

## **Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben**

### **FACHINFORMATION**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Amiodaron PUREN 200 mg Tabletten

#### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 200 mg Amiodaronhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 115 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

#### **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette.

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe, unbeschichtete Tablette mit durch eine Bruchkerbe getrennten Prägungen „8“ und „4“ auf einer und „A“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### **4. KLINISCHE ANGABEN**

##### **4.1 Anwendungsgebiete**

Die Behandlung sollte nur unter üblicher Überwachung im Krankenhaus oder durch einen Spezialisten begonnen werden. Amiodaron PUREN ist nur zur Behandlung schwerer Herzrhythmusstörungen indiziert, die nicht auf andere Therapien ansprechen oder bei denen keine andere Therapie infrage kommt.

Mit Wolff-Parkinson-White-Syndrom assoziierte Tachyarrhythmien, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind.

Vorhofflattern und Vorhofflimmern, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind.

Alle Arten von Tachyarrhythmien paroxysmaler Natur wie supraventrikuläre, nodale und ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind.

##### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen bedarf die Einstellung auf das Antiarrhythmikum einer sorgfältigen kardiologischen Überwachung und darf nur bei Vorhandensein einer kardiologischen Notfallausrüstung sowie der Möglichkeit einer Monitorkontrolle erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Dosierung

### *Dosis*

Die übliche Dosis beträgt 600 mg pro Tag in drei Einzeldosen über 8 bis 10 Tage.

### *Erhaltungsdosis*

Wenn die gewünschte Wirkung erreicht ist, sollte die geringstmögliche effektive Dosis verabreicht werden. Diese liegt zwischen 100 und 400 mg pro Tag; in einigen Fällen sind 600 mg pro Tag erforderlich. Dadurch erhöht sich allerdings die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen. Amiodaron 200 mg kann auch alle 2 Tage verabreicht werden (200 mg alle 2 Tage entspricht 100 mg pro Tag).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amiodaron bei Kindern ist nicht erwiesen. Die bisher verfügbaren Daten sind in Abschnitte 5.1 und 5.2 beschrieben. Bei der Behandlung von Kindern (siehe Abschnitt 4.4) sollte die Dosis entsprechend der Körperoberfläche bzw. dem Körpergewicht angepasst werden.

### Art der Anwendung

Amiodaron 200 mg Tabletten sollten während oder direkt nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Jod oder Amiodaron oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Sinusbradykardie und sinuatrialer Herzblock. Bei Patienten mit schweren Leitungsstörungen (hochgradiger AV-Block, bifaszikulärer oder trifaszikulärer Block) oder Sinusknotenerkrankung sollte Amiodaron PUREN nur zusammen mit einem Herzschrittmacher verwendet werden.
- Nachgewiesene oder vorbestehende Schilddrüsenerkrankungen. Alle Patienten sollten vor Behandlungsbeginn einen Schilddrüsenfunktionstest absolvieren.
- Die Kombination von Amiodaron PUREN mit Arzneimitteln, die Torsade de pointes auslösen können, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Hypokaliämie,
- anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem (hereditär oder idiopathisch, z. B. infolge einer früheren Amiodaron-Therapie),
- gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern,
- Schwangerschaft, es sei denn dies ist eindeutig erforderlich (siehe Abschnitt 4.6)

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

Amiodaron kann schwere Nebenwirkungen verursachen, die Augen, Herz, Lunge, Leber, Schilddrüse, Haut und das periphere Nervensystem betreffen (siehe Abschnitt 4.8.). Da diese Reaktionen verzögert auftreten können, müssen Patienten unter Langzeitbehandlung sorgfältig überwacht werden. Da Nebenwirkungen üblicherweise dosisabhängig sind, sollte die geringstmögliche effektive Erhaltungsdosis gegeben werden.

Vor einem chirurgischen Eingriff muss der Anästhesist darüber unterrichtet werden, dass der Patient Amiodaron einnimmt (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

### Herzkrankungen (siehe Abschnitt 4.8):

Eine zu hohe Dosierung kann zu schwerer Bradykardie und Leitungsstörungen mit idioventrikulärem Rhythmus insbesondere bei älteren Patienten oder während einer Digitalistherapie führen. Unter diesen Umständen sollte die Behandlung mit Amiodaron PUREN abgebrochen werden. Bei Bedarf können beta-Adrenostimulanzien oder Glukagon gegeben

werden. Bei einer schweren und symptomatischen Bradykardie ist aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron der Einsatz eines Herzschrittmachers zu erwägen. Amiodaron PUREN ist bei Patienten mit latenter oder manifester Herzinsuffizienz nicht kontraindiziert, sollte aber mit Vorsicht angewendet werden, weil sich gelegentlich eine vorbestehende Herzinsuffizienz verschlimmern kann. In diesem Fall kann Amiodaron PUREN zusammen mit anderen geeigneten Therapien angewendet werden.

Die pharmakologische Wirkung von Amiodaron löst EKG-Veränderungen aus: QT-Verlängerung (verbunden mit Repolarisationsverlängerung), möglicherweise mit Entwicklung von U-Wellen und deformierten T-Wellen; diese Änderungen sind keine Anzeichen für Toxizität.

Bei älteren Patienten kann die Herzfrequenz deutlich sinken.

Bei Auftreten eines AV-Blocks 2. oder 3. Grades, eines sinuatrialen Blocks oder eines bifasikulären Blocks sollte die Behandlung abgebrochen werden. Amiodaron hat eine geringe proarrhythmische Wirkung. Über neu auftretende Herzrhythmusstörungen oder über die Verschlechterung bestehender Herzrhythmusstörungen wurde berichtet, die lebensbedrohlich sein können. Es ist wichtig, aber schwierig zu unterscheiden, ob eine mangelnde Wirksamkeit des Präparats oder ein proarrhythmischer Effekt vorliegt und ob dies mit einer Verschlimmerung der Herzerkrankung verbunden ist. Proarrhythmische Effekte treten generell im Zusammenhang mit Faktoren für eine QT-Verlängerung wie Arzneimittelwechselwirkungen und/oder Elektrolytverschiebungen auf (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Trotz der QT-Verlängerung zeigt Amiodaron eine geringe torsadogene Aktivität.

Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn mit Amiodaron ein EKG zu schreiben und den Kaliumwert im Serum zu bestimmen. Es wird empfohlen, das EKG während der Behandlung zu überwachen.

Amiodaron kann den Defibrillationsschwellenwert und/oder den Stimulationsschwellenwert bei Patienten mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator oder Herzschrittmacher erhöhen, was die Wirksamkeit des Geräts beeinträchtigen kann. Nach Behandlungsbeginn oder bei Dosisänderungen sind regelmäßige Tests empfehlenswert, um die korrekte Funktion des Geräts zu gewährleisten.

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 der Herztransplantation, bei der es sich um eine links-, rechts- oder biventrikuläre Dysfunktion handelt, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Transplantation auftritt und für die 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.

#### Schwere Bradykardie und Herzblock

Lebensbedrohliche Fälle von Bradykardie und Herzblock wurden beobachtet, wenn Amiodaron in Kombination mit Sofosbuvir-haltigen Therapien, die als Monotherapie oder mit oder ohne anderen direkt antiviral wirksamen Substanzen (DAA) wie Daclatasvir, Simeprevir oder Ledipasvir gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) sind, angewendet wird. Deswegen wird eine gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe mit Amiodaron nicht empfohlen. Bradykardie trat im Allgemeinen innerhalb von Stunden bis Tagen auf, aber es wurden auch spätere Fälle meist bis zu 2 Wochen nach Beginn der HCV-Behandlung beobachtet.

Amiodaron sollte bei Patienten mit Sofosbuvir-haltigen Therapien nur dann eingesetzt werden, wenn andere alternative antiarrhythmische Behandlungen nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind.

Sollte die gleichzeitige Anwendung mit Amiodaron als notwendig erachtet werden, wird empfohlen, dass die Patienten bei Behandlungsbeginn in den ersten 48 Stunden der gleichzeitigen Anwendung ihr Herz stationär überwachen lassen. Hiernach sollte eine ambulante Überwachung oder eine Selbstüberwachung der Herzfrequenz auf täglicher Basis mindestens während der ersten 2 Wochen der Behandlung erfolgen.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollte die oben beschriebene Herzüberwachung auch bei Patienten durchgeführt werden, welche Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt haben und bei welchen nun mit einer Sofosbuvir-haltigen Therapie begonnen werden soll.

Alle Patienten, die Amiodaron in Kombination mit einer Sofosbuvir-haltigen Therapie erhalten, sollten über die Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks aufgeklärt und angewiesen werden, sofort medizinischen Rat einzuholen, wenn diese Symptome auftreten.

#### Endokrine Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)

Amiodaron kann Hypothyreose oder Hyperthyreose verursachen, insbesondere bei Patienten mit einer Schilddrüsenfunktionsstörung in der Anamnese. Vor Therapiebeginn sollten alle Patienten klinischen und biologischen Tests [einschließlich ultrasensitives TSH (usTSH)] unterzogen werden. Während der Therapie und mehrere Monate nach Absetzen der Therapie sollten die Tests alle 6 Monate wiederholt werden. Dies ist besonders bei älteren Menschen wichtig. Bei Patienten, die laut Anamnese ein erhöhtes Risiko für eine Schilddrüsenfunktionsstörung tragen, wird eine regelmäßige Überwachung empfohlen. Bei Verdacht auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung sollte die Konzentration von usTSH im Serum gemessen werden.

Amiodaron enthält Jod und kann so die Radiojodaufnahme stören. Die Schilddrüsenfunktionstests (freies T3, freies T4, usTSH) bleiben jedoch interpretierbar. Amiodaron hemmt die periphere Umwandlung von Levothyroxin (T4) in Triiodothyronin (T3) und kann bei klinisch euthyreoten Patienten isolierte biochemische Veränderungen hervorrufen (Anstieg des freien T4 im Serum, wobei das freie T3 nur leicht vermindert oder unauffällig ist). Diese Befundkonstellation allein ist kein Grund für einen Abbruch der Amiodaron-Therapie, wenn keine klinischen oder weiteren biologischen (usTSH) Nachweise einer Schilddrüsenerkrankung vorliegen.

#### Hypothyreose

Verdacht auf Hypothyreose besteht bei folgenden klinischen Zeichen: Gewichtszunahme, Kälteempfindlichkeit, Abgeschlagenheit, extreme Bradykardie. Die Diagnose wird durch einen Anstieg des usTSH im Serum sowie ein überschießendes TSH-Ansprechen auf das thyrotropinfreisetzende Hormon (thyrotropin releasing hormone, TRH) gestützt. Die T3- und T4-Konzentrationen können niedrig sein. Nach Absetzen der Behandlung kommt es normalerweise innerhalb von 3 Monaten zur Euthyreose. In lebensbedrohlichen Situationen kann die Amiodaron-Therapie in Kombination mit Levothyroxin fortgesetzt werden. Die Levothyroxin-Dosis wird dann gemäß der TSH-Konzentration angepasst.

#### Hyperthyreose

Während der Amiodaron-Therapie oder bis zu mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung kann eine Hyperthyreose auftreten. Der Arzt sollte auf klinische Zeichen wie Gewichtsverlust, Asthenie, Ruhelosigkeit, beschleunigte Herzfrequenz, Arrhythmie, Angina pectoris und Herzinsuffizienz achten. Die Diagnose wird durch einen Abfall des usTSH im Serum, erhöhte T3-Werte und ein verringertes TSH-Ansprechen auf TRH bestätigt. Eine Erhöhung des reversen T3 (rT3) kann ebenfalls auftreten.

Bei Nachweis einer Hyperthyreose sollte die Amiodaron-Therapie abgesetzt werden. Eine Besserung erfolgt üblicherweise innerhalb einiger Monate, aber es gibt auch Berichte über schwere

Fälle mit Todesfolge. Die klinische Besserung geht der Normalisierung der Schilddrüsenfunktionstests voran.

Zur Behandlung einer schweren Hyperthyreose werden Thyreostatika eingesetzt, wobei hohe Anfangsdosen erforderlich sein können. Nicht immer ist diese Behandlung effektiv, und dann kann eine mehrwöchige, begleitende Therapie mit hoch dosiertem Kortikosteroid (z. B. 1 mg/kg Prednisolon) notwendig sein.

#### Augenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)

Während der Behandlung mit Amiodaron PUREN sind regelmäßige augenärztliche Untersuchungen, einschließlich Funduskopie und Untersuchungen mittels Spaltlampe, angezeigt. Wenn Patienten über verschwommenes Sehen oder vermindertes Sehvermögen klagen, ist eine umgehende und umfassende augenärztliche Untersuchung einschließlich Funduskopie angezeigt. Beim Auftreten einer Optikusneuropathie und/oder einer Optikusneuritis muss Amiodaron abgesetzt werden, da die Gefahr einer Progression, möglicherweise bis zur Erblindung, besteht. Auch wenn kein verschwommenes Sehen oder vermindertes Sehvermögen auftreten, wird eine jährliche Augenuntersuchung empfohlen.

#### Leber- und Gallenerkrankungen (siehe Abschnitt 4.8):

Amiodaron kann mit verschiedenen Lebererkrankungen wie Zirrhose, Hepatitis, Ikterus und Leberversagen assoziiert sein. Eine Kontrolle der Leberfunktion, insbesondere der Transaminasen, vor Behandlungsbeginn und 6 Monate danach wird empfohlen.

Zu Behandlungsbeginn kann ein isolierter Anstieg der Transaminasen im Serum (1,5- bis 3-fach) auftreten. Dieser kann spontan oder nach Dosisreduzierung wieder zurückgehen.

In Einzelfällen können akute Lebererkrankungen mit erhöhter Transaminasekonzentration im Serum und/oder Ikterus auftreten. In diesen Fällen sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Es gibt Berichte über chronische Lebererkrankungen. Diese Diagnose liegt nahe, wenn Veränderungen der Laborwerte, die minimal sein können (Transaminasen um das 1,5- bis 5-Fache erhöht), oder klinische Zeichen (möglicherweise Hepatomegalie) unter der Behandlung länger als 6 Monate anhalten. Deswegen ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion angeraten. Auffällige klinische und laborchemische Ergebnisse normalisieren sich üblicherweise nach Absetzen der Therapie, jedoch sind auch Fälle mit tödlichem Ausgang beschrieben worden. Histologische Befunde können einer Pseudo-Alkoholhepatitis ähneln, sind aber variable und schließen auch Zirrhose ein.

Zwar gibt es keine Berichte über die Potenzierung der schädlichen Auswirkungen von Alkohol auf die Leber, aber die Patienten sollten trotzdem angewiesen werden, unter Amiodaron PUREN möglichst wenig Alkohol zu trinken.

#### Erkrankungen des Nervensystems (siehe Abschnitt 4.8):

Amiodaron kann eine periphere sensomotorische Neuropathie und/oder Myopathie auslösen. Beide Erkrankungen können schwer sein, gehen aber üblicherweise innerhalb einiger Monate nach Absetzen von Amiodaron zurück, in einigen Fällen allerdings nicht vollständig.

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

Das Auftreten von Dyspnoe oder nicht produktivem Husten kann mit Lungentoxizität (Hypersensitivitätspneumonitis, alveolare/interstitielle Pneumonie oder Fibrose, Pleuritis, Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie) verbunden sein. Die Symptome umfassen Dyspnoe (die schwerwiegend sein kann und sich nicht durch den aktuellen Zustand des Herzens erklären lässt), nicht produktiver Husten und Verschlechterung des generellen Gesundheitszustands (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber). Die Erkrankung beginnt meistens schleichend, kann dann

aber sehr schnell fortschreiten. Die meisten Fälle wurden während einer Langzeittherapie gemeldet, aber einige traten auch kurz nach Therapiebeginn auf.

Vor Behandlungsbeginn sollten die Patienten sorgfältig klinisch untersucht werden. Außerdem sollte eine Röntgen-Thorax-Untersuchung in Erwägung gezogen werden. Wenn während der Behandlung ein Verdacht auf Lungentoxizität besteht, sollten diese Untersuchungen in Abständen von ca. 3-6 Monaten und um Lungenfunktionstests einschließlich, wenn möglich, um Messung des Transferfaktors ergänzt werden. Anfängliche radiologische Veränderungen sind eventuell schwer von einer pulmonalvenösen Kongestion zu unterscheiden. Die Lungentoxizität ist üblicherweise mit oder ohne Kortikosteroidtherapie reversibel, wenn die Amiodaron-Therapie frühzeitig abgebrochen wird. Klinische Symptome verschwinden oft innerhalb weniger Wochen, während die Verbesserung der radiologischen Ansichten und der Lungenfunktion langsamer vorankommt. Bei einigen Patienten verschlechtert sich der Zustand auch nach Absetzen von Amiodaron PUREN.

Sehr selten wurden Fälle mit schweren, in Einzelfällen tödlichen, respiratorischen Komplikationen (Schocklunge, ARDS) berichtet, zumeist direkt nach chirurgischen Eingriffen (siehe auch Abschnitt 4.5).

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (siehe Abschnitt 4.8)

Patienten sollten angewiesen werden, während der Amiodaron-Therapie Sonnenbestrahlung zu vermeiden und entsprechende Schutzmaßnahmen zu ergreifen. Patienten unter Amiodaron PUREN können sehr empfindlich gegenüber Sonnenlicht werden, was auch mehrere Monate nach Absetzen von Amiodaron PUREN noch anhalten kann. In den meisten Fällen sind die Symptome auf Kribbeln, Verbrennung und Erythem der dem Sonnenlicht ausgesetzten Haut beschränkt, aber es können auch schwere fototoxische Reaktionen mit Blasenbildung vorkommen.

#### Schwere bullöse Hautreaktionen

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

#### Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5)

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron mit den folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen: Betarezeptorenblocker, Calciumkanalblocker zur Senkung der Herzfrequenz (Verapamil, Diltiazem), Laxantien, die Hypokaliämien auslösen können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron wurden erhöhte Konzentrationen von Flecainid im Plasma beobachtet. Die Flecainid-Dosis sollte entsprechend reduziert und die Patienten engmaschig überwacht werden.

#### Anästhesie (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8):

Vor chirurgischen Eingriffen sollte der Anästhesist über die Amiodaron-Therapie informiert werden.

#### 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.

Amiodaron PUREN 200 mg Tabletten enthalten Lactose:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Amiodaron PUREN nicht einnehmen.

Amiodaron PUREN 200 mg Tabletten enthalten Natrium:

Amiodaron Aurobindo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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

##### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

- Arzneimittel, die Torsade de pointes auslösen oder die die QT-Zeit verlängern

- *Arzneimittel, die Torsade de pointes auslösen*

Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die die QT-Zeit verlängern können (z.B. Vincamin, einige Neuroleptika [z.B. Sulpirid], ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), weil sich das Risiko für Torsade de pointes erhöht. Beispiele:

- Antiarrhythmika der Klasse Ia wie Quinidin, Procainamid, Disopyramid
- Antiarrhythmika der Klasse III wie Sotalol, Bretylium
- Intravenöses Erythromycin, Co-trimoxazol oder Pentamidin-Injektion
- Einige Antipsychotika wie Chlorpromazin, Thioridazin, Fluphenazin, Pimozid, Haloperidol, Amisulpirid und Sertindol
- Lithium und trizyklische Antidepressiva wie Doxepin, Maprotilin, Amitriptylin
- Bestimmte Antihistaminika wie Terfenadin, Astemizol, Mizolastin
- Antimalarialmittel wie Quinin, Mefloquin, Chloroquin, Halofantrin
- Moxifloxacin

- *Arzneimittel, die die QT-Zeit verlängern*

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron und Arzneimitteln, die bekanntermaßen die QT-Zeit verlängern (wie Clarithromycin), muss auf einer sorgfältigen Bewertung der möglichen Risiken und Nutzen für jeden Patienten beruhen, da das Risiko für Torsade de pointes ansteigen kann. Patienten sollten auf eine QT-Verlängerung überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron und Fluoroquinolonen sollte vermieden werden (Die gleichzeitige Anwendung mit Moxifloxacin ist kontraindiziert.). Es gibt Berichte über seltene Fälle von QTc-Verlängerung mit oder ohne Torsade de pointes bei Patienten unter Amiodaron und Fluoroquinolonen (siehe Abschnitt 4.3).

- *Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken oder Reizbildungs- oder Leitungsstörungen verursachen*

Die gleichzeitige Behandlung mit folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen:

- Betablocker und Calciumkanalblocker zur Senkung der Herzfrequenz (Diltiazem, Verapamil); kann zur Verstärkung negativer chronotroper Eigenschaften und Leitungsverlangsamung führen.
- Wirkstoffe, die eine Hypokaliämie auslösen können

Die gleichzeitige Behandlung mit folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen:

- Stimulierende Laxantien, die Hypokaliämien verursachen können, erhöhen das Risiko, Torsade de pointes auszulösen, deswegen sollten andere Laxantien verwendet werden.

Vorsicht geboten ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die ebenfalls Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie auslösen können wie Diuretika (z.B. Hydrochlorothiazid, Furosemid), systemische Kortikosteroide, Tetracosactid, intravenöses Amphotericin.

In Falle einer Hypokaliämie sind Gegenmaßnahmen zu ergreifen und die QT-Zeit zu überwachen. Im Falle von Torsade de pointes sollten keine Antiarrhythmika gegeben werden. Es kann ein Herzschrittmacher eingesetzt und i.v. Magnesium verabreicht werden.

- **Allgemeinanästhesie**

Bei Patienten, die eine Allgemeinanästhesie oder eine hoch dosierte Sauerstofftherapie erhalten sollen, ist Vorsicht geboten.

Es wurde über mögliche schwere Komplikationen bei Patienten unter Amiodaron berichtet, die eine Allgemeinanästhesie erhielten: atropinresistente Bradykardie, Hypotonie, Überleitungsstörung, verminderte Herzleistung.

Es wurden einige wenige Fälle von schwerem Atemnotsyndrom bei Erwachsenen beobachtet, in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang, zumeist direkt nach chirurgischen Eingriffen. Hier wurde eine mögliche Wechselwirkung mit hoher Sauerstoffkonzentration vermutet.

#### Einfluss von Amiodaron auf andere Arzneimittel

Amiodaron und/oder sein Metabolit Desethylamiodaron hemmen 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 Wechselwirkungen noch 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**

Die Gabe von Amiodaron PUREN an Patienten, die bereits Digoxin erhalten, führt zu einer Erhöhung der Digoxin-Konzentration im Plasma, was Symptome und Zeichen einer hohen Digoxin-Konzentration nach sich zieht. Klinische, EKG- und biologische Überwachung wird empfohlen und die Digoxin-Dosis sollte halbiert werden. Auch ein Synergieeffekt auf die Herzfrequenz und die atrioventrikuläre Leitung ist möglich.

- **Dabigatran**

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

- **CYP2C9-Substrate**

Amiodaron erhöht die Plasmakonzentration von oralen Antikoagulanzen (Kumarine) und von Phenytoin durch 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 PUREN sollten daher häufigere INR Kontrollen durchgeführt und gegebenenfalls die Dosis der Vitamin-K-Antagonisten angepasst werden.

- **Kumarine**

Die Kumarin-Dosis sollte entsprechend reduziert werden. Eine häufigere Kontrolle der Prothrombinzeit sowohl während als auch nach der Amiodaron-Therapie wird empfohlen.

- *Phenytoin*

Die Phenytoin-Dosis sollte reduziert werden, wenn Zeichen einer Überdosierung (neurologische Symptome) auftreten. Die Plasmakonzentrationen sollten gemessen werden.

- *Antiarrhythmika*

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

• CYP-P4503A4-Substrate

Wenn solche Arzneimittel mit Amiodaron, einem Hemmstoff des CYP3A4, zusammen angewendet werden, kann dies zu höheren Plasmaspiegelkonzentrationen und damit verbunden zu einer erhöhten Toxizität dieser Arzneimittel führen:

- *Ciclosporin*

Die Plasmakonzentration von Ciclosporin kann sich bei gleichzeitiger Gabe um das Zweifache erhöhen. Eventuell ist eine Reduzierung der Ciclosporin-Dosis erforderlich, um die Plasmakonzentration im therapeutischen Bereich zu halten.

- *Fentanyl*

Amiodaron PUREN kann die pharmakologischen Effekte von Fentanyl verstärken und so das Risiko toxischer Wirkungen verstärken.

- *Statine*

Das Risiko von Muskeltoxizität ist erhöht, wenn Amiodaron gleichzeitig mit Statinen verabreicht wird, die durch CYP3A4 metabolisiert werden wie Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin. Bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron wird empfohlen, ein Statin zu verwenden, das nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird.

- Andere von Cytochrom P450 3A4 metabolisierte Arzneimittel sind beispielsweise Lidocain, Tacrolimus, Sildenafil, Fentanyl, Midazolam, Triazolam, Dihydroergotamin, Ergotamin und Colchicin.

• CYP2C6-Substrate

- *Flecainid*

Da Flecainid hauptsächlich von CYP2D6 metabolisiert wird, kann Amiodaron durch Hemmung dieses Isoenzym die Plasmakonzentrationen von Flecainid erhöhen. Es wird empfohlen, die Flecainid-Dosis um 50 % zu senken und die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen zu überwachen. Unter diesen Umständen wird eine Überwachung der Plasmakonzentration dringend angeraten.

Andere Arzneimittelwechselwirkungen mit Amiodaron (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron und Sofosbuvir-haltigen Therapien, die mit oder ohne anderen HCV-DAA (wie Daclatasvir oder Ledipasvir) sind, wird nicht empfohlen, da dies zu schwerer symptomatischer Bradykardie führen kann. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, wird eine Herzüberwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Einfluss anderer Arzneimittel auf Amiodaron

CYP3A4-Inhibitoren und CYP2C8-Inhibitoren haben das Potenzial, die Amiodaron-Metabolisierung zu hemmen und seine Konzentration zu erhöhen.

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

Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4 und kann die Plasmakonzentration von Amiodaron erhöhen. Während der Behandlung mit oralem Amiodaron sollte der Konsum von Grapefruitsaft vermieden werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Schwangerschaft*

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen bezüglich der Sicherheit der Anwendung während der Schwangerschaft vor. Amiodaron und N-Desmethylamiodaron passieren die Plazentaschranke und erreichen im Kind 10-25 % der Plasmakonzentration der Mutter. Als häufigste Komplikationen treten Wachstumsstörungen, Frühgeburten und Funktionsstörungen der Schilddrüse beim Neugeborenen auf. Auch Hypothyreose, Bradykardie und QT-Verlängerung wurden bei Neugeborenen beobachtet. Vereinzelt wurden eine Vergrößerung der Schilddrüse oder Herzgeräusche gefunden. Der Schweregrad der Fehlbildungen scheint nicht erhöht zu sein, es sollte jedoch die Möglichkeit von Herzdefekten berücksichtigt werden. Aufgrund der Jodmenge in Amiodaron sind Auswirkungen auf die Schilddrüse des Fötus möglich. Tierversuche zeigten reproduktionstoxikologische Effekte. Amiodaron 200 mg Tabletten dürfen nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich, weil beispielsweise lebensbedrohliche Arrhythmien auftreten. Frauen mit Kinderwunsch sollten wegen der langen Halbwertszeit von Amiodaronhydrochlorid den Beginn einer Schwangerschaft frühestens ein halbes Jahr nach dem Ende der Therapie planen, um eine Exposition des Kindes in der Frühschwangerschaft zu vermeiden.

##### *Stillzeit*

Es ist erwiesen, dass der Wirkstoff und sein aktiver Metabolit in die Muttermilch übergehen. Wenn eine Behandlung während der Stillzeit erforderlich ist oder wenn Amiodaron während der Schwangerschaft verabreicht wurde, sollte das Stillen ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Fertilität*

Die Behandlung mit Amiodaron ist bei Männern mit Epididymitis assoziiert. In Tierversuchen mit Ratten wurde eine Verringerung der Fertilität beobachtet.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Die Fähigkeit, ein Kraftfahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, kann bei Patienten mit klinischen Symptomen einer durch Amiodaron verursachten Sehstörung beeinträchtigt sein. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 10$ ), häufig ( $\geq 100$ ,  $< 10$ ); gelegentlich ( $\geq 1.000$ ,  $< 100$ ), selten ( $\geq 10.000$ ,  $< 1.000$ ), sehr selten ( $< 10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

###### *Sehr selten:*

- Hämolytische Anämie
- Aplastische Anämie
- Thrombozytopenie

*Nicht bekannt:*

- Neutropenie
- Agranulozytose

Herzerkrankungen:

*Häufig:*

- Bradykardie, generell mittelschwer und dosisabhängig

*Gelegentlich:*

- Beginn oder Verschlimmerung einer Arrhythmie, möglicherweise gefolgt von einem Herzstillstand (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.)
- Überleitungsstörungen (SA-Block, AV-Block verschiedener Grade) (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 Patienten mit gestörter Sinusknotenfunktion und/oder älteren Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

*Nicht bekannt:*

- Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)

Einzelfälle von Kammerflimmern/-flattern wurden beschrieben.

(Zu Verlaufsuntersuchungen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen siehe Abschnitt 4.4.)

Endokrine Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4):

*Häufig:*

- Hypothyreose
- Hyperthyreose, in Einzelfällen mit tödlichem Verlauf

*Sehr selten:*

- Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)

(Zu Verlaufsuntersuchungen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen siehe Abschnitt 4.4.)

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 und nur mit einer Spaltlampenuntersuchung erkennbar sind. Sie können mit farbigen Halos bei grellem Licht oder mit verschwommenem Sehen verbunden sein. Die Mikroablagerungen bestehen aus komplexen Lipidablagerungen und bilden sich in der Regel 6-12 Monate nach Absetzen von Amiodaron zurück. Die Ablagerungen werden als gutartig eingestuft und sind kein Grund für einen Abbruch der Amiodaron-Therapie.

*Sehr selten:*

- Optikusneuropathie und/oder Optikusneuritis, die zur Erblindung führen können (siehe Abschnitt 4.4)

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

##### *Sehr häufig:*

- Gutartige Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Dysgeusie) treten üblicherweise zu Behandlungsbeginn auf und gehen bei Dosisreduzierung zurück

##### *Häufig:*

- Verstopfung

##### *Gelegentlich:*

- Mundtrockenheit
- Bauchschmerzen
- Völlegefühl
- Anorexie

##### *Nicht bekannt:*

- Pankreatitis (akut)

#### Allgemeine Erkrankungen:

##### *Gelegentlich:*

- Müdigkeit

##### *Nicht bekannt:*

- Granulome, einschließlich Knochenmarksgranulome

#### Leber- und Gallenerkrankungen: (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Sehr häufig:*

- Isolierte Erhöhungen der Serumtransaminasen zu Beginn der Therapie, die in der Regel nicht sehr ausgeprägt sind (1,5- bis 3-Fache des Normalwertes). Diese Werte können sich nach Dosisreduzierung oder spontan normalisieren.

##### *Häufig:*

- Akute Lebererkrankung mit erhöhten Serumtransaminasen und/oder Ikterus, einschließlich Leberversagen, mit tödlichem Verlauf in Einzelfällen

##### *Sehr selten:*

- Chronische Lebererkrankung (Pseudo-Alkohol-Hepatitis, Zirrhose), mit tödlichem Verlauf in Einzelfällen

#### Erkrankungen des Immunsystems:

##### *Nicht bekannt:*

- Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem), anaphylaktoide Reaktion

#### Untersuchungen:

##### *Sehr selten:*

- Erhöhter Kreatiningehalt im Blut

#### Erkrankungen des Nervensystems:

##### *Häufig:*

- Extrapiramidaler Tremor, der üblicherweise nach Dosisreduzierung oder Behandlungsabbruch zurückgeht
- Alpträume
- Schlafstörungen

##### *Gelegentlich:*

- Periphere sensorische Neuropathie und/oder Myopathie, gewöhnlich reversibel nach Behandlungsabbruch (*siehe Abschnitt 4.4*).
- Schwindel
- Koordinationsstörungen
- Parästhesien

*Sehr selten:*

- Zerebrale Ataxie, die üblicherweise nach Dosisreduzierung oder Behandlungsabbruch zurückgeht
- Benigne intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri)
- Kopfschmerzen
- Vertigo

*Nicht bekannt:*

- Parkinsonismus
- Parosmie

Psychiatrische Erkrankungen:

*Nicht bekannt:*

- Delirium (einschließlich Verwirrtheit)
- Halluzination

*Gelegentlich:*

- Verminderte Libido

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

*Sehr selten:*

- Epididymoorchitis
- Impotenz

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

*Häufig:*

- Lungentoxizität (Hypersensitivitätspneumonitis, alveolare/interstitielle Pneumonie oder Fibrose, Pleuritis, Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie [BOOP]), mit tödlichem Verlauf im Einzelfall (*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.

*Nicht bekannt:*

- Lungenblutung

(Zu Verlaufsuntersuchungen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen *siehe Abschnitt 4.4.*)

*Sehr selten:*

- Bronchospasmus bei Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz und besonders bei Asthmapatienten, akutes respiratorisches Distress-Syndrom bei Erwachsenen, mit tödlichem Verlauf in Einzelfällen, zumeist direkt nach chirurgischen Eingriffen (mögliche Wechselwirkung mit hoher Sauerstoffkonzentration) (*siehe Abschnitte 4.4 und 4.5*).
- Lungenblutung (es gibt einige Berichte über Lungenblutung, aber die Häufigkeit ist nicht bekannt)

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

#### *Sehr häufig:*

- Fotosensitivität (siehe Abschnitt 4.4)

#### *Häufig:*

- Unter längerer Behandlung mit täglichen hohen Dosen kann es zu schiefergrauer bis schwarzvioletter Hautverfärbung an den Körperpartien kommen, die dem Sonnenlicht ausgesetzt sind (hauptsächlich im Gesicht). Die Verfärbung bildet sich langsam innerhalb 1-4 Jahren nach Abbruch der Therapie langsam zurück.
- Ekzem

#### *Sehr selten:*

- Erythembildung unter Strahlentherapie
- Hautausschläge, meistens unspezifisch
- Exfoliative Dermatitis
- Alopezie

#### *Nicht bekannt:*

- Urtikaria
- Schwere Hautreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), bullöse Dermatitis und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

(Zu vorbeugenden Maßnahmen siehe Abschnitt 4.4)

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

#### *Selten:*

Vorübergehend eingeschränkte Nierenfunktion.

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

#### *Häufig:*

- Muskelschwäche

#### *Nicht bekannt:*

- Lupus-ähnliches Syndrom

### Gefäßerkrankungen:

#### *Sehr selten:*

- Vaskulitis

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

#### *Nicht bekannt:*

- Appetitlosigkeit

### Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

#### *Nicht bekannt:*

- Primäre Transplantatdysfunktion nach Herztransplantation (siehe Abschnitt 4.4).

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

#### Herzrhythmusstörungen

Es wurden Fälle schwerer Bradykardie und Herzblock beobachtet, wenn Sofosbuvir allein oder in Kombination mit Ledipasvir oder Daclatasvir gleichzeitig mit Amiodaron und/oder anderen Arzneimitteln zur Senkung der Herzfrequenz gegeben werden.

### **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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Über akute Überdosierungen mit oralem Amiodaron ist bisher wenig bekannt. Im Allgemeinen ist wegen der besonderen Pharmakokinetik eine Überdosierung erst im Laufe der Langzeittherapie möglich. In wenigen Fällen wurde über Sinusbradykardie, Herzblock, ventrikuläre Tachykardieattacken, Fälle von Torsade de pointes, Kreislaufversagen und Leberschäden berichtet. Die durch Amiodaron verursachte Bradykardie ist atropinresistent. Deshalb ist bei Bedarf eine temporäre Schrittmacherkontrolle erforderlich.

Die Behandlung einer Überdosis erfolgt symptomatisch. Neben generellen unterstützenden Maßnahmen kann eine Magenspülung zur Verringerung der Resorption durchgeführt werden. Der Patient sollte überwacht werden. Wenn eine Bradykardie auftritt, können beta-Adrenostimulanzien oder Glukagon gegeben werden. Es können auch ventrikuläre Tachykardieattacken auftreten, die spontan wieder zurückgehen. Aufgrund der Pharmakokinetik von Amiodaron sollte der Patient ausreichend lange unter besonderer Berücksichtigung der kardialen Situation beobachtet werden. Weder Amiodaron noch seine Metaboliten sind dialysierbar.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Amiodaronhydrochlorid bewirkt eine Hemmung des Kaliumausstroms in der Phase III des Aktionspotenzials im Myokardgewebe und verlängert dadurch selektiv die Repolarisationsdauer und Refraktärperiode des Aktionspotenzials (Klasse-III-Wirkung nach Vaughan Williams). Dies führt zur Unterdrückung von Ektopien und Reentry-Mechanismen ohne Beeinträchtigung der Kontraktionskraft des Myokards.

Amiodaronhydrochlorid ist ein Antiarrhythmikum. Amiodaron verlangsamt die sinuatriale, atriale und nodale Überleitung und erhöht die Refraktärzeit auf atrialer, nodaler und ventrikulärer Ebene, verändert aber die intraventrikuläre Überleitung nicht. Außerdem wird die Leitungsgeschwindigkeit reduziert und die Refraktärzeit in akzessorischen atrioventrikulären Bahnen verlängert.

Die Verlängerung der langsamen diastolischen Depolarisation im Schrittmacherpotenzial führt zu einer Unterdrückung der Automatie im Schrittmachergewebe mit Verlangsamung der Herzfrequenz, die atropinresistent ist.

Amiodaronhydrochlorid zeigt eine dosisabhängige, nicht kompetitive Hemmung der alpha- und betaadrenergen Aktivitäten. Hämodynamisch äußert sich dies in einer koronar- und gefäßdilatorischen Wirkung und ebenso in einer Verbesserung der Sauerstoffbilanz. Amiodaronhydrochlorid weist bei oraler Gabe keinen signifikant negativ inotropen Effekt auf. Bei i. v. Gabe kann es hauptsächlich nach Injektion zu einer Verminderung der Kontraktilität kommen.

Amiodaron hat eine antiadrenerge Wirkung (nicht kompetitive Alpha- und Betablocker). Es hemmt die metabolischen und biochemischen Effekte der Katecholamine auf das Herz und hemmt die Na<sup>+</sup> und K<sup>+</sup> aktivierte ATP-ase.

Amiodaron hat antiischämische und hämodynamische Wirkungen. Es verursacht einen leichten Rückgang des Gefäßwiderstands und eine Senkung der Herzfrequenz, die zu einer Verringerung der Sauerstoffaufnahme führt. Es verursacht eine Steigerung der Herzleistung aufgrund einer direkten Wirkung auf die glatten Muskeln der Myokardarterien. Die Herzleistung wird durch eine Verringerung des Aortendrucks und des Gefäßwiderstands erhalten.

Eine univariate Analyse (EMIAT) zeigt eine geringere Gesamtmortalität unter Amiodaron-Behandlung bei Patienten mit einer Auswurfraction von unter 30 %, mit Arrhythmie im Holter-Monitoring, unter Betablockern und mit erhöhter Herzfrequenz.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es wurden keine kontrollierten Studien durchgeführt.

In veröffentlichten Studien wurde die Sicherheit von Amiodaron bei 1118 Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichen Arrhythmien beurteilt. Folgende Dosierungen wurden in den pädiatrischen Studien verwendet.

Oral:

- Aufsättigungsdosis: 10 bis 20 mg/kg/Tag für 7 bis 10 Tage (bzw. 500 mg/m<sup>2</sup>/Tag, wenn pro Quadratmeter angegeben)
- Erhaltungsdosis: Es sollte die minimale effektive Dosis angewendet werden. Entsprechend dem individuellen Ansprechen kann diese zwischen 5 bis 10 mg/kg/Tag (bzw. 250 mg/m<sup>2</sup>/Tag, wenn pro Quadratmeter angegeben) betragen.

Bei Bedarf kann die orale Therapie gleichzeitig mit der üblichen Aufsättigungsdosis begonnen werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Amiodaron ist stark an Proteine gebunden; seine Halbwertszeit im Plasma liegt gewöhnlich bei etwa 50 Tagen. Aber hier gibt es beträchtliche interindividuelle Schwankungen. Bei einzelnen Patienten wurden Halbwertszeiten zwischen unter 20 Tagen und über 100 Tagen beobachtet. Zu Behandlungsbeginn sollte hoch dosiertes Amiodaron (beispielsweise 600 mg/Tag) gegeben werden, um schnellstmöglich effektive Gewebekonzentrationen zu erreichen. Aufgrund der langen Halbwertszeit des Wirkstoffs ist meistens eine Erhaltungsdosis von nur 200 mg/Tag oder weniger erforderlich. Nach einer Dosisanpassung muss ausreichend Zeit verstreichen, damit ein neues Verteilungsgleichgewicht erreicht werden kann.

Amiodaronhydrochlorid wird nach oraler Gabe zu 50 % im Magen-Darm-Trakt resorbiert. Nach Applikation einer einzelnen Dosis werden Plasmaspiegel nach 3–7 Stunden erreicht. Die Anreicherung der Substanz an ihrem Wirkort bzw. die Aufsättigung des Myokardgewebes ist entscheidend für die therapeutische Wirksamkeit. In Abhängigkeit von der Sättigungsdosierung sind therapeutische Wirkungen im Zeitraum von wenigen Tagen bis zu zwei Wochen zu erwarten.

Nach Injektion wird das Wirkmaximum nach 15 Minuten erreicht. Danach kommt es zu einer Umverteilung ins Gewebe und zu einem schnellen Abfall des Plasmaspiegels innerhalb von 4 Stunden.

Zur Aufsättigung der Gewebespeicher muss die Therapie intravenös oder oral weitergeführt werden.

Die lange Halbwertszeit (interindividuell variiert zwischen 20 und 100 Tagen) ist eine gute Sicherung für Patienten mit potenziell letalen Arrhythmien, da das gelegentliche Auslassen einer Dosis keinen signifikanten Einfluss auf den Schutz durch Amiodaron hat.

Während der Aufsättigung kumuliert die Substanz insbesondere im Fettgewebe.

Es wurden keine kontrollierten Studien an Kindern durchgeführt. In den wenigen veröffentlichten Daten über Kinder und Jugendliche wurde über keine Unterschiede im Vergleich zu Erwachsenen berichtet.

Amiodaron wird hauptsächlich über CYP3A4 und auch über CYP2C8 metabolisiert. Amiodaron und sein Metabolit Desethylamiodaron zeigen *in vitro* das Potenzial, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 und CYP2C8 zu hemmen. Amiodaron und Desethylamiodaron haben auch das Potenzial, einige Transporter wie P-gp und organische Kationen-Transporter (OCT2) zu hemmen (eine Studie zeigt eine 1,1%ige Erhöhung der Konzentration von Kreatinin, einem OCT2-Substrat). *In-vivo*-Daten beschreiben Wechselwirkungen von Amiodaron und CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 und P-gp-Substraten.

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

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

Nach Absetzen wird Amiodaronhydrochlorid noch über mehrere Monate ausgeschieden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es wurden keine kontrollierten Studien bei Kindern durchgeführt.

In den begrenzten, veröffentlichten Daten, die für pädiatrische Patienten verfügbar sind, wurde kein Unterschied zu Erwachsenen festgestellt.

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

#### *Akute Toxizität*

Die akute Toxizität von Amiodaronhydrochlorid scheint relativ niedrig zu sein, und die LD50-Werte liegen über 3 g/kg KG. Klinische Symptome waren beim Hund Erbrechen, bei Nagern ZNS-Effekte (Sedation, Tremor, Krämpfe, Atemstörungen).

#### *Chronische Toxizität/subchronische Toxizität*

Im Rahmen der Untersuchungen zur chronischen Toxizität rief Amiodaronhydrochlorid bei Tieren ähnliche toxische Wirkungen wie beim Menschen hervor. Amiodaronhydrochlorid rief Lungenschäden (Fibrosen, Phospholipidosen; bei Hamster, Ratte und Hund) sowie ZNS-Störungen (bei Ratten) hervor. Für die Auslösung von Lungenschäden scheinen oxidativer Stress und freie Radikale eine wichtige Rolle zu spielen. Ferner rief Amiodaronhydrochlorid bei Ratten Leberschäden hervor. Wirkungen von Amiodaron auf die Serumlipide können indirekt über Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Schilddrüsenhormonen hervorgerufen werden.

#### *Mutagenes und tumorerzeugendes 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 photokarzinogenen Wirkungen. Bisher wurden diese potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen von Amiodaronhydrochlorid nicht experimentell untersucht. Daher ist das photomutagene und photokarzinogene Potenzial von Amiodaron nicht bekannt.

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten verursachte Amiodaron bei klinisch relevanter Exposition einen Anstieg follikulärer Schilddrüsentumore (Adenome und/oder Karzinome) bei beiden Geschlechtern. 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 sind höchstwahrscheinlich durch die Wirkung von Amiodaron auf die Synthese und/oder Freisetzung von Schilddrüsenhormonen bedingt. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist gering.

#### *Reproduktionstoxizität*

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten zeigte Amiodaron potenzielle Nebenwirkungen auf die Fertilität und die postnatale Entwicklung. Amiodaron war in klinisch relevanten Dosen bei Ratten und Kaninchen embryotoxisch, aber nicht teratogen.

Bei männlichen Patienten sind nach längerer Behandlung erhöhte Serumspiegel für LH und FSH gemessen worden, die auf testikuläre Dysfunktionen hindeuten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Lactose-Monohydrat  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)  
Povidon (K-30)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.  
Nach Anbruch der HDPE-Flasche: Nicht über 25 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Amiodaron PUREN Tabletten sind in einer weiß-opaken PVC-Aluminium-Blisterpackung und in einer weiß-opaken HDPE-Flasche mit weiß-opakem Propylenverschluß erhältlich.

#### Packungsgrößen:

*Blisterpackung:* 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90 und 100 Tabletten

*Flasche:* 250 und 500 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

PUREN Pharma GmbH & Co. KG  
Willy-Brandt-Allee 2  
81829 München  
Telefon: 089/558909-0  
Telefax: 089/558909-240

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

99457.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 28.August 2017

## **10. STAND DER INFORMATION**

09.2020

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig