

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Milliliter enthält 50 mg Amiodaronhydrochlorid.

Eine 3 ml Ampulle enthält 150 mg Amiodaronhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 60,6 mg Benzylalkohol/Ampulle mit 3 ml sterilem Konzentrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung (steriles Konzentrat). Das Produkt ist eine klare, hellgelbe Lösung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Amiodaron HCl Stragen ist nur zur Behandlung schwerer Rhythmusstörungen angezeigt, die auf andere Behandlungen nicht ansprechen oder bei denen andere Behandlungen nicht angewendet werden können.

Tachyarrhythmien in Verbindung mit dem Wolff-Parkinson-White-Syndrom.

Alle Arten von Tachyarrhythmien einschließlich supraventrikulärer, nodaler und ventrikulärer Tachykardien; Vorhofflattern und Vorhofflimmern; Kammerflimmern; wenn andere Arzneimittel unwirksam waren oder nicht-akzeptable Nebenwirkungen verursacht haben oder wenn invasive antiarrhythmische Behandlung kontraindiziert oder nicht wirksam ist.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung  
Intravenöse Anwendung

Die Behandlung sollte nur im Krankenhaus oder unter der Aufsicht eines Spezialisten begonnen und in der Regel überwacht werden.

Amiodaron HCl Stragen kann angewendet werden, wenn ein schneller Wirkungseintritt erforderlich ist oder wenn eine orale Anwendung nicht möglich ist.

#### Infusion

Die empfohlene Standard-Sättigungsdosis beträgt 5 mg/kg Körpergewicht in 250 ml 5%iger Glukoselösung, infundiert innerhalb von 20 Minuten bis 2 Stunden.

Dies kann 2- bis 3-mal innerhalb der folgenden 24 Stunden wiederholt werden (bis zu 1200 mg/24 Stunden [ca. 15 mg/kg Körpergewicht] in bis zu 500 ml 5%iger Glukoselösung) und die Infusionsrate muss entsprechend dem klinischen Ansprechen kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Injektion

In extremen klinischen Notfallsituationen kann das Arzneimittel, nach Ermessen des Arztes, als langsame Injektion von 150–300 mg in 10–20 ml 5%iger Glukose-

lösung über eine Zeit von mindestens 3 Minuten verabreicht werden. Die Lösung wird hergestellt, indem man 150 mg Amiodaron = 1 Ampulle in einer 10 ml Injektions-spritze aufzieht und diese mit 5%iger Glukoselösung auffüllt. Unmittelbar nach der letzten Injektion muss reine Glukoselösung verabreicht werden, da Amiodaron stark venenreizend wirkt. Eine erneute Injektion sollte nicht früher als 15 Minuten nach der ersten Injektion gegeben werden, auch wenn nur 1 Ampulle Amiodaron injiziert wurde (Möglichkeit eines irreversiblen Kollapses). Patienten, die auf diese Art mit Amiodaron HCl Stragen behandelt werden, müssen eng überwacht werden, z. B. in einer Intensivstation (siehe Abschnitt 4.4).

#### Wechsel von intravenöser zu oraler Behandlung:

Sobald eine angemessene Wirkung eingetreten ist, sollte begleitend eine orale Behandlung mit der üblichen Sättigungsdosis (d. h. 200 mg 3-mal/Tag) initiiert werden. Amiodaron HCl Stragen sollte dann schrittweise abgesetzt werden.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amiodaron bei Kindern ist bisher nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben.

Amiodaron HCl Stragen Injektionslösung darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen, Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren angewendet werden.

#### Ältere Patienten:

Wie bei allen Patienten ist es wichtig, dass die geringste wirksame Dosis verwendet wird. Obwohl es keinen Beweis dafür gibt, dass Dosisanpassungen bei dieser Patientengruppe notwendig sind, können diese Patienten empfindlicher für eine Bradykardie und Überleitungsstörungen sein, falls zu hohe Dosen eingesetzt werden. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Überwachung der Schilddrüsenfunktion gelten (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8).

Siehe Abschnitt 6.2 zur Information über Inkompatibilitäten.

