



# amiodura<sup>®</sup> 200 mg Tabletten

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

### *amiodura 200 mg Tabletten*

Wirkstoff: Amiodaronhydrochlorid

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 200 mg Amiodaronhydrochlorid.

Enthält Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

Weiß, runde, konvexe Tablette mit einseitiger Bruchkerbe, Prägung „AM“ und „200“ oberhalb u. unterhalb der Bruchkerbe, „G“ auf der Rückseite.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische und behandlungsbedürftige tachykarde supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen wie z.B.
  - AV-junktionale Tachykardien,
  - supraventrikuläre Tachykardien bei WPW-Syndrom oder
  - paroxysmales Vorhofflimmern.
- Schwerwiegend symptomatische tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen.

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

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Einstellung auf das Antiarrhythmikum bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen bedarf einer sorgfältigen kardiologischen Überwachung und darf nur bei Vorhandensein einer kardiologischen Notfallausrüstung sowie der Möglichkeit einer Monitorkontrolle erfolgen. Während der Behandlung sollten in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen 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.

Als Sättigungsdosis 8 - 10 Tage lang 600 mg Amiodaronhydrochlorid (entsprechend 3 Tabletten *amiodura 200 mg*) pro Tag; in einigen Fällen können Dosierungen bis zu 1200 mg Amiodaronhydrochlorid (entsprechend 6 Tabletten *amiodura 200 mg*) pro Tag erforderlich werden.

Anschließend Reduzierung auf eine Erhaltungsdosis, die im Allgemeinen 200 mg Amiodaronhydrochlorid (entsprechend 1 Tablette *amiodura 200 mg*) während 5 Tagen pro Woche beträgt.

Bei einigen Fällen sind während der Dauertherapie höhere Dosierungen von 200 bis 600 mg Amiodaronhydrochlorid (entsprechend 1 - 3 Tabletten *amiodura 200 mg*) pro Tag erforderlich.

### Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Amiodaron bei Kindern ist nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben.

Bei der Behandlung von Kindern sollte die Dosis entsprechend der Körperoberfläche bzw. dem Körpergewicht angepasst werden.

### Besonderer Hinweis:

Da die meisten Nebenwirkungen dosisabhängig sind, sollte die niedrigste effektive Erhaltungsdosis verabreicht werden.

### Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sollen während oder nach einer Mahlzeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Die Anwendungsdauer bestimmt der behandelnde Arzt.

### 4.3 Gegenanzeigen

*amiodura 200 mg* darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Sinusbradykardie (weniger als 55 Pulsschläge pro Minute)
- allen Formen einer Leitungsverzögerung (sinuaurikuläre und nodale Leitungsverzögerung) einschließlich Syndrom des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades sowie bi- und trifaszikuläre Blöcke, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt ist (Gefahr eines Sinusknotenstillstands)
- Schilddrüsenerkrankungen
- vorbestehender QT-Verlängerung
- Hypokaliämie
- Jodallergien
- gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern

- gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die „Torsades de pointes“ auslösen können (siehe auch unter Punkt 4.5. „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln“)

- gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin in einer Tagesdosis > 20 mg.

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Daten der SEARCH-Studie belegen bei kombinierter Anwendung von Amiodaron und Simvastatin ein erhöhtes Myopathie-/Rhabdomyolysierisiko, 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 sollte daher mit besonderer Sorgfalt gestellt werden. Da lediglich bei einer kombinierten Tagesdosis von Amiodaron und Simvastatin in niedriger Tagesdosis von ≤ 20 mg angenehm werden kann, dass kein Myopathie-/Rhabdomyolysierisiko besteht, ist diese Simvastatin-Dosis nicht zu überschreiten.

Andere Statine als Simvastatin sollten bei gleichzeitiger Therapie mit Amiodaron in niedriger Dosis eingesetzt werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactase-Malabsorption sollten *amiodura 200 mg* nicht einnehmen.

### Vorbeugende Maßnahmen

#### Augen:

Während der Behandlung mit *amiodura 200 mg* sind regelmäßige augenärztliche Untersuchungen, einschließlich Funduskopie und Untersuchungen mittels Spaltlampe, angezeigt (siehe auch unter Punkt 4.8).

