsprechender Kleidung und die Verwendung von Lichtschutzpräparaten sind angezeigt (siehe Abschnitt 4.5), ein Lichtschutz ist auch nach Absetzen von Amiodaron noch für einige Zeit erforderlich. Amiodaron muss beim Auftreten neurologischer Symptome sowie bei schweren Photosensibilisierungen abgesetzt werden. Amiodaronhydrochlorid ist eine stark phototoxische Substanz. Es gibt Hinweise, dass in Gegenwart von Amiodaronhydrochlorid durch UV-Bestrahlung zytotoxisch wirkende freie Radikale gebildet werden (siehe Abschnitt 5.3).

Myopathie-/Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5)

Daten der SEARCH-Studie belegen bei kombinierter Anwendung von Amiodaron und Simvastatin ein erhöhtes Myopathie-/Rhabdomyolyserisiko, das mit der Simvastatin-Tagesdosis variiert. Der pharmakologische Mechanismus, der dieser Wechselwirkung zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Die Indikation für eine gleichzeitige Therapie von Amiodaron mit einem Statin muss daher mit besonderer Sorgfalt gestellt werden. Da lediglich bei einer kombinierten Tagesdosis von Amiodaron mit Simvastatin in niedriger Tagesdosis von $\leq 20\text{mg}$ angenommen werden kann, dass kein Myopathie-/ Rhabdomyolyserisiko besteht, ist diese Simvastatin-Dosis nicht zu überschreiten. Andere Statine als Simvastatin sollen bei gleichzeitiger Therapie mit Amiodaron in niedriger Dosis eingesetzt werden.

Das Myopathie-/Rhabdomyolyserisiko ist erhöht, wenn Amiodaron gemeinsam mit Statinen, die über CYP 3A4 metabolisiert werden, wie Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin, verabreicht wird. Es wird empfohlen andere Statine, die nicht über dieses System metabolisiert werden zu verabreichen.

Herz/Kreislauf (siehe Abschnitt 4.8)

Amiodaron kann das Auftreten neuer Herzrhythmusstörungen oder eine Verschlechterung bestehender Herzrhythmusstörungen verursachen, manchmal mit tödlichem Verlauf. Allerdings scheint die Inzidenz dieser Wirkungen im Vergleich zu einigen anderen Antiarrhythmika niedriger zu sein. Besondere Vorsicht ist geboten bei Herzinsuffizienz und AV-Block I. Grades.

Im EKG kommt es durch eine Verlängerung der Repolarisationsphase durch Amiodaron zu Veränderungen der T-Wellen und möglicherweise zum Auftreten von U-Wellen. Wie auch bei einigen anderen Antiarrhythmika kann dieses Phänomen in Ausnahmefällen zu atypischen ventrikulären Tachykardien („Torsade de Pointes“) führen.

Risikofaktoren für das Auftreten einer abnormen medikamentenbedingten QT-Verlängerung und von Torsade de pointes:

- kongenitales QT-Syndrom (Romano-Ward-Syndrom, Jervell-und-Lange-Nielsen-Syndrom)
- weibliches Geschlecht
- Bradykardien
 - Sinusbradykardien, intermittierender Sinusknotenstillstand
 - Höhergradige AV-Blockierungen (AV-Block 2. und 3. Grades)
 - Relative Bradykardie durch kompensatorische Pausen nach Extrasystolen
- Elektrolytstörungen
 - Hypokalämie
 - Hypomagnesiämie

- Myokardiale Hypertrophie (z.B. bei arterieller Hypertonie) und Herzinsuffizienz
- Hohe Plasmakonzentrationen bei
 - Überdosierung
 - Intoxikation
 - Normaler Dosierung, aber gleichzeitiger Hemmung des Metabolismus und/oder der Ausscheidung (z.B. Nieren-, Leberinsuffizienz, Hemmung der Metabolisierung durch eine entsprechende Begleitmedikation (z.B. Zytochrom-P-450-Hemmer))
- Begleitmedikation mit anderen repolarisationsverlängernden Pharmaka (siehe Abschnitt 4.5)
- Vorbestehende EKG-Veränderungen
 - QT-Verlängerung
 - Pathologische U-Wellen

Aufgrund der langen Halbwertszeit ist auch nach Absetzen der Amiodaron-Behandlung über mehrere Wochen mit einem therapeutischen Blutspiegel zu rechnen - der Patient ist dann noch beschwerdefrei. Bei einem weiteren Absinken des Spiegels unter den therapeutischen Bereich können wieder lebensbedrohliche Arrhythmien auftreten. Daher sind die Patienten mehrere Wochen nach Absetzen von Amiodaron kardial streng zu überwachen.

Arzneimittel, die zu einem Kalium- bzw. Magnesiumverlust führen, können zusätzliche Störungen des Herzrhythmus verursachen. Kalium- bzw. Magnesiumverlust muss vor Therapiebeginn ausgeglichen werden.

Bei gleichzeitiger Kombination mit anderen Antiarrhythmika, Beta-Rezeptorenblockern und Calciumantagonisten sind die Wechselwirkungen zu beachten (siehe Abschnitt 4.5).

