

Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 200 mg Amiodaronhydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißerunde Tabletten mit einer Bruchkerbe und den Einprägungen „AM“ und „200“ auf der einen Seite.

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.

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

Schwerwiegende, symptomatische, tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen. Hierbei ist zu beachten, dass auf eine Therapie mit Betarezeptorenblockern nicht zugunsten einer Therapie mit Amiodaron verzichtet werden sollte.

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 Notfalleinrichtung sowie der Möglichkeit einer Monitorkontrolle erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Dosierung mit Einzel- und Tagesangaben

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

Anschließend Reduzierung auf eine **Erhaltungsdosis**, die im Allgemeinen 200 mg Amiodaronhydrochlorid (entsprechend 1 Tablette *Amiodaron-ratiopharm[®] 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 *Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg*) pro Tag erforderlich.

Besonderer Hinweis:

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

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Amiodaron bei Kindern sind nicht nachgewiesen.

Zurzeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 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 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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Sinusbradykardie (weniger als 55 Pulsschläge pro Minute),
- alle 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,
- vorbestehende QT-Verlängerung,
- Hypokaliämie,
- Iodallergien,
- anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem (hereditär oder idiopathisch, z. B. infolge einer früheren Amiodaron-Therapie),
- gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern,
- gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die Torsade de pointes auslösen können (siehe Abschnitt 4.5),
- Schwangerschaft, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (siehe Abschnitt 4.6),
- 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.

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 (siehe Abschnitt 4.5)

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

Amiodaron sollte nur bei mit sofosbuvirhaltigen Behandlungsregimen behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.

Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

ratiopharm

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

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

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

Hyperthyreose (siehe Abschnitte „Vorsichtsmaßnahmen“ und 4.8)

Während der Therapie oder bis zu einigen Monaten nach Absetzen der Amiodaron-Therapie kann eine Hyperthyreose auftreten. Die folgenden, normalerweise leichten Symptome sollten durch den Arzt beachtet werden:

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 T₃- und T₄-Werte bestätigt.

Bei Nachweis einer Hyperthyreose sollte Amiodaron 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.

Lunge (siehe Abschnitt 4.8)

Unter der 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. Des Weiteren können Gewichtsverlust, Fieber und Schwächegefühl auftreten.

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 gegebenenfalls häufiger zu kontrollieren, da diese Patienten bei Auftreten lungentoxischer Wirkungen eine schlechtere Prognose haben.

Bei Nachweis einer Hypersensitivitäts-Pneumonitis ist Amiodaron 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 - Amiodaron abgesetzt werden.

Bei frühzeitigem Absetzen von Amiodaron bildet sich eine interstitielle Pneumonie in der Regel zurück.

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

Leber (siehe Abschnitt 4.8)

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 schwerer hepatozellulärer Insuffizienz oder Leberversagen, in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang) und chronische Lebererkrankungen können unter Anwendung der oralen und intravenösen Darreichungsform von Amiodaron auftreten (bei der intravenösen Verabreichung bereits innerhalb der ersten 24 Stunden).

Daher 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 Amiodaron-Therapie 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.

Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

ratiopharm

Schwere bullöse Hautreaktionen (siehe Abschnitt 4.8)

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

Neuromuskuläre Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.8)

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

Augen (siehe Abschnitt 4.8)

Während der Behandlung mit Amiodaron sind regelmäßige augenärztliche Untersuchungen, einschließlich Funduskopie und Untersuchungen mittels Spaltlampe, angezeigt.

Bei verschwommenem Sehen oder vermindertem Sehvermögen sollte umgehend eine komplette augenärztliche Untersuchung einschließlich Funduskopie durchgeführt werden.

Beim Auftreten einer Optikusneuropathie und/oder einer Optikusneuritis ist das Absetzen von Amiodaron erforderlich, da die Gefahr einer Progression, möglicherweise bis zur Erblindung, besteht.

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.

Zu Vor- und Verlaufsuntersuchungen der Lunge siehe „Warnhinweise“ unter Abschnitt 4.4.

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.

Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

ratiopharm

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.

Wegen seines Iodgehaltes verfälscht Amiodaron klassische Schilddrüsentests (Iodbindungstests).

Haut

Unter der Therapie mit Amiodaron 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 Amiodaron ist ein Lichtschutz noch für einige Zeit erforderlich.

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.

Sonstiger Bestandteil Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige 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 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 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, sollte 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 sollten 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). Eine Hypokaliämie muss vermieden (und korrigiert) werden. Das QT-Intervall sollte beobachtet werden. Im Falle von Torsade de pointes sollen keine Antiarrhythmika gegeben werden.

Allgemeinnarkose

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

Sehr selten treten 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.

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

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 dessen 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 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.

– **Antiarrhythmika**

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

– **CYP2D6-Substrate**

Flecainid

Die Plasmakonzentration von Flecainid wird von Amiodaron durch Hemmung von CYP2D6 erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Amiodaron sollte die Flecainid-Dosis deshalb angepasst werden.