#### Kardiopulmonale Reanimation:

Die empfohlene Dosis bei gegenüber Defibrillation resistentem Kammerflimmern/pulsloser ventrikulärer Tachykardie, ist 300 mg (oder 5 mg/kg Körpergewicht) verdünnt in 20 ml 5%iger Glukoselösung und schnell injiziert, gefolgt von der Verabreichung einer reinen Glukoselösung nach der letzten Injektion, da Amiodaron sehr venenreizend wirkt. Wenn das Kammerflimmern anhält, kann eine zusätzliche 150 mg (oder 2,5 mg/kg Körpergewicht) intravenöse Dosis in Erwägung gezogen werden.

Siehe Abschnitt 6.2 zur Information über Inkompatibilitäten.

#### Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion:

Obwohl für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion während einer Dauerbehandlung mit oralem Amiodaron keine Dosisanpassung erforderlich ist, ist eine engmaschige klinische Überwachung

für ältere Patienten sinnvoll, z. B. in einer Intensivstation.

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

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Iod oder Amiodaronhydrochlorid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. (Eine Ampulle enthält ca. 56 mg Iod).
- Sinusbradykardie, sinuatrialer Herzblock und Sick-Sinus-Syndrom, außer der Patient hat einen Herzschrittmacher (Gefahr eines Sinusknotenstillstands). Atrioventrikulärer Block, bifaszikuläre oder trifaszikuläre Überleitungsstörungen, sofern der Patient keinen Herzschrittmacher hat.
- Vorliegen oder Vorgeschichte einer Schilddrüsenerkrankung.
- Schwere Ateminsuffizienz, Kreislaufkollaps oder schwere arterielle Hypotonie.
- Hypotonie, Herzinsuffizienz und Kardiomyopathie sind ebenfalls Gegenanzeigen, wenn Amiodaron HCl Stragen als Bolusinjektion verwendet wird.
- Die Kombination von Amiodaron HCl Stragen mit Arzneimitteln, die Torsades de pointes induzieren könnten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Amiodaron HCl Stragen Injektionslösung darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen, Neugeborenen, Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die oben genannten Gegenanzeigen für Amiodaron sind nicht relevant, wenn Amiodaron während einer kardiopulmonalen Reanimation bei einem Patienten angewendet wird, der auf eine Herzdefibrillation nicht angesprochen hat.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Amiodaron HCl Stragen ist nur anzuwenden, wenn andere Antiarrhythmika unwirksam waren. Die Patienten müssen während der Behandlung auf Nebenwirkungen der Lunge, der Schilddrüse und der Leber engmaschig überwacht werden.

Eine intravenöse Injektion wird im Allgemeinen aufgrund des hämodynamischen Risikos (schwere Hypotonie, Kreislaufkollaps) nicht empfohlen, und eine intravenöse Infusion sollte, wann immer möglich, bevorzugt werden. Eine intravenöse Injektion darf nur in Notfallsituationen gegeben werden, wenn eine alternative Behandlung fehlgeschlagen ist und auch nur in einer kardiologischen Abteilung unter kontinuierlicher Überwachung (EKG, Blutdruck). Aufgrund ungenügender Dokumentation wird empfohlen, die Injektionslösung nicht ohne vorherige Verdünnung anzuwenden.

Die Dosierung beträgt ca. 5 mg/kg Körpergewicht und wird – außer im Falle einer kardiopulmonalen Reanimation eines Elektroschock-resistenten Kammerflimmerns – als eine Injektion über eine Zeit von mindestens 3 Minuten verabreicht.

Andere Produkte dürfen nicht über den gleichen intravenösen Zugang verabreicht werden. Wenn die Behandlung mit Amiodaronhydrochlorid weitergeführt werden muss, sollte dies über eine intravenöse Infusion erfolgen.

**Kinder und Jugendliche**

Amiodaron HCl Stragen Injektionslösung enthält Benzylalkohol (20 mg/ml). Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

Das Neugeborene sollte engmaschig bezüglich einer Schilddrüsenstörung überwacht werden.