Patientenbeobachtung

Es wurde von Fällen berichtet, bei denen der Schwellenwert für ventrikuläre Defibrillation und/oder eines Herzschrittmachers oder eines implantierten Defibrilators bei Langzeiteinnahme von antiarrhythmischen Arzneimitteln erhöht war. Dies kann die Funktion dieser Medizinprodukte beeinträchtigen. Aus diesem Grund sollten Medizinprodukte vor und während einer Behandlung mit Amiodaron regelmäßig überprüft werden.

Ältere Patienten

Gegenüber Amiodaron können ältere Patienten empfindlicher reagieren.

Radiotherapie

Gleichzeitige Gabe mit Radiotherapie wird nicht empfohlen, da das Risiko von Haut- und Schleimhautreaktionen und Harntrakt- und Gastrointestinaltraktbeschwerden gesteigert werden kann (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8)

Vor chirurgischen Eingriffen muss der Anästhesist über die Amiodaron-Therapie informiert werden, da die Nebenwirkungen verstärkt auftreten können.

Anwendung bei Kindern (siehe auch Abschnitte 4.2, 5.1, 5.2):

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Anwendung von Amiodaron bei Kindern sind nicht belegt. Deshalb wird die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen.

Wichtige Informationen zu den Inhaltsstoffen

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Amiodaron können wegen der langen Halbwertszeit einige Wochen bis Monate nach Absetzen der Therapie auftreten.

Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die Torsade de Pointes auslösen können, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3):

- MAO-Hemmer
- Antiarrhythmika der Klassen I (insbesondere chinidinähnliche Substanzen, Procainamid, Disopyramid) und III und nicht antiarrhythmische Substanzen: Bei gleichzeitiger Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse I (insbesondere chinidinähnliche Substanzen) und anderen Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Sotalol) sowie anderen, die QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln (z. B. Vincamin, einige Neuroleptika [z. B. Sulpirid], Pentamidin i. v. und Erythromycin i. v.) besteht die Gefahr einer übermäßigen QT-Verlängerung, verbunden mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Kammerarrhythmien einschließlich Torsade de pointes.
- *Arzneimittel, die die QT-Zeit verlängern*
Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron und Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, muss auf einer sorgfältigen Bewertung der möglichen Risiken und des Nutzens für jeden Patienten beruhen, da das Risiko für Torsade de pointes ansteigen kann. Patienten sollten im Hinblick auf eine QT-Zeit-Verlängerung überwacht werden.
- Fluorochinolone:
Bei Patienten, die mit Amiodaron behandelt werden, muss die Verabreichung von Fluorochinolonen vermieden werden.

Arzneimittel, die die Herzfrequenz vermindern oder Reizbildungs- oder Leitungsstörungen verursachen

Die gleichzeitige Behandlung mit diesen Arzneimitteln wird nicht empfohlen.

Betarezeptorenblocker und Calciumkanalblocker

Bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron und Calciumkanalblockern vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder Betarezeptorenblockern kann es zu einer exzessiven Bradykardie, zu höhergradigen atrioventrikulären Überleitungsstörungen und zu einer additiven kardiodepressiven Wirkung kommen

Arzneimittel, die Hypokaliämien auslösen können

Die gleichzeitige Behandlung mit den folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen:

Laxanzien, die Hypokaliämien verursachen können, erhöhen das Risiko, Torsade de pointes auszulösen. In Kombination mit Amiodaron sollen deshalb andere Laxanzien verwendet werden.

Bei der gleichzeitigen Behandlung mit den folgenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten:

Bei gleichzeitiger Gabe kaliumausschwemmender Diuretika (z. B. Hydrochlorothiazid, Furosemid), systemischer Kortikosteroide, Tetracosactid oder Amphotericin B i.v. und Amiodaron besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten hypokaliämisch induzierter Herzrhythmusstörungen (einschließlich Torsade de pointes). Um Hypokaliämien vorzubeugen, muss das QT-Intervall beobachtet werden. Ein bestehender Kalium- oder Magnesium-Mangel muss vor und/oder während einer Amiodaron-Therapie ausgeglichen werden. Im Falle von Torsade de pointes sollen keine Antiarrhythmika gegeben werden.

Allgemeinnarkose:

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die eine Vollnarkose oder eine hochdosierte Sauerstoffbehandlung erhalten sollen.

Bei Patienten unter Behandlung mit Amiodaron, die sich einer Allgemeinnarkose unterzogen, wurden selten Fälle von atropinresistenter Bradykardie, Blutdruckabfall, Überleitungsstörungen und reduziertem Herzminutenvolumen beobachtet.

Vereinzelte schwere respiratorische Komplikationen (Schocklunge, ARDS), in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang, zumeist direkt nach chirurgischen Eingriffen, auf. Es wurde eine mögliche Verstärkung des toxischen Effektes der Sauerstoffkonzentration vermutet. Es ist wichtig, dass im Falle eines operativen Eingriffs der Anästhesist darüber informiert wird, dass der Patient Amiodaron erhält.

Einfluss von Amiodaron 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.

Digitalis:

Bei gleichzeitiger Gabe von Amiodaron und herzwirksamen Glykosiden kann es zu Störungen der Reizbildung (exzessive Bradykardie) und der atrioventrikulären Überleitung aufgrund der synergistischen Wirkung beider Präparate kommen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Amiodaron und Digoxin kann es zu einer Erhöhung des Digoxin-Serumspiegels (aufgrund einer erniedrigten Digoxin-Clearance) kommen. Daher muss bei diesen Patienten auf Symptome einer Digitalis-Überdosierung geachtet und vorsorglich die Digoxin-Plasmaspiegel bestimmt werden. Falls notwendig muss eine Dosisanpassung erfolgen.

Dabigatran:

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

- CYP2C9-Substrate:

Amiodaron erhöht die Konzentration von CYP2C9-Substraten, wie z. B. Warfarin oder Phenytoin, durch die Hemmung von CYP2C9.

Warfarin

Amiodaron kann zu einer Verstärkung des gerinnungshemmenden Effektes von Vitamin-K-Antagonisten (Dicumarol, Warfarin und Phenprocoumon) und dadurch bedingt zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Die Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin beruht auf einer Hemmung von CYP2C9 durch Amiodaron.

Während und nach der Behandlung mit Amiodaron sollten daher häufigere INR-Kontrollen durchgeführt und gegebenenfalls die Dosis der Vitamin-K-Antagonisten angepasst werden.

Phenytoin:

Amiodaron kann durch Hemmung von Cytochrom P450 2C9 bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin den Serumspiegel von Phenytoin erhöhen und Symptome einer Phenytoin-Überdosierung (z. B. Sehstörungen, Tremor, Schwindel) auslösen. Daher muss, sobald entsprechende Symptome auftreten, die Phenytoin-Dosis reduziert werden. Gegebenenfalls können die Phenytoin-Plasmaspiegel bestimmt werden.

- Antiarrhythmika:

Amiodaron kann die Plasmaspiegel anderer Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Procainamid, Flecainid) erhöhen.

- **CYP2D6-Substrate:**
Flecainid:
- Flecainid wird hauptsächlich über CYP 2D6 metabolisiert, durch die Hemmung dieses Isoenzym kann Amiodaron die Plasmaspiegel von Flecainid erhöhen. Es wird empfohlen die Dosis von Flecainid um 50% zu reduzieren und die Patienten hinsichtlich Nebenwirkungen sorgfältig zu überwachen. Die Flecainid-Plasmaspiegel sind in diesen Fällen sorgfältig zu überwachen.
- **CYP3A4-Substrate:**
Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, und Amiodaron, einem Hemmstoff des CYP3A4, kann zu höheren Plasmaspiegelkonzentrationen und damit verbunden zu einer erhöhten Toxizität dieser Arzneimittel führen.
Ciclosporin: Amiodaron kann die Ciclosporin-Serumspiegel erhöhen und die Clearance von Ciclosporin um über 50 % vermindern. Daher soll bei gleichzeitiger Gabe eine Dosisanpassung von Ciclosporin erfolgen.
Fentanyl: Amiodaron kann die pharmakologischen Effekte von Fentanyl verstärken und so das Risiko toxischer Wirkungen verstärken.
Simvastatin: Im Rahmen der kontrollierten klinischen SEARCH-Studie wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron und Simvastatin (in einer Tagesdosis von 80mg), eine Erhöhung des Myopathie-/Rhabdomyolyserisikos beobachtet (siehe Abschnitt 4.3). Dies ist vermutlich auf die Hemmung des Cytochrom P450 3A4-Isoenzym durch Amiodaron zurückzuführen. Für andere Statine, die über dieses Enzymsystem metabolisiert werden, ist diese Wechselwirkung daher auch nicht auszuschließen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron mit Protease-Inhibitoren kann es zu einer Erhöhung des Amiodaron-Serumspiegels (aufgrund der CYP-3A-Hemmung durch Protease-Inhibitoren) und damit zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen kommen.
Statine: Das Risiko von Muskeltoxizität (z. B. Rhabdomyolyse) ist erhöht, wenn Amiodaron gleichzeitig mit Statinen verabreicht wird, die durch CYP 3A4 metabolisiert werden wie z. B. Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin. Bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron wird empfohlen, ein Statin zu verwenden, das nicht durch CYP 3A4 metabolisiert wird.
Andere von Cytochrom P450 metabolisierte Arzneimittel: Lidocain, Sirolimus, Tacrolimus, Sildenafil, Midazolam, Triazolam, Dihydroergotamin, Ergotamin, Everolimus, Pimecrolimus, Johanneskraut und Statine. Amiodaron kann den Plasmaspiegel von Arzneimitteln, die über Cytochrom P-Isoenzyme CYP-2A6 und -2C8 verstoffwechselt werden, beeinflussen. Amiodaron und/oder sein Metabolit, Desethylamiodaron, inhibieren CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 und können die Exposition gegenüber deren Substraten erhöhen. Nach erstmaliger Gabe bzw. einer Dosiserhöhung von Amiodaron muss eine Dosisanpassung von CYP-verstoffwechselten Arzneimitteln (z.B. Flecainid, Simvastatin usw.) in Betracht gezogen werden. Umgekehrt können Verbindungen, die über CYP-Isoenzyme verstoffwechselt werden, einen Einfluss auf Amiodaron haben; z.B. Grapefruit-Saft kann die therapeutische Wirkung von Amiodaron vermindern

Einfluss anderer Arzneimittel auf Amiodaron

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.