– **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 sollte bei gleichzeitiger Gabe eine Dosisanpassung von Ciclosporin erfolgen.

Fentanyl

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

Statine

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

Andere von CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel

Beispiele solcher Arzneimittel sind Lidocain, Sirolimus, Tacrolimus, Sildenafil, Midazolam, Triazolam, Dihydroergotamin, Ergotamin und Colchicin.

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 und sofosbuvirhaltigen Behandlungsregimen kann zu einer schwerwiegenden symptomatischen Bradykardie führen.

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

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 Kind 10-25 % der maternalen Plasmakonzentration. Als häufigste Komplikationen treten Wachstumsstörungen, Frühgeburten und Funktionsstörungen der Schilddrüse beim Neugeborenen auf. 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 sollte jedoch die Möglichkeit von Herzdefekten berücksichtigt werden. Amiodaron darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. 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.

Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

ratiopharm

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.

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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 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, hämolytische oder aplastische Anämie.

Nicht bekannt:

Neutropenie, Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt:

Angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem), anaphylaktoide Reaktion, anaphylaktische Reaktion, 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).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt:

Verminderter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:

Verminderte Libido

Nicht bekannt:

Delirium (einschließlich Verwirrtheit), Halluzination.

Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

ratiopharm

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

Extrapyramidaler Tremor, Alpträume, Schlafstörungen.

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:

Optikusneuropathie und/oder Optikusneuritis, die zu permanenter Blindheit führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

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 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).

Gefäßkrankungen

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).

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.

Sehr selten:

Bronchospasmus bei Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz und besonders bei Asthmapatienten.

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

Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

ratiopharmNicht bekannt:Lungenblutung

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

Erkrankungen des GastrointestinaltraktsSehr häufig:

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

Häufig:ObstipationGelegentlich:

Bauchschmerzen, Völlegefühl, Mundtrockenheit und Anorexie.

Nicht bekannt:Pankreatitis (akut)**Leber- und Gallenerkrankungen**Sehr häufig:

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

Häufig:

Akute 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 UnterhautgewebesSehr 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 von 1-4 Jahren nach Absetzen des Präparates zurück.

Sehr selten:

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

Nicht bekannt:

Urtikaria, schwere Hautreaktionen, teilweise mit tödlichem Verlauf, wie toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), bullöse Dermatitis, Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).

(Zu vorbeugenden Maßnahmen siehe Abschnitt 4.4.)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und KnochenkrankungenHäufig:MuskelschwächeNicht bekannt:Lupus-ähnliches Syndrom

Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

ratiopharm

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

Gelegentlich:

Müdigkeit

Nicht bekannt:

Granulome, einschließlich Knochenmarksgranulome.

Untersuchungen

Sehr selten:

Erhöhter Serumkreatiningehalt

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

4.9 Überdosierung

Über akute Überdosierungen mit Amiodaron 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 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.

Eine Behandlung erfolgt symptomatisch. 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 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 reduziert die Leitungsgeschwindigkeit und verlängert die Refraktärzeit in akzessorischen atrioventrikulären Bahnen.

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

Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

ratiopharm

Amiodaronhydrochlorid zeigt eine dosisabhängige, nicht kompetitive Hemmung der alpha- und beta-adrenergen 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.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine kontrollierten Studien bei Kindern durchgeführt.

In den veröffentlichten Studien wurde die Unbedenklichkeit von Amiodaron bei 1.118 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/m²/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 betragen (oder 250 mg/m²/Tag, wenn pro Quadratmeter angegeben).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Amiodaron wird hauptsächlich über CYP3A4 und auch über CYP2C8 metabolisiert.

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

Amiodaronhydrochlorid wird nach oraler Gabe zu 50 % im Magen-Darm-Trakt resorbiert. Nach Applikation einer einzelnen Dosis werden Plasmaspiegelspitzen 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 2 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 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).

Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

ratiopharm

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 Amiodaronhydrochlorid auf die Serum-Lipide 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 DNA (Photomutagenität) und nachfolgenden photokanzerogenen Wirkungen. Bisher wurden diese potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen von Amiodaronhydrochlorid nicht experimentell untersucht. Daher ist das photomutagene und photokarzinogene Potenzial von Amiodaronhydrochlorid nicht bekannt.

In einer 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten verursachte Amiodaron einen Anstieg follikulärer Schilddrüsentumoren (Adenome und/oder Karzinome) bei beiden Geschlechtern bei klinisch relevanter Exposition. Da die Befunde zur Mutagenität negativ waren, wird eher ein epigenetischer als ein genotoxischer Mechanismus für diese Art der Tumorinduktion angenommen. Bei Mäusen wurden keine Karzinome aber eine dosisabhängige follikuläre Schilddrüsenhyperplasie beobachtet. Diese Effekte auf die Schilddrüse von Ratten und Mäusen beruhen höchstwahrscheinlich auf der Wirkung von Amiodaron auf die Synthese und/oder Freisetzung von Schilddrüsenhormonen. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist gering.

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
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Crospovidon
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Es stehen folgende Blisterpackungen zur Verfügung:
20 Tabletten
50 Tabletten
100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

ratiopharm

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

38165.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Juli 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. August 2007

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

– Amiodaron-ratiopharm[®] 100 mg Tabletten

Für Amiodaron-ratiopharm[®] 100 mg Tabletten wurde keine aktuelle Bioverfügbarkeitsuntersuchung durchgeführt. Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung von Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten dokumentiert. Es darf hier gemäß CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit /Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen dem wirksamen Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

– Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten

Für Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten wurde im Jahr 1989 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Amiodaron nach Einmalgabe von 2 Tabletten Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat:

	Amiodaron-ratiopharm[®] 200 mg Tabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	391,97 ± 215,16	398,43 ± 224,93
t _{max} [h]	5,43 ± 1,71	5,48 ± 1,70
AUC [h x ng/ml]	8380,01 ± 3553,40	8478,80 ± 4099,82

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

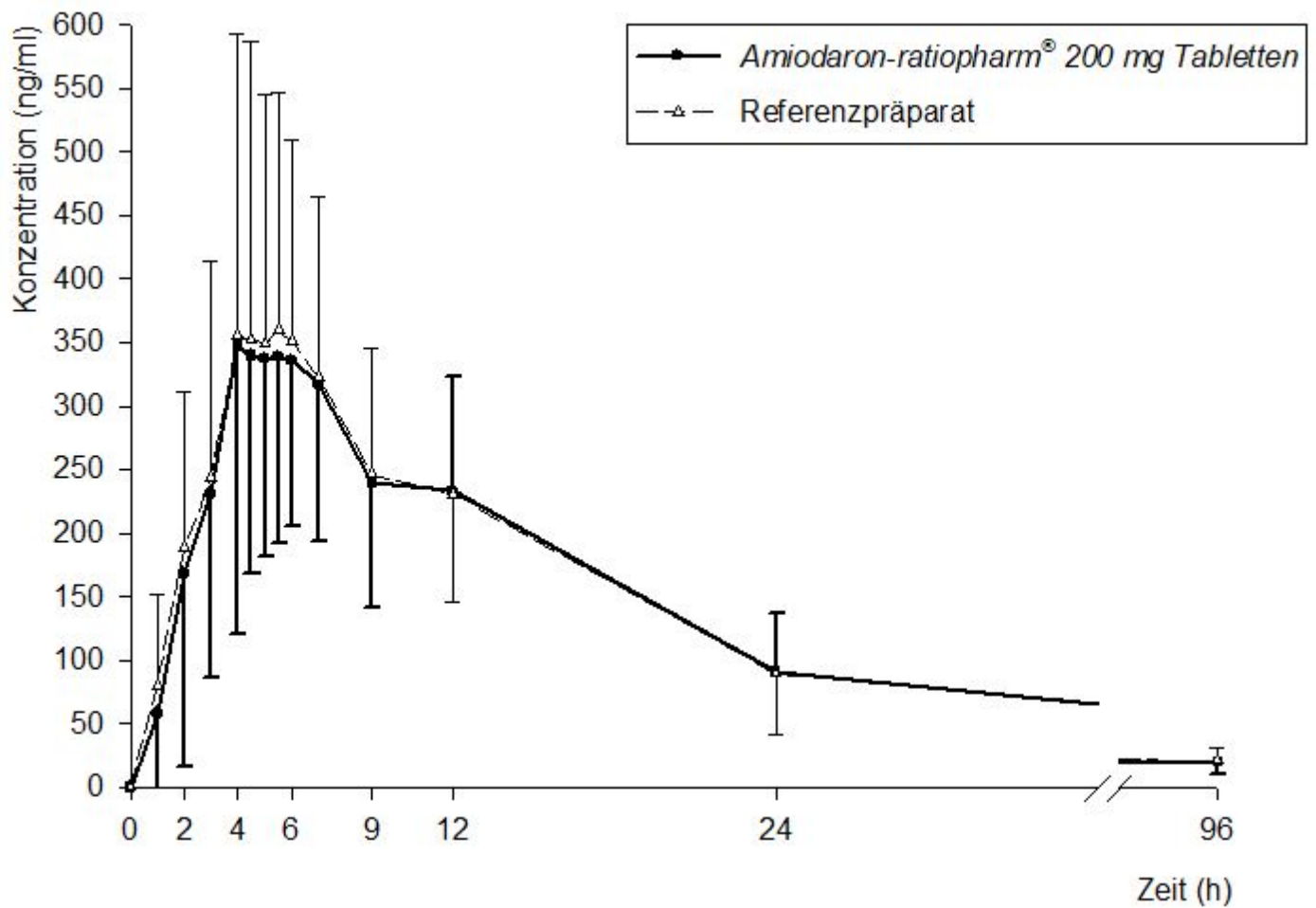
AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Amiodaron-ratiopharm® 200 mg Tabletten

ratiopharm



Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Amiodaron nach Einmalgabe von 2 Tabletten Amiodaron-ratiopharm® 200 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Amiodaron-ratiopharm® 200 mg Tabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 98,8 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.). Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.