**Herzerkrankungen:**

Amiodaronhydrochlorid besitzt eine geringe pro-arrhythmische Wirkung. Beginn von neuen Arrhythmien oder Verschlechterung von behandelten Arrhythmien, die manchmal tödlich waren, wurden berichtet. Es ist bedeutsam, aber schwierig, zwischen der mangelnden Wirksamkeit des Arzneimittels und einem proarrhythmischen Effekt zu unterscheiden, unabhängig davon, ob dies mit einer Verschlechterung der Herzerkrankung einhergeht, oder nicht. Proarrhythmische Effekte treten generell im Zusammenhang mit Arzneimittelwechselwirkungen und/oder Elektrolytverschiebungen auf (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Zu hohe Dosen können zu schwerer Bradykardie und zu Überleitungsstörungen führen, mit dem Auftreten eines idioventrikulären Rhythmus, insbesondere bei älteren Patienten oder während einer Digitalistherapie. Unter diesen Umständen sollte die Amiodaron HCl Stragen Behandlung abgesetzt werden. Falls notwendig, können Beta-Adrenozeptor-Agonisten oder Glucagon gegeben werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaronhydrochlorid, sollte bei einer schweren und symptomatischen Bradykardie das Einsetzen eines Herzschrittmachers erwogen werden.

Die pharmakologische Wirkweise von Amiodaronhydrochlorid induziert EKG-Veränderungen:

QT-Verlängerung (in Abhängigkeit von der Repolarisationsverlängerung), möglicherweise mit der Entwicklung von U-Wellen und deformierten T-Wellen; diese Veränderungen bedeuten keine Toxizität.

**Lungenerkrankungen:**

Bei intravenöser Gabe von Amiodaronhydrochlorid wurde in sehr seltenen Fällen über interstitielle Pneumonie berichtet. Wenn diese Diagnose vermutet wird, sollte eine Thorax-Röntgenuntersuchung durchgeführt werden. Die Amiodaronhydrochlorid-Behandlung sollte neu beurteilt werden, da sich eine interstitielle Pneumonie in der Regel nach frühzeitigem Absetzen von Amiodaronhydrochlorid zurückbildet, und eine Behandlung mit Kortikosteroiden sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sehr seltene Fälle schwerer, manchmal tödlich verlaufender, respiratorischer Komplikationen wurden gewöhnlich im Zeitraum unmittelbar nach einer Operation beobachtet (Schock-Lunge – akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen); eine mögliche Wechselwirkung mit einer hohen Sauerstoffkonzentration kann hiermit in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

tration kann hiermit in Zusammenhang stehen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

**Lebererkrankungen:**

Schwere hepatozelluläre Insuffizienz kann innerhalb der ersten 24 Stunden nach einer intravenösen Verabreichung von Amiodaronhydrochlorid auftreten und manchmal tödlich verlaufen. Eine engmaschige Überwachung der Transaminasen wird deshalb empfohlen, sobald mit der Amiodaronhydrochloridtherapie begonnen wird (siehe Abschnitt 4.8).

Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit Hypotonie, dekompensierter Kardiomyopathie und schwerer Herzinsuffizienz (siehe auch Abschnitt 4.3).

Amiodaron HCl Stragen sollte nur in kardiologisch spezialisierten Abteilungen unter kontinuierlicher Überwachung verabreicht werden (EKG und Blutdruck).

Wiederholte oder kontinuierliche Infusion über die peripheren Venen kann zu Reaktionen an der Injektionsstelle führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei einer voraussichtlichen wiederholten oder kontinuierlichen Infusion wird die Verabreichung über einen Zentralvenenkatheter empfohlen.

Bei einer Verabreichung als Infusion, kann Amiodaron HCl Stragen die Tropfengröße verkleinern, und es sollte gegebenenfalls die Infusionsrate angepasst werden.

Anästhesie: Vor der Operation sollte der Anästhetist darüber informiert werden, dass der Patient Amiodaronhydrochlorid erhält (siehe Abschnitt 4.5).

Arzneimittelwechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron mit den folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen: Betarezeptorenblocker, Calciumkanalblocker mit Herzfrequenz senkender Wirkung (Verapamil, Diltiazem), die Hypokaliämie verursachen können.

Bei Patienten, die Amiodaron gleichzeitig mit Simvastatin einnehmen, sollte die Simvastatindosis 20 mg/Tag nicht übersteigen.

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

Angesichts der langen und variablen Halbwertszeit von Amiodaron (ca. 50 Tage), besteht die Möglichkeit für Arzneimittelwechselwirkungen nicht nur bei gleichzeitiger Medikation, sondern auch mit Arzneimitteln, die nach dem Absetzen von Amiodaron verabreicht werden.

**Kombinationen, die kontraindiziert sind:**

Die gleichzeitige Behandlung mit den folgenden Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, ist aufgrund des erhöhten Risikos für Torsades de pointes kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3); zum Beispiel:

- Klasse IA-Antiarrhythmika, z. B. Chinidin, Procainamid, Disopyramid.
- Klasse III-Antiarrhythmika, z. B. Sotalol, Bretylium.
- Intravenöse Injektion von Erythromycin, Cotrimoxazol oder Pentamidin.
- Einige Neuroleptika, z. B. Chlorpromazin, Thioridazin, Fluphenazin, Pimozid, Haloperidol, Amisulprid und Sertindol.

- Lithium und trizyklische Antidepressiva, z. B. Doxepin, Maprotilin, Amitriptylin.
- Bestimmte Antihistaminika, z. B. Terfenadin, Astemizol, Mizolastin.
- Anti-Malaria Mittel, z. B. Chinin, Mefloquin, Chloroquin, Halofantrin.

**Kombinationen, die nicht empfohlen werden:**

Die gleichzeitige Behandlung mit den folgenden Arzneimitteln wird nicht empfohlen:

- Betarezeptorenblocker und bestimmte Calciumkanalblocker (Diltiazem, Verapamil); Potenzierung der negativ-chronotropen Eigenschaften, und die Überleitung verlangsamende Effekte können auftreten.
- Stimulierende Laxantien, die Hypokaliämien verursachen können, und so das Risiko für Torsades de pointes erhöhen. Andere Arten von Laxantien sollten verwendet werden.

**Vorsicht ist geboten:**

Bei der gleichzeitigen Behandlung mit den folgenden Arzneimitteln, die Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie verursachen können, z. B. Diuretika, systemische Kortikosteroide, Tetracosactrin, intravenöses Amphotericin, ist Vorsicht geboten.

In Fällen von Hypokaliämie sollten korrektive Maßnahmen durchgeführt werden und das QT-Intervall überwacht werden. Im Falle von Torsades de pointes sollten keine Antiarrhythmika gegeben werden; ein Schrittmacher kann eingesetzt werden und Magnesium kann intravenös verabreicht werden.

**Orale Antikoagulantien:**

Amiodaronhydrochlorid erhöht durch Hemmung von CYP 2C9 die Plasmakonzentrationen von oralen Antikoagulantien (Warfarin). Die Dosis von Warfarin sollte entsprechend reduziert werden. Häufigere Überwachung der Prothrombinzeit sowohl während als auch nach der Amiodaronhydrochlorid-Behandlung wird empfohlen.

**Digoxin:**

Verabreichung von Amiodaron HCl Stragen an einen Patienten, der bereits Digoxin erhält, führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Digoxin und verursacht so Symptome und Anzeichen, die im Zusammenhang mit hohen Digoxin-Spiegeln stehen. Eine Überwachung der klinischen Symptome und des EKG, sowie der Digoxin-Plasmaspiegel werden empfohlen. Die Digoxindosis muss im Allgemeinen verringert werden. Eine synergistische Wirkung auf die Herzfrequenz und die atrioventrikuläre Überleitung ist ebenso möglich.

**Phenytoin:**

Amiodaronhydrochlorid erhöht durch Hemmung von CYP 2C9 die Plasmakonzentrationen von Phenytoin. Die Phenytoin-Dosis sollte reduziert werden, wenn Anzeichen einer Überdosierung auftreten und die Plasmaspiegel sollten gemessen werden.

**Flecainid:**

Mögliche Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Flecainid durch Hemmung von CYP 2C6; die Flecainid-Dosis sollte angepasst werden.

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

Wenn solche Arzneimittel gleichzeitig mit Amiodaronhydrochlorid, einem Hemmer des CYP 3A4 verabreicht werden, kann dies zu höheren Plasmaspiegelkonzentrationen dieser Arzneimittel und damit verbunden, zu einer möglicherweise erhöhten Toxizität dieser Arzneimittel führen.

**Ciclosporin:**

Kombination mit Amiodaronhydrochlorid kann die Ciclosporin-Plasmaspiegel erhöhen. Die Dosierung sollte angepasst werden.

**Fentanyl:**

Die Kombination mit Amiodaronhydrochlorid kann die pharmakologischen Effekte von Fentanyl verstärken und so das Risiko seiner Toxizität erhöhen.

**Andere von CYP 3A4 metabolisierte Arzneimittel:**

Lidocain, Tacrolimus, Sildenafil, Ergotamin; Simvastatin und andere Statine, die durch CYP 3A4 metabolisiert werden (erhöhtes Risiko muskulärer Toxizität).

**Wechselwirkungen mit Substraten von anderen CYP 450 Isoenzymen:**

In-vitro Studien zeigen, dass Amiodaron über seinen Hauptmetaboliten auch das Potential hat, CYP 1A2, CYP 2C19 und CYP 2D6 zu inhibieren. Es ist zu erwarten, dass Amiodaron bei gleichzeitiger Anwendung die Plasmakonzentration von Arzneimitteln erhöht, deren Metabolisierung auf CYP 1A2, CYP 2C19 und CYP 2D6 beruht.

**Grapefruitsaft:**

Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4 und kann die Plasmakonzentration von Amiodaronhydrochlorid erhöhen. Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Amiodaronhydrochlorid vermieden werden.

**Allgemeinnarkose:**

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die sich einer Allgemeinnarkose unterziehen oder die eine hochdosierte Sauerstofftherapie erhalten. Es liegen einige Belege dafür vor, dass die Anwesenheit von Amiodaron möglicherweise das Risiko für Komplikationen während einer Allgemeinnarkose erhöht (atropinresistente Bradykardie, Blutdruckabfall, reduziertes Herzminutenvolumen). Einige Fälle von Atemnotsyndrom bei Erwachsenen, hauptsächlich im Zeitraum unmittelbar nach der Operation, wurden beobachtet. Eine mögliche Wechselwirkung mit einer hohen Sauerstoffkonzentration kann hiermit in Zusammenhang stehen

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**
**Schwangerschaft:**

Über die Sicherheit einer Anwendung in der Schwangerschaft liegen nur unzureichende Erfahrungen vor.

Im Hinblick auf die Wirkung von Amiodaronhydrochlorid auf die foetale Schilddrüse, sollte Amiodaronhydrochlorid während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt notwendig. Das Arzneimittel kann bei Schwangeren bei lebensbedrohlichen und Schwan-

gerschafts-bedrohenden Arrhythmien verwendet werden.

**Stillzeit:**

Amiodaronhydrochlorid geht in erheblichen Mengen in die Muttermilch über. Ist eine Behandlung während der Stillzeit erforderlich oder ist Amiodaronhydrochlorid während der Schwangerschaft angewendet worden, sollte abgestellt werden.

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

Einige der Nebenwirkungen, die in Abschnitt 4.8 erwähnt sind, können die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Jedoch ist dieser Abschnitt insofern nicht relevant, als Amiodaron HCl Stragen nur im Krankenhaus oder in Notfallsituationen verabreicht wird.

**4.8 Nebenwirkungen**

Siehe Tabelle auf Seite 4.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

**4.9 Überdosierung**

Über akute Überdosierungen mit Amiodaronhydrochlorid liegen einzelne Informationen vor. Einige Fälle von Sinusbradykardie, Herzblock, Anfälle ventrikulärer Tachykardie, Torsades de pointes, Kreislaufversagen und Leberversagen wurden berichtet.

**Symptome:**

Schwindel, Kopfschmerzen, AV-Block, Bradykardie, Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Blutdruckabfall, Übelkeit, Erbrechen (siehe auch Abschnitt 4.8).