#### Haut:

Unter der Therapie mit *amiodura 200 mg* sollte Sonnenbestrahlung vermieden werden; dies gilt auch für UV-Licht-Anwendungen und Solarien. Wenn dies nicht möglich sein sollte, sind die unbedeckten Hautpartien, besonders das Gesicht, durch eine Lichtschutzsalbe mit hohem Lichtschutzfaktor zu schützen. Auch nach Absetzen von *amiodura 200 mg* ist ein Lichtschutz noch für einige Zeit erforderlich.

#### Schilddrüse:

Aufgrund des Risikos, unter der Behandlung mit *amiodura 200 mg* eine Schilddrüsenfunktionsstörung (Hyper- oder Hypothyreose) zu entwickeln, sollten vor Behandlungsbeginn Schilddrüsenfunktionsuntersuchungen durchgeführt werden.

# amiodura® 200 mg Tabletten



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.

**amiodura 200 mg** hemmt die Umwandlung von Thyroxin (T<sub>4</sub>) in Trijodthyronin (T<sub>3</sub>) und kann zu erhöhten T<sub>4</sub>-Werten sowie zu verminderten T<sub>3</sub>-Werten bei klinisch unauffälligen (euthyreoten) Patienten führen. Diese Befundkonstellation allein sollte nicht zu einem Therapieabbruch führen.

Die klinische Diagnose einer Hypothyreose wird bestätigt durch Nachweis eines deutlich erhöhten ultrasensitiven TSH sowie eines verminderten T<sub>4</sub>. 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 L-Thyroxin begonnen werden. In Einzelfällen kann ein Absetzen von **amiodura 200 mg** erforderlich werden.

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

Bei Nachweis einer Hyperthyreose sollte - sofern möglich - die Dosis reduziert oder **amiodura 200 mg** abgesetzt sowie in schweren Fällen eine Behandlung mit Thyreostatika, Betarezeptorenblockern und/oder Kortikosteroiden begonnen werden.

Wegen seines Jodgehaltes verfälscht **amiodura 200 mg** klassische Schilddrüsentests (Jodbindungstests).

#### Lunge:

Unter der Behandlung mit **amiodura 200 mg** besteht das Risiko, schwere entzündliche Lungenerkrankungen (Hypersensitivitäts-Pneumonitis, alveoläre oder interstitielle Pneumonitis) zu entwickeln. Daher sollten vor Behandlungsbeginn eine Thorax-Röntgenuntersuchung sowie ein Lungenfunktionstest durchgeführt werden.

Im weiteren Behandlungsverlauf sollten diese Untersuchungen in Abständen von ca. 3 - 6 Monaten wiederholt werden.

Ebenso sollten diese Untersuchungen bei Auftreten von Atembeschwerden (Symptom möglicher lungentoxischer Wirkung) durchgeführt werden.

Bei Patienten mit schweren Lungenerkrankungen ist die Lungenfunktion ggf. häufiger zu kontrollieren, da diese Patienten bei Auftreten lungentoxischer Wirkungen eine schlechtere Prognose haben.

Bei Nachweis einer Hypersensitivitäts-Pneumonitis ist **amiodura 200 mg** sofort abzusetzen und eine Behandlung mit Kortikosteroiden zu beginnen.

Bei Nachweis einer alveolären/interstitiellen Pneumonie sollte eine Behandlung mit Kortikosteroiden erfolgen und die Dosis reduziert werden oder - falls möglich - **amiodura 200 mg** abgesetzt werden.

#### Leber:

Insbesondere unter höherer Dosierung sollten regelmäßige Kontrollen der Leberwerte erfolgen.

Bei andauernden klinisch relevant erhöhten Leberenzymen, cholestatischem Ikterus oder Hepatomegalie sollte ein Absetzen von **amiodura 200 mg** in Betracht gezogen werden.

#### Herz/Kreislauf:

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 **amiodura 200 mg**. Bei einer übermäßigen QT-Verlängerung besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von „Torsades de pointes“.

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

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

- MAO-Hemmer
- Antiarrhythmika der Klassen I und III und nicht antiarrhythmische Substanzen:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse I (insbesondere chinidin-ähnliche 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 „Torsades de pointes“.

**Die gleichzeitige Behandlung mit den folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen:**

#### Betarezeptorenblocker und Calciumkanalblocker:

Bei gleichzeitiger Anwendung von **amiodura 200 mg** und Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazem-Typ oder

Betarezeptorenblockern kann es zu einer exzessiven Bradykardie, zu höhergradigen atrioventrikulären Überleitungsstörungen und zu einer additiven kardio-depressiven Wirkung kommen.

#### Laxanzien, die Hypokaliämien auslösen können:

Laxanzien, die Hypokaliämien verursachen können, erhöhen das Risiko, Torsade de pointes auszulösen. In Kombination mit **amiodura 200 mg** sollten deshalb andere Laxanzien verwendet werden.

#### Arzneimittel, die Hypokaliämien auslösen können:

Bei gleichzeitiger Gabe kaliumausschwemmender Diuretika (z. B. Hydrochlorothiazid, Furosemid), systemischer Kortikosteroide, Tetracosactid oder Amphotericin B i.v. und **amiodura 200 mg** besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten hypokaliämisch induzierter Herzrhythmusstörungen (einschließlich „Torsades de pointes“). Um Hypokaliämien vorzubeugen, sollte das QT-Intervall beobachtet werden. Im Falle von Torsade de pointes sollen keine Antiarrhythmika gegeben werden.

#### Fluorochinolone:

Bei Patienten, die mit Amiodaron behandelt werden, sollte die Verabreichung von Fluorochinolonen vermieden werden.

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

#### Orale Antikoagulantien:

**amiodura 200 mg** kann zu einer Verstärkung des gerinnungshemmenden Effektes von Vitamin-K-Antagonisten (Dicoumarol, Phenprocoumon und Warfarin) 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.

Während und nach der Behandlung mit **amiodura 200 mg** sollten daher häufigere INR-Kontrollen durchgeführt und ggf. die Dosis der Vitamin-K-Antagonisten angepasst werden.

#### Digitalis:

Bei gleichzeitiger Gabe von **amiodura 200 mg** und herzwirksamen Glykosiden kann es zu Störungen der Automatie (exzessive Bradykardie) und der atrioventrikulären Überleitung aufgrund der synergistischen Wirkung beider Präparate kommen.

Bei gleichzeitiger Gabe von **amiodura 200 mg** und Digoxin kann es zu einer Erhöhung des Digoxin-Serumspiegels (aufgrund einer erniedrigten Digoxin-Clearance) kommen.

Daher sollte bei diesen Patienten auf Symptome einer Digitalis-Überdosierung geachtet werden und vorsorglich die Digoxin-Plasmaspiegel bestimmt werden. Falls notwendig sollte eine Dosisanpassung erfolgen.

#### Aniarrhythmika:

**amiodura 200 mg** kann die Plasmaspiegel anderer Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Procainamid, Flecainid) erhöhen. Die Plasmakonzentration von Flecainid wird von **amiodura 200 mg** durch Hemmung von Cytochrom P450 2D6 erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung mit **amiodura 200 mg** sollte die Flecainid-Dosis deshalb angepasst werden.

#### Phenytoin:

**amiodura 200 mg** 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 sollte, sobald entsprechende Symptome auftreten, die Phenytoin-Dosis reduziert werden. Gegebenenfalls sollten die Phenytoin-Plasmaspiegel bestimmt werden.

#### Durch Cytochrom P450 3A4 metabolisierte Arzneimittel:

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

- **Ciclosporin:** **amiodura 200 mg** kann die Ciclosporin-Serumspiegel erhöhen und die Clearance von Ciclosporin um über 50 % vermindern. Daher sollte bei gleichzeitiger Gabe eine Dosisanpassung von Ciclosporin erfolgen.
- **Fentanyl:** **amiodura 200 mg** kann die pharmakologischen Effekte von Fentanyl verstärken und so das Risiko toxischer Wirkungen verstärken.
- **Simvastatin:** Bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron und Simvastatin in höheren Dosen ist das Risiko einer Myopathie/ Rhabdomyolyse erhöht. Daher sollte die Dosis von 20 mg Simvastation pro Tag nicht überschritten werden.
- **Andere von Cytochrom P450 3A4 metabolisierte Arzneimittel:** Lidocain, Tacrolimus, Sildenafil, Midazolam, Triazolam, Dihydroergotamin, Ergotamin und Statine.

#### Allgemeinnarkose:

Bei Patienten unter Behandlung mit **amiodura 200 mg**, die sich einer Allge-

meinnarkose unterzogen, wurden selten Fälle von atropinresistenter Bradykardie, Blutdruckabfall, Überleitungsstörungen und reduziertem Herzminutenvolumen beobachtet.

Vereinzelt treten schwere respiratorische Komplikationen (Schocklunge, ARDS), in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang, zu meist direkt nach chirurgischen Eingriffen, auf.

Es wurde eine mögliche Verstärkung des toxischen Effektes der Sauerstoffkonzentration vermutet.

Vor chirurgischen Eingriffen sollte daher der Anästhesist über die **amiodura 200 mg**-Therapie informiert werden.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Über die Sicherheit einer Anwendung in der Schwangerschaft liegen unzureichende Erfahrungen vor. Amiodaronhydrochlorid und N-Demethylamiodaron passieren die Plazenta und erreichen im Kind 10 - 25 % der maternalen Plasmakonzentration. Als häufigste Komplikationen treten Wachstumsstörungen, Frühgeburten und Funktionsstörungen der Schilddrüse beim Neugeborenen auf. Hypothyreodismus, 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 sollte jedoch die Möglichkeit von Herzdefekten berücksichtigt werden. 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.

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, sollte nicht gestillt werden.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von

Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird.

Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 Behandelte von 10
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten:	Weniger als 1 Behandelte von 10 000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### Augenerkrankungen:

**Sehr häufig:** Mikroablagerungen an der Vorderfläche der Hornhaut des Auges finden sich bei fast allen Patienten, sind üblicherweise auf die Region unterhalb der Pupille begrenzt und können gelegentlich zu Sehstörungen (Schleiersehen, Farbhöfe um Lichtquellen) führen. Die Mikroablagerungen bestehen aus komplexen Lipidablagerungen und bilden sich in der Regel 6 - 12 Monate nach Absetzen von **amiodura 200 mg** zurück.

**Sehr selten:** Optikusneuropathie und/oder Optikusneuritis, die zu permanenter Blindheit führen kann.

Während der Behandlung mit **amiodura 200 mg** sind daher regelmäßige augenärztliche Untersuchungen, einschließlich Funduskopie und Untersuchungen mittels Spaltlampe, angezeigt.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

**Sehr häufig:** Photosensibilisierung mit erhöhter Sonnenbrandneigung, die zu Erythem und Hautausschlag führen kann.

**Häufig:** Unter längerer Behandlung kann es, vor allem an den Körperpartien, die dem Sonnenlicht ausgesetzt sind, zu einer Hyperpigmentierung mit schwarzvioletter bis schiefergrauer Hautverfärbung (Pseudozyanose) kommen.

Die Verfärbung bildet sich langsam innerhalb 1 - 4 Jahren nach Absetzen des Präparates zurück.

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

## amiodura® 200 mg Tabletten



(Zu vorbeugenden Maßnahmen siehe auch unter Punkt 4.4)

Endokrine Erkrankungen:

**amiodura 200 mg** hemmt die Umwandlung von Thyroxin (T<sub>4</sub>) in Trijodthyronin (T<sub>3</sub>) und kann zu erhöhten T<sub>4</sub>-Werten sowie zu verminderten T<sub>3</sub>-Werten bei klinisch unauffälligen (euthyreoten) Patienten führen.

*Häufig:* Schilddrüsenfunktionsstörungen (Hyper- oder Hypothyreose).

Die folgenden Symptome können Hinweis auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung sein:

*Bei Hypothyreose:* Gewichtszunahme, Kälteempfindlichkeit, Abgeschlagenheit, eine über den unter **amiodura 200 mg** zu erwartenden Effekt hinausgehende extreme Bradykardie.

*Bei Hyperthyreose:* Gewichtsverlust, Tachykardie, Tremor, Nervosität, vermehrtes Schwitzen und Wärmetoleranz, Wiederauftreten von Arrhythmien oder Angina pectoris, Herzinsuffizienz.

Schwere Hyperthyreosen, in Einzelfällen mit tödlichem Verlauf, wurden beschrieben.

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

(Zu Verlaufsuntersuchungen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen siehe auch unter Punkt 4.4)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum:

*Häufig:* Infolge der Lungentoxizität von **amiodura 200 mg** können atypische Pneumonien als Ausdruck einer Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitäts-Pneumonitis), alveoläre oder interstitielle Pneumonien oder Fibrosen, Pleuritis, Bronchiolitis obliterans mit Pneumonie/ BOOP auftreten.

Einzelfälle mit tödlichem Verlauf wurden berichtet.

Nichtproduktiver Husten und Atemnot sind häufig erste Anzeichen der vorgenannten Lungenveränderungen. Des Weiteren können Gewichtsverlust, Fieber, Schwächegefühl auftreten.

Bei frühzeitigem Absetzen von **amiodura 200 mg** bilden sich die oben beschriebenen Lungenveränderungen in der Regel zurück.

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

Zumeist nach chirurgischen Eingriffen traten einige Fälle von Schocklunge

(ARDS) auf, die in Einzelfällen tödlich verliefen (mögliche Interaktion mit hoher Sauerstoffkonzentration).

*nicht bekannt:* Lungenblutung

(Zu Verlaufsuntersuchungen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen siehe auch unter Punkt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

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

*Gelegentlich:* Bauchschmerzen, Völlegefühl, Verstopfung und Anorexie.

Leber- und Gallenerkrankungen:

*Sehr häufig:* Isolierte Erhöhungen der Serumtransaminasen zu Beginn der Therapie, die in der Regel nicht sehr ausgeprägt sind (1,5 – 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 Lebersversagen mit in Einzelfällen tödlichem Verlauf.

*Sehr selten:* Chronische Leberkrankheiten (in Einzelfällen mit tödlichem Verlauf), Leberzirrhose.

Bei andauernden klinisch relevant erhöhten Leberenzymen, cholestatischem Ikterus oder Hepatomegalie sollte ein Absetzen von **amiodura 200 mg** in Betracht gezogen werden.

Herzkrankungen:

*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 Herzfähigkeit 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)

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

Einzelfälle von Torsade de pointes und Kammerflimmern-/flattern wurden beschrieben.

Im EKG zeigen sich folgende Veränderungen: QT-Verlängerung, Auftreten einer U-Welle, Verlängerung oder Deformierung der T-Welle.

Erkrankungen des Immunsystems:

*nicht bekannt:* Angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem).

Erkrankungen des Nervensystems:

*Häufig:* Extrapiramidaler Tremor, Albträume, Schlafstörungen.

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

*Sehr selten:* Benigne intrakraniale Drucksteigerungen (Pseudotumor cerebri), zerebrale Ataxie, Kopfschmerzen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

*Sehr selten:* Epididymitis, Impotenz, verminderte Libido.

Gefäßkrankungen:

*Sehr selten:* Vaskulitis.

Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen:

*Häufig:* Muskelschwäche.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

*Selten:* Vorübergehend eingeschränkte Nierenfunktion.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

*Sehr selten:* Thrombozytopenie, hämolytische oder aplastische Anämie, erhöhter Kreatiningehalt des Blutes.

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 **amiodura 200 mg** ist bisher wenig bekannt. Im Allgemeinen ist wegen der besonderen Pharmakokinetik eine Überdosierung erst im Laufe der Langzeittherapie möglich.

Die Symptome beschränken sich gewöhnlich auf eine Sinusbradykardie, sinuaurikuläre und nodale Reizleitungs-

störungen sowie spontan sistierende Tachykardien. Die durch **amiodura 200 mg** verursachte Bradykardie ist atropinresistent. Deshalb ist bei Bedarf eine temporäre Schrittmacherkontrolle erforderlich.

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

Weder Amiodaronhydrochlorid noch seine Metaboliten sind dialysierbar.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum Klasse III  
ATC-Code: C01BD01

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

Amiodaronhydrochlorid reduziert die Leitungsgeschwindigkeit und verlängert die Refraktärzeit in akzessorischen atrioventrikulären Bahnen.

Die Verlängerung der langsamen diastolischen Depolarisation im Schrittmacherpotential führt zu einer Unterdrückung der Automatie im Schrittmachergewebe mit Verlangsamung der Herzfrequenz, die Atropin-resistent ist.

Amiodaronhydrochlorid zeigt eine dosisabhängige, nicht kompetitive Hemmung der alpha- und beta-adrenergen Aktivitäten. Häodynamisch äußert sich dies in einer koronar- und gefäßdilatatorischen 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.

#### Kinder und Jugendliche

Es wurden keine kontrollierten Studien bei Kindern durchgeführt. In den veröffentlichten Studien wurde die Unbedenklichkeit von Amiodaron bei 1118 pädiatrischen Patienten mit unterschiedlichen Arrhythmien untersucht.

Die folgenden Dosierungen wurden in den klinischen Studien bei Kindern angewendet:

#### Oral:

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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.

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

Während der Aufsättigung kumuliert die Substanz insbesondere im Fettgewebe.

Der Steady state wird innerhalb eines Zeitraumes von einem bis zu mehreren Monaten erreicht.

Aufgrund dieser Charakteristika sollte die empfohlene Aufsättigungsdosis verabreicht werden, um eine schnelle Gewebesättigung zu erreichen, die Voraussetzung für die therapeutische Wirksamkeit ist.

Der Hauptausscheidungsweg geht über die Leber (CYP3A4-Enzymsystem) 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

#### a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Amiodaronhydrochlorid scheint relativ niedrig zu sein, und die LD<sub>50</sub>-Werte liegen über 3 g/kg KG. Klinische Symptome waren beim Hund Erbrechen, bei Nagern ZNS-Effekte (Sedation, Tremor, Krämpfe, Atemstörungen).

#### b) 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 Serum-Lipide können indirekt über Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Schilddrüsenhormonen hervorgerufen werden.

#### c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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 potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen von Amiodaronhydrochlorid nicht experimentell untersucht. Daher ist das photomutagene und photokarzinogene Potential von Amiodaron nicht bekannt.

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten verursachte Amiodaron einen Anstieg follikulärer Schilddrüsentumoren (Adenome und/oder Karzinome) bei beiden Geschlechtern in klinisch relevantem Ausmaß. Da die Befunde zur Mutagenität negativ waren, wird eher ein epigenetischer als ein genotoxischer Mechanismus für diese Art der Tumorinduktion angenommen. Bei Mäusen wurden

# amiodura® 200 mg Tabletten



keine Karzinome aber eine dosisabhängige follikuläre Schilddrüsenhyperplasie beobachtet. Diese Effekte auf die Schilddrüse von Ratten und Mäusen beruhen höchstwahrscheinlich auf der Wirkung von Amiodaron auf die Synthese und/oder Freisetzung von Schilddrüsenhormonen. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist gering.

#### d) Reproduktionstoxizität

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; Talkum; mikrokristalline Cellulose; Crospovidon (Ph. Eur.); Povidon K29-32; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); hochdisperses Siliciumdioxid.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtshinweise für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium-Blister.

Originalpackungen mit

20 Tabletten

50 Tabletten

100 Tabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH

Postfach 10 06 35

64206 Darmstadt

Telefon: (06151)95 12-0

Telefax: (06151)95 12-471

E-Mail: [info@mylan.de](mailto:info@mylan.de)

[www.mylan-dura.de](http://www.mylan-dura.de)

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:

06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

41000.00.00

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

27.04.1998 / 08.12.2009

## 10. STAND DER INFORMATION

April 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## Zusätzliche Angaben der Firma Mylan dura GmbH zur Bioverfügbarkeit von *amiodura*® 200 mg Tabletten

### Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1989 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 gesunden Probanden (m) ergab nach einmaliger Einnahme von 2 Tabletten *amiodura 200 mg* (400 mg Amiodaronhydrochlorid) im Vergleich zum Referenzpräparat:

	<i>amiodura 200 mg</i>	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration ( $c_{max}$ ) [ng/ml]:	391,97 ± 215,12	398,43 ± 224,93
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ ) [h]	5,43 ± 1,71	5,48 ± 1,70
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ( $AUC_{0-inf}$ ) [ng*h/ml]	8380,01 ± 3553,40	8478,80 ± 4099,82

Angaben der Werte als Mittelwert und Streubreite.

Abbildung 1: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