Sonstige Wechselwirkungen mit Amiodaron

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron mit Sofosbuvir in der Kombination mit einem anderen direkt wirkenden antiviralen Wirkstoff zur Behandlung von Hepatitis C (wie Daclatasvir, Simeprevir oder Ledipasvir) wird nicht empfohlen, da dies zu einer schwerwiegenden symptomatischen Bradykardie führen kann. Der Mechanismus der bradykarden Wirkung ist nicht bekannt.

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

Bei der gleichzeitigen Behandlung mit den folgenden Arzneimitteln ist Vorsicht geboten:

Colchizin:

Die Serumkonzentrationen und Gewebsverteilung von Colchizin können bei gleichzeitiger Gabe erhöht sein. Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion ist eine gleichzeitige Gabe von Amiodaron und Colchizin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit physiologischer Leber- und Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion von Colchizin sowie ein kontinuierliches Monitoring bezüglich Colchizin-Toxizität empfohlen.

Andere von Cytochrom P450 metabolisierte Arzneimittel:

Peginterferon $\alpha 2b$:

Die gleichzeitige Gabe von Peginterferon $\alpha 2b$ kann die Serumkonzentration von Amiodaron reduzieren. Eine entsprechende Dosisanpassung kann nötig sein.

Cholestyramin:

Die gleichzeitige Gabe von Cholestyramin kann die Wirkung von Amiodaron herabsetzen, die Dosis ist anzupassen.

Orlistat:

Gleichzeitige Gabe von Orlistat kann zu verminderter Aufnahme von Amiodaron führen.

Cimetidin:

Die gleichzeitige Gabe von Cimetidin kann die Metabolisierung von Amiodaron reduzieren. Ein alternativer H₂-Rezeptor-Antagonist muss gewählt werden.

Protease-Inhibitoren:

Bei gleichzeitiger Gabe kann die Metabolisierung von Amiodaron reduziert sein. Eine entsprechende Dosisanpassung kann nötig sein.

Rifamycin-Derivate:

Bei gleichzeitiger Gabe kann die Metabolisierung von Amiodaron reduziert sein. Eine entsprechende Dosisanpassung kann nötig sein.

Orale Antikoagulanzen:

Amiodaron kann zu einer Verstärkung des gerinnungshemmenden Effektes von Vitamin-K-Antagonisten (Dicumarol, Warfarin und Phenprocoumon), Rivaroxaban und Dabigatranetexilat und dadurch bedingt zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. Die Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung von Warfarin beruht auf einer Hemmung von Cytochrom P450 2C9 durch Amiodaron. Eine Dosisreduktion der Antikoagulanzen um 30-50 % kann sinnvoll sein, die Gerinnungsparameter sind während und nach der Behandlung mit Amiodaron zu kontrollieren.

Topotecan:

Bei gleichzeitiger Gabe kann die Serumkonzentration von Topotecan erhöht sein. Eine entsprechende Dosisanpassung ist in Erwägung zu ziehen.

Fesoterodin:

Bei gleichzeitiger Gabe kann die Serumkonzentration der aktiven Metaboliten von Fesoterodin erhöht sein. Die Dosis ist anzupassen.

Salmeterol:

Bei gleichzeitiger Gabe kann die Serumkonzentration von Salmeterol erhöht sein. Eine entsprechende Dosisanpassung ist in Erwägung zu ziehen.

Saxagliptin:

Bei gleichzeitiger Gabe kann die Serumkonzentration von Saxagliptin erhöht sein. Eine entsprechende Dosisanpassung ist in Erwägung zu ziehen.

Silodosin:

Bei gleichzeitiger Gabe kann die Serumkonzentration von Silodosin erhöht sein. Eine entsprechende Dosisanpassung ist in Erwägung zu ziehen.

Tolvaptan:

Bei gleichzeitiger Gabe kann die Serumkonzentration von Tolvaptan erhöht sein. Eine entsprechende Dosisanpassung ist in Erwägung zu ziehen.

Codein:

Bei gleichzeitiger Gabe von Codein kann die metabolische Konversion von Codein in den aktiven Metaboliten Morphine eingeschränkt sein; die therapeutische Wirkung von Codein ist folglich reduziert.

Tamoxifen:

Bei gleichzeitiger Gabe kann die Metabolisierung von Tamoxifen, im Speziellen die Formation aktiver Metabolite, vermindert sein. Entsprechende Dosisanpassungen werden empfohlen.

Tramadol:

Bei gleichzeitiger Gabe kann die Metabolisierung von Tramadol, im Speziellen die Formation aktiver Metabolite, vermindert sein. Der therapeutische Effekt von Tramadol, welcher auf der opiod-ähnlichen Wirkung beruht, ist deutlich reduziert. Entsprechende Dosisanpassungen werden empfohlen.