**Behandlung:**

Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen, zusätzlich zu allgemeinen unterstützenden Maßnahmen. Der Patient sollte überwacht werden und, falls Bradykardie auftritt, können Beta-Adrenozeptor-Agonisten oder Glukagon verabreicht werden.

Spontan sistierende Anfälle von ventrikulärer Tachykardie können ebenfalls auftreten. Aufgrund der Pharmakokinetik von Amiodaronhydrochlorid wird eine adäquate und ausreichend lange Überwachung des Patienten, insbesondere des kardialen Status, empfohlen.

**Im Falle eines Verdachts auf eine Überdosierung, muss die Infusion sofort gestoppt werden.**

Weder Amiodaronhydrochlorid noch seine Metaboliten sind dialysierbar.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**
**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmika (Klasse III),  
ATC-Code: C01B D01

Amiodaron ist ein bi-iodiertes Benzofuran-derivat und ist aufgrund seiner Fähigkeit, die kardiale Aktionspotentialdauer sowohl in atrialen als auch in ventrikulären Muskelzellen durch Blockade von kardialen Kaliumkanälen (hauptsächlich der schnellen und langsamen Komponenten des verzögerten Kaliumausstroms, I<sub>Kr</sub> bzw. I<sub>Ks</sub>) zu verlängern, als Klasse-III-Antiarrhythmikum klassifiziert. Dadurch verlängert es die Refraktärzeit des Aktionspotentials, was zur Unterdrückung von Ektopien und Reentry-Arhythmien und zu einer Verlängerung des QTc-Intervals im EKG führt.

Außerdem blockiert Amiodaron kardiale Na<sup>+</sup>-Einströme (Klasse-I-Wirkung) und Ca<sub>v2</sub>-Einströme (Klasse-IV-Wirkung). Letzteres kann zur Verlangsamung der Überleitung (SA- und AV-Überleitung) führen. Während der Langzeitanwendung, scheint Amiodaron auch den Transport von Ionenkanälen vom endoplasmatischen Retikulum zur Plasmamembran in Herzmuskelzellen zu hemmen. Diese Wirkungen können auch zu den kardialen elektrophysiologischen Wirkungen von Amiodaron bei Daueranwendung beitragen. Zudem ist Amiodaron ein nicht-kompetitiver Antagonist sowohl an β- als auch an α-Adrenozeptoren und besitzt daher hämodynamische Wirkungen: Erweiterung von Koronararterien und periphere Vasodilatation, was zu einer Senkung des systemischen Blutdrucks führt. Negativ-inotrope, negativ-chronotrope und negativ-dromotrope Wirkungen scheinen durch die, durch Amiodaron induzierten, β-adrenergen antagonistischen Wirkungen, hervorgerufen zu werden. Amiodaron ist ein wirksamer Hemmer der Iod-Thyronin-5'-monodeiodinase-Aktivität (das hauptsächlich Enzym zur T<sub>4</sub>-T<sub>3</sub> Umwandlung). Einige Wirkungen von Amiodaron sind mit Hypothyreose vergleichbar, was möglicherweise auf der Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese beruht. In Ratten wurden Erhöhungen des thyreoidestimulierenden Hormons (TSH), Thyroxin (T<sub>4</sub>) und reverses Triiodthyronin (rT<sub>3</sub>), sowie Verminderung von Triiodthyronin (T<sub>3</sub>) im Serum als Folge einer Hemmung der Deiodierung von T<sub>4</sub> zu T<sub>3</sub> beobachtet. Diese antithyroiden Wirkungen von Amiodaron können zu seinen kardialen elektrophysiologischen Wirkungen beitragen. Der Hauptmetabolit Desethylamiodaron hat ähnliche Wirkungen auf die kardiale Elektrophysiologie wie seine Muttersubstanz.

**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.

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### Amiodaron HCl Stragen 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

**STRAGEN**  
PHARMA  
GMBH

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000, nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar))
Erkrankungen des Immunsystems:		Der Bestandteil Benzylalkohol kann Überempfindlichkeitsreaktionen verursachen	Anaphylaktischer Schock
Erkrankungen des Nervensystems:			Benigne intrakranielle Drucksteigerung (Pseudotumor cerebri), Kopfschmerzen
Herzerkrankungen:	Bradykardie, normalerweise mäßig ausgeprägt		Ausgeprägte Bradykardie, Sinusknotenstillstand, der eine Beendigung der Amiodaronhydrochloridbehandlung erfordert, vor allem bei Patienten mit gestörter Sinusknotenfunktion und/oder bei älteren Patienten. Beginn oder Verschlechterung einer Arrhythmie, manchmal gefolgt von Herzstillstand
Gefäßerkrankungen:	Senkung des Blutdrucks, gewöhnlich mäßig und vorübergehend. Fälle von schwerer Hypotonie oder Kollaps infolge von Überdosierung oder einer zu schnellen Injektion wurden berichtet.		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:			Interstitielle Pneumonie. Schwere respiratorische Komplikationen (akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen), manchmal tödlich. Bronchospasmus und/oder Apnoe in Fällen schwerer respiratorischer Insuffizienz, besonders bei Asthmapatienten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:			Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen:			Isolierte Erhöhung der Serumtransaminasen die in der Regel zu Beginn der Therapie mäßig ausgeprägt sind (1,5 bis 3-faches des Normalwertes). Die Werte können sich bei Dosisreduktion oder auch spontan normalisieren. Akute Lebererkrankungen mit hohen Serumtransaminasen und/oder Gelbsucht, einschließlich Leberversagen, manchmal tödlich verlaufend
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:			Schweißausbruch
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	Reaktionen an der Einstichstelle wie z. B. Schmerzen, Erythem, Ödem, Nekrose, Extravasation, Infiltration, Entzündung, Verhärtung, Thrombophlebitis, Phlebitis, Cellulitis, Infektion, Änderungen in der Pigmentierung		

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

#### Oral

- Aufsattdosis: 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).

#### Intravenös

- Aufsattdosis: 5 mg/kg Körpergewicht über 20 Minuten bis 2 Stunden,
- Erhaltungsdosis: 10 bis 15 mg/kg/Tag von über einige Stunden bis zu mehreren Tagen.

Falls erforderlich, kann gleichzeitig eine orale Anwendung mit der üblichen Aufsattdosis begonnen werden.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Amiodaronhydrochlorid ist ungewöhnlich und komplex und ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Absorption nach oraler Gabe ist variabel und kann verlängert sein, mit enterohepatischem Kreislauf. Der Hauptmetabolit ist Desethylamiodaron. Amiodaronhydrochlorid wird stark an Protein gebunden (> 95%). Die renale Ausscheidung ist minimal und die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich mit den Fäces.

Eine Studie an gesunden Freiwilligen sowie an Patienten nach intravenöser Verabreichung von Amiodaronhydrochlorid zeigte, dass das berechnete Verteilungsvolumen und die Gesamtblutclearance, bei Verwendung eines offenen 2-Kompartiment-Modells, in beiden Gruppen ähnlich war. Die Elimination von Amiodaronhydrochlorid nach intravenöser Injektion scheint biexponentiell zu sein mit einer Verteilungsphase, die ca. 4 Stunden dauert. Das sehr hohe Verteilungsvolumen, verbunden mit einem relativ geringen scheinbaren Volumen des Zentral-kompartments, lassen eine extensive Verteilung im Gewebe vermuten. Eine intravenöse Bolusinjektion von 400 mg ergab eine terminale Halbwertszeit von ca. 11 Stunden.

#### **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**

Im Rahmen der Untersuchungen zur chronischen Toxizität rief Amiodaronhydrochlorid Lungenschäden (Fibrosen, Phospholipidosen; bei Hamstern, Ratten und Hunden) sowie ZNS-Störungen (bei Ratten) hervor. Für die Auslösung von Lungenschäden scheinen oxidativer Stress und freie Radikale eine vorrangige Rolle zu spielen. Ferner verursachte Amiodaronhydrochlorid bei Ratten Leberschäden. Wirkungen von Amiodaron auf die Serum-Lipide können indirekt über Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Schilddrüsenhormonen hervorgerufen werden.

Amiodaronhydrochlorid ist eine stark phototoxische Substanz. Es gibt Hinweise, dass in Gegenwart von Amiodaron durch UV-Strahlung 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 Amiodaron nicht experimentell untersucht. Daher ist das photomutagene und photokarzinogene Potenzial von Amiodaron nicht bekannt.

In einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten rief Amiodaron vermehrt follikuläre Tumore der Schilddrüse hervor (bei männlichen Tieren bei Dosen ab  $\geq 5$  mg/kg/Tag, bei weiblichen Tieren bei Dosen ab  $\geq 16$  mg/kg/Tag). Diese Effekte scheinen durch Wirkungen von Amiodaron auf die Synthese und/oder Freisetzung von Schilddrüsenhormonen hervorgerufen zu werden. Daher lässt sich aus diesen Untersuchungen für die therapeutische Anwendung von Amiodaron beim Menschen kein kanzerogenes Potenzial ableiten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Benzylalkohol  
 Polysorbat 80  
 Wasser für Injektionszwecke  
 Salzsäure (pH-Einstellung)  
 Natriumhydroxid (pH-Einstellung)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer denen, die in Abschnitt 6.6 erwähnt sind.

Amiodaron HCl Stragen ist inkompatibel mit Salzlösungen und sollte ausschließlich in 5%iger Glukoselösung verabreicht werden. Lösungen, die weniger als 300 mg (zwei Ampullen) Amiodaron HCl Stragen in 500 ml 5%iger Glukoselösung enthalten, sind instabil und sollten nicht verwendet werden.

Die folgenden Wirkstoffe oder Lösungen zur Rekonstitution/Verdünnung oder Ausrüstung/Geräte sollten nicht gleichzeitig verabreicht/verwendet werden:

Die Verwendung von medizinischen Ausrüstungen oder Geräten, die Bestandteile aus Plastik wie DEHP (Di-2-ethylhexylphthalat) enthalten, kann in Verbindung mit Amiodaronhydrochlorid zum Herauslösen von DEHP führen. Um die Belastung der Patienten mit DEHP zu verringern, sollte die zubereitete Amiodaronhydrochlorid-Infusionslösung vorzugsweise durch ein DEHP-freies Infusionssystem verabreicht werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

Rekonstituierte/verdünnte Lösung: Nach der Verdünnung in 5%iger Glukoselösung wurde die chemische und physikalische Stabilität über 36 Stunden bei 25 °C bei Lichtexposition nachgewiesen

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, unterliegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu Lagerungsbedingungen des rekonstituierten/verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

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

Klare Typ-I-Glasampullen, die 3 ml Lösung enthalten.

Packungsgröße: 5 × 1 Ampulle, 10 × 1 Ampulle.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

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

Zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösung verwerfen.

Die Verdünnung muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Vor der Verwendung ist die Lösung visuell auf Partikelfreiheit und Verfärbung zu prüfen. Es

sollten nur klare und partikelfreie Lösungen verwendet werden.

Lösungen die weniger als 300 mg Amiodaron (zwei Ampullen) in 500 ml Glukoselösung enthalten, sind nicht stabil und dürfen nicht verwendet werden. Es wird außerdem darauf hingewiesen, dass mit der Amiodaron-Infusionslösung keine anderen Substanzen gemischt werden dürfen.

Amiodaron HCl Stragen darf ausschließlich in 5%iger Glukoselösung verabreicht werden.

Amiodaron HCl Stragen darf nicht mit anderen Arzneimitteln in der gleichen Spritze gemischt werden.

Intravenöse Infusion:

Die berechnete Dosis wird mit 250 ml 5%iger Glukoselösung verdünnt. Siehe Abschnitt 4.2.

Intravenöse Injektion:

150–300 mg (entsprechend 3–6 ml Amiodaron HCl Stragen) wird mit 10–20 ml 5%iger Glukoselösung verdünnt. Siehe Abschnitt 4.2.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Stragen Nordic A/S  
 Helsingørgade 8C  
 3400 Hillerød  
 Dänemark

Mitvertrieb  
 STRAGEN Pharma GmbH  
 Eupener Strasse 135–137  
 50933 Köln

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

67623.00.00

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

09. Juni 2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

20. März 2014

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
 60329 Frankfurt