Jodnatrium, Iohexol und Natriumpertechnetat:

Jodnatrium I 123 oder Jodnatrium I 131 oder Iohexol oder Natriumpertechnetat Tc 99m (Die thyroideale Aufnahme kann durch Amiodaron gehemmt werden.).

Deferasirox:

Bei gleichzeitiger Gabe kann die Serumkonzentration von Deferasirox beeinflusst werden. Entsprechende Dosisanpassungen werden empfohlen.

Radiotherapie:

Gleichzeitige Gabe mit Radiotherapie wird nicht empfohlen, da das Risiko von Haut- und Schleimhautreaktionen und Harntrakt- und Gastrointestinaltraktbeschwerden gesteigert werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Photosensibilität:

Die Kombination mit photosensibilisierenden Arzneimitteln kann die Lichtempfindlichkeit noch verstärken.

Grapefruitsaft:

Die Tabletten sollen nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden, da die Serum-Level von Amiodaron massiv beeinflusst werden (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Amiodaron hat schädliche pharmakologische Wirkungen auf die Schwangerschaft, den Fötus und das Neugeborene. Amiodaronhydrochlorid und N-Desethylamiodaron passieren die Plazenta und erreichen im Neugeborenen 10 – 25 % der maternalen Plasmakonzentration. Zu

den häufigsten Komplikationen gehören Wachstumsstörungen, Frühgeburtlichkeit und Schilddrüsenfunktionsstörungen bei den Neugeborenen. Hypothyreoidismus, Bradykardie und verlängerte QT-Intervalle wurden bei etwa 10 % der Neugeborenen festgestellt. Vereinzelt wurden eine Vergrößerung der Schilddrüse oder Herzgeräusche gefunden. Die Fehlbildungsrate scheint nicht erhöht zu sein; es soll jedoch die Möglichkeit von Herzdefekten berücksichtigt werden.

Amiodaron ist deshalb nicht während der Schwangerschaft anzuwenden. Es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Frauen im gebärfähigen Alter sollen, um eine Exposition des Kindes in der Frühschwangerschaft zu vermeiden, frühestens ein Jahr nach Behandlungsende eine Schwangerschaft planen.

Während und bis zu einem Jahr nach der Amiodaron - Therapie ist wegen der lang anhaltenden Blutspiegel für einen sicheren Konzeptionsschutz zu sorgen. Dies gilt sowohl für weibliche als auch für männliche Patienten.

Stillzeit

Ein Übergang in die Muttermilch ist für den Wirkstoff und für den aktiven Metaboliten nachgewiesen. Bei gestillten Kindern werden messbare Plasmaspiegel erreicht. Ist eine Behandlung während der Stillzeit erforderlich oder ist Amiodaronhydrochlorid während der Schwangerschaft eingenommen worden, darf nicht gestillt werden.

Fertilität

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

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

Durch individuell unterschiedliche Reaktionen kann es unter der Therapie mit Amiodaron zu einer Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit kommen. Dies gilt im verstärkten Maß bei Behandlungsbeginn, bei Präparatwechsel und ganz besonders im Zusammenhang mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Das Auftreten von Nebenwirkungen hängt von der Dosis und der Therapiedauer ab.

Nebenwirkungen können auch erst nach Tagen bis Monaten nach Therapiebeginn auftreten und auch noch einige Monate nach Therapieende anhalten.

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

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$

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

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

Sehr selten $< 1/10.000$

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Thrombozytopenie, Granulome einschließlich Knochenmarksgranulome, hämolytische oder aplastische Anämie

Nicht bekannt: Neutropenie, Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: allergische Reaktionen, wie z. B. Gesichtsrötung, Exanthem oder Urtikaria
Nicht bekannt: angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem), anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock

Endokrine Erkrankungen

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

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verwirrtheit, Depression, verminderte Libido
Nicht bekannt: Delirium (einschließlich Verwirrtheit), Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: extrapyramidaler Tremor, Schlafstörungen, Alpträume
Gelegentlich: periphere sensorische Neuropathien und/oder Myopathien, gewöhnlich reversibel nach Absetzen des Arzneimittels (siehe Abschnitt 4.4), Schwindel, Koordinationsstörungen, Parästhesien.
Sehr selten: benigne intrakranielle Drucksteigerungen (Pseudotumor cerebri), zerebrale Ataxie, Kopfschmerzen
Nicht bekannt: Parkinsonismus, Parosmie

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 (Schleiersehen, Farbhöfe um Lichtquellen) führen können. Die Mikroablagerungen bestehen aus komplexen Lipidablagerungen und bilden sich in der Regel 6 – 12 Monate nach Absetzen von Amiodaron zurück.
Sehr selten: optische Neuropathie und/oder Optikusneuritis, die zu permanenter Blindheit führen können (siehe Abschnitt 4.4).

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie (normalerweise moderat und dosisabhängig)
Gelegentlich: Überleitungsstörungen (SA-Block, AV-Block) in Einzelfällen wurde das Auftreten einer Asystolie beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).
Proarrhythmische Wirkungen in Form von Veränderungen oder Verstärkung der Herzrhythmusstörungen, die zu starker Beeinträchtigung der Herztätigkeit mit der möglichen Folge des Herzstillstandes führen können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Sehr selten: ausgeprägte Bradykardie oder Sinusknotenstillstand vor allem bei älteren Patienten oder bei gestörter Sinusknotenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt: Torsade de pointes (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Einzelfälle von Kammerflimmern/-flattern wurden beschrieben.
(Zu Verlaufsuntersuchungen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen siehe Abschnitt 4.4.)

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Infolge der Lungentoxizität von Amiodaron können atypische Pneumonien als Ausdruck einer Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitäts-Pneumonitis), alveoläre oder interstitielle Pneumonien oder Fibrosen, Pleuritis, Bronchiolitis obliterans mit Pneumonie/BOOP auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Lungenfibrose, die mit Husten, Dyspnoe, Fieber, Hypoxie,

Bronchospasmus, Hämoptyse, Malaise, Lungenfunktionseinschränkungen und röntgenologisch verifizierbaren Infiltraten einhergeht (siehe Abschnitt 4.4). Einzelfälle mit tödlichem Verlauf wurden berichtet. Nicht produktiver Husten und Atemnot sind häufig erste Anzeichen der vorgenannten Lungenveränderungen. Des Weiteren können Gewichtsverlust, Fieber und Schwächegefühl auftreten.

Das größte Risiko einer Lungentoxizität besteht während der ersten 12 Monate der Therapie und bei Patienten über 40 Jahren.

Gelegentlich: Zumeist nach chirurgischen Eingriffen traten einige Fälle von Schocklunge (ARDS) auf, die in Einzelfällen tödlich verliefen (mögliche Interaktion mit hoher Sauerstoffkonzentration, siehe Abschnitt 4.5).

Sehr selten: Bronchospasmus bei Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz und besonders bei Asthmapatienten.

Nicht bekannt: Lungenblutung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksveränderungen zu Behandlungsbeginn (während der Einnahme der Sättigungsdosis), die bei Dosisreduktion verschwinden.

Häufig: Obstipation

Gelegentlich: Bauchschmerzen, Völlegefühl, Mundtrockenheit und Anorexie

Nicht bekannt: Pankreatitis (akut)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: verminderter Appetit

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Häufig: akute Hepatitis mit stark erhöhten Serumtransaminasen und/oder ein cholestatischer Ikterus, einschließlich Leberversagen, mit in Einzelfällen tödlichem Verlauf.

Sehr selten: chronische Leberkrankheiten (in Einzelfällen mit tödlichem Verlauf), Leberzirrhose
(Zu Verlaufsuntersuchungen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen siehe Abschnitt 4.4.)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Photosensibilisierung mit erhöhter Sonnenbrandneigung, die zu Erythem und Hautausschlag führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Häufig: Ekzem. Unter längerer Behandlung 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 langsam innerhalb 1 – 4 Jahren nach Absetzen des Präparates zurück.

Selten: Je nach Prädisposition des Patienten kann in seltenen Fällen eine Verschlechterung bzw. der Ausbruch einer Psoriasis induziert werden

Sehr selten: Erythembildung unter Strahlentherapie, Erythema nodosum und wenig spezifische Exantheme, exfoliative Dermatitis, Alopezie.

Nicht bekannt: Urtikaria, schwere Hautreaktionen, teilweise mit tödlichen Verlauf, wie toxisch epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), bullöse Dermatitis und Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

(Zu vorbeugenden Maßnahmen siehe Abschnitt 4.4.)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelschwäche

Sehr selten: bei hohen Dosierungen kann eine proximale Muskelschwäche auftreten und bildet sich nach Dosisreduktion rasch zurück. Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Gabe von Amiodaron oder Verapamil und Simvastatin in höheren Dosen erhöht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). In einer laufenden klinischen Studie wurde bei 6 % der Patienten, die 80 mg Simvastatin und Amiodaron erhielten, über eine Myopathie berichtet. Eine Analyse der verfügbaren Daten aus klinischen Studien zeigte eine ca. 1 %ige Erhöhung des Myopathierisikos bei Patienten, die 40 mg oder 80 mg Simvastatin und Verapamil erhielten. In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Gabe mit Verapamil zu einer 2,3fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin darf daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Amiodaron oder Verapamil nicht überschreiten, sofern der klinische Nutzen das erhöhte Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse nicht überwiegt.

Nicht bekannt: Lupus-ähnliches Syndrom

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: Fieber, Malaise

Gelegentlich: Müdigkeit

Untersuchungen

Sehr selten: Erhöhung des Serumkreatinins

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Nicht bekannt: Primäre Transplantatdysfunktion nach Herztransplantation (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

Symptome:

Über akute Überdosierungen mit Amiodaron ist bisher wenig bekannt. Im Allgemeinen treten wegen der besonderen Pharmakokinetik Überdosierungserscheinungen erst im Laufe einer Langzeitmedikation auf. Die Symptome beschränken sich auf eine Sinusbradykardie, sinuaurikuläre und nodale Reizleitungsstörungen sowie spontan sistierende Tachykardien. Fälle von Torsade de pointes, Kreislaufversagen und Leberversagen wurden berichtet. Die

durch Amiodaron verursachte Bradykardie ist atropinresistent. Deshalb ist bei Bedarf eine temporäre Schrittmacherkontrolle erforderlich.

Besteht der Verdacht auf eine Überdosierung, muss der Patient auf Grund der Pharmakokinetik von Amiodaronhydrochlorid ausreichend lang unter besonderer Berücksichtigung der kardialen Situation beobachtet werden.

Therapie:

Neben Allgemeinmaßnahmen und genauer Beobachtung von Herzrhythmus und Blutdruck können indiziert sein:

- bei oraler Aufnahme - Magenspülung
- bei Bradykardie - Betamimetika oder Schrittmacher (amiodaronbedingte Bradykardie ist atropinresistent)
- bei Hypotonie - positiv inotrope oder vasopressorische Substanzen

Weder Amiodaron noch seine Metaboliten sind dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Antiarrhythmikum der Klasse III

ATC-Code: C01B D01

Wirkmechanismus

Antiarrhythmische Eigenschaften:

Amiodaron stellt ein Antiarrhythmikum der Klasse III nach der Klassifizierung von Vaughan Williams dar. Zusätzlich besitzt Amiodaron natriumantagonistische (Klasse I), betarezeptorblockierende (Klasse II), calciumantagonistische Wirkungen (Klasse IV) und inhibitorische Wirkung auf die präsynaptische Norepinephrin-Freisetzung.

Die Summe dieser Eigenschaften verlängert die Dauer des Aktionspotentials und damit auch die Refraktärperiode im gesamten Erregungsbildungs- und -leitungssystem des Herzens, ohne dabei das Membranpotential und die Inotropie des gesunden Herzens wesentlich zu beeinflussen. Nach intravenöser Applikation ist eine milde negativ inotrope Wirkung möglich.

Die Substanz verlangsamt die Sinusknotenautomatie, verzögert die AV-Überleitung und setzt die spontane Reizbildung im Purkinje-System herab, unterdrückt die Automatie in Schrittmachergeweben, Ektopien und Reentry-Mechanismen. Dies führt zu einer Frequenzsenkung, die umso ausgeprägter ist, je höher die pathologische Ausgangsfrequenz liegt. Bei Patienten mit Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW) wird die Refraktärzeit verlängert und die Überleitung in akzessorische Leitungsbahnen verlangsamt.

Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb von 2 bis 3 Tagen bis zu 1 bis 3 Wochen; in seltenen Fällen kann die Wirkung auch erst nach 2 Monaten einsetzen. Bei supraventrikulären Arrhythmien tritt die maximale Wirkung innerhalb von 1 bis 2 Wochen, bei ventrikulären Arrhythmien nach mehr als 10 Wochen bis zu nach 5 Monaten ein. Nach Beendigung der Therapie hält die Wirkung noch für Wochen bis Monate an, bei Kindern jedoch kürzer als bei Erwachsenen.

Hämodynamische Eigenschaften:

Diese beruhen auf einem dosisabhängigen nicht kompetitiven α - und β -adrenergen Antagonismus. Amiodaron bewirkt eine koronare und periphere Gefäßdilatation, zu einer relevanten Blutdrucksenkung kommt es jedoch nur unter hoher oraler Dosierung oder rascher intravenöser Injektion. Die Reduktion des Gefäßwiderstandes und vor allem die Frequenzsenkung führen zu einer Verminderung des Sauerstoffbedarfes des Herzens. Die

Frequenzsenkung in physiologische Bereiche bedingt eine verbesserte Ventrikelfüllung, wodurch das Herzminutenvolumen erhalten bleibt.

Eine Verlängerung und Deformierung der T-Welle und ein Auftreten einer U-Welle gilt als Ausdruck therapeutisch wirksamer Gewebespiegel. Die Verlängerung der Repolarisationszeit spiegelt sich in der verlängerten QT-Dauer wider.

Weiters wird der Substanz eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion zugeschrieben.

Die Wirkung setzt bei oraler Applikation nicht vor 2-3 Tagen, im Allgemeinen nach 1-3 Wochen und unter Umständen erst nach 2-3 Monaten ein. Die Wirkung hält nach Absetzen Wochen bis Monate an. Nach intravenöser Gabe tritt der therapeutische Effekt nach 1-30 Minuten ein und hält 1-3 Stunden an.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine kontrollierten pädiatrischen Studien durchgeführt.

In den veröffentlichten Studien wurde die Sicherheit von Amiodaron bei 1.118 pädiatrischen Patienten mit unterschiedlichen Arrhythmien untersucht. Die folgenden Dosierungen wurden bei klinischen Studien den pädiatrischen Patienten verabreicht.

Oral

- Sättigungsdosis: 10-20 mg/kg/Tag für 7 bis 10 Tage (oder 500 mg/m²/Tag wenn in Quadratmeter ausgedrückt)
- Erhaltungsdosis: es soll die minimal wirksame Dosierung angewendet werden, abhängig von der individuellen Reaktion kann diese zwischen 5-10 mg/kg/Tag (oder 250 mg/m²/Tag wenn in Quadratmetern ausgedrückt) liegen.

Intravenös

- Sättigungsdosis: 5 mg/kg Körpergewicht über 20 Minuten bis 2 Stunden
- Erhaltungsdosis: 10-15 mg /kg/Tag über einige Stunden bis zu mehreren Tagen. Wenn notwendig kann mit der oralen Therapie mit normaler Anfangsdosis gleichzeitig begonnen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei oraler Applikation ist die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt langsam und individuell sehr variabel. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 22-86 %.

Verteilung

Die Substanz weist ein hohes und stark schwankendes (scheinbares) Verteilungsvolumen auf (ca. 5000 l), wobei nach oraler Gabe die Verteilung bzw. die Elimination aus dem Plasma rasch ca. innerhalb von 4-5 Stunden erfolgt. Amiodaron reichert sich besonders im Fett- und Muskelgewebe und in stark durchbluteten Organen wie Leber, Lunge, Milz, Niere, Herz an. Die Proteinbindung liegt bei 96 %.

Biotransformation

Amiodaron wird hauptsächlich in der Leber via Zytochrom P450-Enzyme metabolisiert (wirksamer Metabolit Desethylamiodaron) und über die Galle ausgeschieden. Weiters wird Amiodaron dejodiert (bei einer Gabe von 300 mg Amiodaron werden ungefähr 9 mg elementares Jod freigesetzt), wobei Jod als Jodid im Harn ausgeschieden wird. Amiodaron enthält 37,3 % Jod (Masse); sehr lipophil.

Bei oraler Langzeittherapie sind Steady-state-Bedingungen nicht vor 30 Tagen zu erwarten. Auch mit vorheriger parenteraler Aufsättigung sind konstante Plasmaspiegel oft erst nach 5 Monaten zu erreichen.

Der therapeutische Plasmaspiegel liegt im Steady State für ventrikuläre Arrhythmien zwischen 1,0 und 2,5 mg/l, für supraventrikuläre Arrhythmien zwischen 0,5 und 1,5 mg/l.

Elimination

Die Elimination erfolgt biphasisch. Bei intravenöser Applikation folgt auf die initiale Halbwertszeit von 8 Minuten eine langsame Phase von 4-10 Tagen (im Mittel ca. 7 Tage). Bei oraler Gabe werden initial 2,5-10 Tage angegeben. Terminal werden in der Auswaschphase der hochdosierten Langzeitmedikation für Amiodaron 14-107 Tage (bei den meisten Patienten 40-55 Tage), für Desethylamiodaron durchschnittlich 61 Tage genannt. Meßbare Plasmaspiegel fanden sich noch 7-9 Monate nach Absetzen der Substanz.

Amiodaron ist nicht dialysierbar, weder via Hämodialyse noch via peritonealer Dialyse.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine kontrollierten pädiatrischen Studien durchgeführt. Bei Kindern können der Wirkungseintritt und die Wirkungsdauer verkürzt sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität/subchronische Toxizität

Amiodaron bewirkte in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe eine pulmonale Schädigung (bei Hamstern, Ratten und Hunden: Fibrose, Phospholipidose), die möglicherweise auf eine Bildung von Radikalen und eine Störung der zellulären Energieproduktion zurückzuführen ist. Außerdem verursachte das Arzneimittel ZNS-Störungen (bei Ratten) und Leberschäden (bei Ratten und Mäusen).

Wirkungen von Amiodaron auf die Serum-Lipide können indirekt über Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Schilddrüsenhormonen hervorgerufen werden.

Mutagenes und Tumor erzeugendes Potenzial

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 photokanzerogenen Wirkungen.

In einer 2-jährigen Studie zur Kanzerogenität bei Ratten, verursachte Amiodaron bei klinisch relevanten Expositionen, bei beiden Geschlechtern, einen Anstieg der follikulären Schilddrüsentumore (Adenome und/oder Karzinome). Da die Ergebnisse von Mutagenitätstests negativ waren, wird eher ein epigenetischer als ein genotoxischer Mechanismus für diese Art der Tumorentstehung angenommen. Bei der Maus wurden keine Karzinome aber eine Dosis-abhängige follikuläre Hyperplasie der Schilddrüse beobachtet. Diese Wirkung von Amiodaron auf Synthese und/oder Freisetzung von Schilddrüsenhormonen zurückzuführen. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist gering.

Reproduktionstoxizität

Bei männlichen Patienten sind nach längerer Behandlung erhöhte Serumspiegel für LH und FSH gemessen worden, die auf testikuläre Dysfunktionen hindeuten. Amiodaron zeigte in Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten potentielle unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität und die postnatale Entwicklung. Bei Ratten und Kaninchen erwies sich Amiodaron in klinisch relevanten Dosen als embryotoxisch, aber nicht teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Aluminium / PVC) zu 20 und 50 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, Mondseestrasse 11, 4866 Unterach am
Attersee, Österreich

7a.

Parallelimport

kohlpharma GmbH, Leopold-Ungar-Platz 2/St 2, AT-1190 Wien

umgepackt von

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, D-66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-18028-P5

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.06.2026

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: xx.xx.xxxx

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten